

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
«ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ЭПИДЕМИОЛОГИИ» ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ
ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА**

На правах рукописи

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Мазанкова Людмила Николаевна

академик РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Акимкин Василий Геннадьевич

Москва – 2024 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	21
1.1. Эпидемиологические особенности заболеваемости новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) населения Российской Федерации и г. Москвы	21
1.2. Клинические особенности COVID-19 у детей	29
1.3. Лечение COVID-19 у детей.....	44
1.4. Диагностика COVID-19 у детей	55
1.5. Профилактика COVID-19 у детей из групп риска тяжелого течения	57
1.6. Профилактические и противоэпидемические мероприятия при COVID-19 в детском стационаре.....	58
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	61
2.1. Материалы и дизайн исследования	63
2.2. Методы исследования.....	70
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ДИНАМИКИ УРОВНЯ И СТРУКТУРЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19) В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ В ПЕРИОД 2020–2022 гг.....	77
3.1. Характеристика эпидемического процесса COVID-19 на территории РФ..	77
3.2. Анализ заболеваемости COVID-19 у детей в Российской Федерации и г. Москве	84
ГЛАВА 4. СТРУКТУРА ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ГЕНОВАРИАНТОВ SARS-CoV-2 НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И Г. МОСКВЫ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ЭПИДЕМИИ (2021-2022 ГГ.) И ИХ ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ COVID-19 У ДЕТЕЙ.....	104
ГЛАВА 5. КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ COVID-19 у ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ. ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ	126
5.1. Вирусная пневмония, вызванная SARS-CoV-2.....	128
5.2. Гастроинтестинальная форма COVID-19 у детей.....	142
5.3. Мультисистемный воспалительный синдром у детей, связанный с COVID-19	147

ГЛАВА 6. COVID-19 У ДЕТЕЙ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ	161
6.1. Структура коморбидной патологии у детей с различными формами тяжести COVID-19	161
6.2. Клинико-лабораторная характеристика тяжелых форм COVID-19 у детей с коморбидной патологией	170
ГЛАВА 7. ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ ИЗ ГРУПП РИСКА ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19	177
7.1. Опыт совершенствования терапии COVID-19 у детей групп риска тяжелого течения с применением вируснейтрализующих моноклональных антител к SARS-CoV-2.....	177
7.2. Опыт совершенствования терапии COVID-19 у детей групп риска развития тяжелого течения с применением антиковидной плазмы и иммуноглобулина человека против COVID-19.....	200
7.3. Опыт совершенствования терапии COVID-19 у детей групп риска развития тяжелого течения с применением рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6	215
7.4. 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.....	221
ГЛАВА 8. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЫСОКОДОЗНОЙ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С COVID-19	226
ГЛАВА 9. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИСТЕМЫ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ И ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ COVID-19 В ДЕТСКОМ МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ.....	239
9.1. Организация оказания медицинской помощи при госпитализации больных или лиц с подозрением на COVID-19 в приемном отделении детского многопрофильного стационара.....	241
9.2. Оказание медицинской помощи детям с вероятным (клинически подтвержденным) случаем COVID-19 или подозрением на COVID-19 в инфекционном отделении детского многопрофильного стационара	246
9.3. Оказание экстренной медицинской помощи хирургическим пациентам с COVID-19 в стационарных условиях.....	252
9.4. Госпитализация детей с установленным диагнозом новой коронавирусной инфекции COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания	253

9.5. Организация медицинской помощи при выявлении пациента с диагнозом коронавирусной инфекции COVID-19 в неинфекционном отделении	256
9.6. Эпидемиологическая безопасность оказания медицинской помощи детям и профилактика ИСМП в детском многопрофильном стационаре в период эпидемии COVID-19	257
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	261
ВЫВОДЫ	286
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	290
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	292
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	293
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	297

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

По данным Роспотребнадзора первые случаи заболевания COVID-19 у детей зарегистрированы в начале марта 2020 г. [58]. 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% [6, 18, 61–63].

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 [2–7, 18, 70].

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 [4–6, 20, 53]. 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 [29, 44, 59–63, 118, 121, 221, 241, 252, 319]. По данным авторов, тяжелую форму болезни у детей регистрировали лишь в 0,2% всех случаев, что существенно ниже, чем у взрослых [23, 29].

В апреле 2020 г. появились первые сообщения о мультисистемном воспалительном синдроме у детей, ассоциированном с COVID-19, и связанных с ним летальных случаях [1, 23, 36, 39, 41, 42, 67, 90, 132, 290].

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 [55, 118, 134, 167, 187, 197, 232, 247].

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 особое внимание 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. [74, 79, 82, 150, 154, 203], эффективность и безопасность применения которых в педиатрической практике требуют дальнейших исследований.

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 [30, 90, 118, 120, 124, 155, 206, 262, 285, 295].

Уже на ранних этапах пандемии, начиная с 2020 г., была необходима систематизация накопленных данных об эпидемиологических и клинико-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 [15, 23–27].

В РФ при описании случаев COVID-19 у детей, обусловленных разными геновариантами вируса SARS-CoV-2, не проводилась оценка клинико-лабораторных особенностей, имеются лишь описания отдельных клинических случаев течения болезни при идентифицированном геноварианте SARS-CoV-2 [48, 53].

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 биологических жидкостях (слизь из носа и ротоглотки, кровь и кал) у детей с COVID-19 и их влияния на форму и тяжесть заболевания. 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 [160].

Не изучено влияние коморбидной патологии у детей на тяжесть клинических проявлений болезни и ее исходы [100, 110, 134, 156]. 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, которые внесут большой вклад в практическую деятельность врачей педиатров, инфекционистов и эпидемиологов.

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 исследования:

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

Задачи 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 подъём (с марта 2020 г. по июль 2020 г.) и II подъём (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 вирусывыделения в острый период заболевания. Длительность вирусывыделения РНК SARS-CoV-2 в назофарингеальном мазке не имеет зависимости от количества копий вируса: у детей с низкой вирусной нагрузкой (10^3 – 10^4 ГЭ/мл) длительность вирусывыделения составила $10,65 \pm 5,5$ дней, а у детей с высокой вирусной нагрузкой (10^6 – 10^8 ГЭ/мл) – $9,2 \pm 3,8$ дней ($p > 0,05$). Высокая вирусная нагрузка SARS-CoV-2 определялась в назофарингеальных мазках у детей с COVID-19 в группах риска тяжелого течения (иммунокомпрометированные 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. Определена 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 назофарингеальной мазке у всех пациентов к 11 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 иммунокомпрометированных 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 в 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 клиничко-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 принадлежит 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, связанных с COVID-19, в детском многопрофильном стационаре. Автор персонально анализировал медицинские данные всех госпитализированных детей с COVID-19, осуществил ввод данных в электронный формат, провел статистическую обработку результатов и представил сводные таблицы. Он также ответственен за все этапы

работы - от начала до конца - включая написание диссертации, подготовку научных докладов и публикаций.

Внедрение результатов работы в практику

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 клинико-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 г., 2021 г., 2022 г., 2023 г.); XII, XIII, XIV, XV ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням им. академика В.И. Покровского (г. Москва, Россия, 2020 г., 2021 г., 2022 г., 2023 г.); научно-практической конференции «Покровские чтения» (г. Москва, Россия, 2020 г., 2021 г., 2023 г.); XI, XII, XIII Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (г. Санкт-Петербург, Россия, 2020 г., 2021 г., 2022 г.); 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 г., 2022 г.); 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 г., 2023 г.); 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 г., 2023 г.); 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 г., 2022 г.); 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 г., 2023 г.); 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.).

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиологические особенности заболеваемости новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) населения Российской Федерации и г. Москвы

Пандемия COVID-19 предопределила актуальность анализа клинико-эпидемиологических особенностей в различные периоды подъёма заболеваемости среди детского населения для оптимизации диагностики, терапевтической тактики, а также мероприятий профилактического и противоэпидемического характера, направленных против коронавирусной инфекции COVID-19 у детей [3–7,18, 58–63].

Данные, которые вы привели, отражают серьезность ситуации с COVID-19 в Российской Федерации. В 2020 году показатель заболеваемости в размере 2 152,63 на 100 тыс. населения указывает на высокий уровень распространения инфекции. Динамика числа заболевших COVID-19 характеризовалась двумя подъёмами заболеваемости и снижением в летний период. Преимущественно поражаемым контингентом были лица в возрасте от 30 до 64 лет. Доля детей в общей возрастной структуре не менялась: школьники – 5,1%, студенты – 1,8%, дети дошкольного возраста – 3,3%. Тяжелые формы заболевания преимущественно отмечались в возрастной группе лиц старше 55 лет (77,6%) [58].

В 2020 г. показатель заболеваемости COVID-19 в г. Москве был в 3,02 раза выше по сравнению с РФ (в РФ – 2 152,63 на 100 тыс. населения). Число случаев COVID-19 в Москве составило 25,8% от всех случаев, выявленных в РФ. Первые случаи COVID-19 в г. Москве были зарегистрированы в марте 2020 г. С марта 2020 г. по май 2020 г. наблюдался резкий рост заболеваемости новой коронавирусной инфекцией. С мая 2020 г. по сентябрь 2020 г. наблюдалась тенденция к снижению заболеваемости, а уже с августа 2020 г. по декабрь 2020 г. вновь был рост заболеваемости населения.

Большинство зарегистрированных случаев COVID-19 приходилось на взрослое население, особенно среди лиц в возрасте 30–49 лет (35%). Доля детей в

возрасте до 17 лет, заболевших COVID-19, составляла 10,5% (дети до 1 года – 0,6%, 1 год – 6 лет – 3%, 7–14 лет – 5,1%, 15–17 лет – 1,8%) [58].

По данным Роспотребнадзора, во всех регионах страны в 2022 г. было выявлено 12 102 028 случаев заболеваемости COVID-19-инфекции (в 2021 г. – 9 054 041, в 2020 г. – 3 159 297), показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 8 296,77. Статистика, которую вы привели, демонстрирует значительное увеличение числа случаев COVID-19 в Российской Федерации в 2022 году по сравнению с предыдущими годами. Рост заболеваемости на 34,2% по сравнению с 2021 годом и удвоение заболеваемости среди детей до 17 лет являются тревожными показателями, которые требуют внимания со стороны общественного здравоохранения. Заболеваемость детского населения превысила показатель 2021 г. в 2 раза и составила 6 243,98 на 100 тыс. населения. Удельный вес возрастной группы от 0 до 17 лет составил 15,7%. Возрастные группы детского населения РФ распределились следующим образом: < 1 года – 12%, 1 год – 6 лет – 4%, 7–14 лет – 7% и 15–17 лет – 3% [60].

В 2022 г. в клинической структуре заболеваемости доля вирусной пневмонии составила 4,6% от всех зарегистрированных случаев COVID-19 (551 169 случаев), из них в 80,9% случаев вирус идентифицирован (445 912 пациентов). Для сравнения в 2021 г. доля пневмоний составила 22%. У 830 143 человек было выявлено бессимптомное носительство SARS-CoV-2 [60].

При анализе заболеваемости COVID-19 по формам тяжести инфекции установлено, что в 2022 г. в структуре заболеваемости преобладали лёгкая (69,1%) и средняя (29,8%) формы [60].

Значительное увеличение заболеваемости COVID-19 в Москве в 2022 году по сравнению с предыдущим годом отражает тенденцию, которую мы видим во многих крупных городах и регионах. В 2022 г. в г. Москве COVID-19 число заболевших составило 1 384 239 человек (показатель заболеваемости составил 10 928,29 на 100 тыс. населения), что на 7,5% больше, чем в 2021 г., когда было выявлено 1 285 356 случаев (показатель – 10 163,59 на 100 тыс. населения). По сравнению с РФ показатель заболеваемости COVID-19 в г. Москве был на 32,8%

выше (в РФ – 8 226,44 на 100 тыс. населения). Количество случаев COVID-19 в г. Москве составило 11,5% от всех случаев, выявленных в РФ.

Внутригодовая динамика заболеваемости COVID-19 в г. Москве характеризовалась периодическими подъёмами заболеваемости каждые 5–7 месяцев, что, вероятно, было связано с поступлением в циркуляцию новых геновариантов вируса SARS-CoV-2 [63].

В 2022 г. число заболевших COVID-19 было наиболее зарегистрировано среди взрослого населения (85,1% от всех зарегистрированных случаев), в 2021 г. доля лиц старше 18 лет составляла 89,3%. Доля детей до 17 лет, заболевших COVID-19, в 2022 г. составляла 14,9%, в 2021 г. – 10,7%. Доля зарегистрированных случаев COVID-19 среди детей в 2022 г. увеличилась, а взрослых – уменьшилась.

В 2022 г. данные указывают на значительные изменения заболеваемости COVID-19 в стране. Особенно тревожным является рост числа случаев среди самых маленьких детей, до одного года (18 093,9 на 100 тыс. населения), в то время как в 2021 г. максимальный уровень заболеваемости отмечался у лиц старше 18 лет (10 929,5 на 100 тыс. населения), а минимальный – у детей в возрасте 3 года – 6 лет (6 805,0 на 100 тыс. населения), в 2021 г. – в этой же возрастной группе (4 850,1 на 100 тыс. населения). В 2022 г. в структуре заболеваемости COVID-19 среди детей наиболее часто болели дети в возрасте до 1 года [63].

Увеличилась доля пациентов, заболевших COVID-19, с клиническими проявлениями острых респираторных вирусных инфекций в 2022 г. с 51,8% до 62,2%. Удельный вес лиц без клинических проявлений также возрос и составил 31,3% (в 2021 г. – 21,8%). Выраженно снизилась доля заболевших COVID-19 с проявлениями вирусной пневмонии по сравнению с 2021 г. (с 26,3% до 6,4%) [63]. В 2022 г. COVID-19 протекала у заболевших в основном в клинической форме ОРВИ или бессимптомно. При рассмотрении клинических проявлений COVID-19 в зависимости от возраста отмечалось, что среди детей в 80,3% случаев наблюдались симптомы ОРВИ, в 19,2% – бессимптомное течение и только в 0,5% – вирусная пневмония. Клиническое течение COVID-19 у лиц старшего возраста также характеризовалось преобладанием клиники ОРВИ (59,1%) и бессимптомным

течением инфекции (33,5%), а вирусные пневмонии встречались в 7,5% зарегистрированных случаев [63].

Впервые COVID-19-инфекция была зарегистрирована в городе Ухань (провинция Хубей, КНР) в декабре 2019 г. Новый коронавирус SARS-CoV-2 принадлежит к роду *Betacoronavirus* (подрод *Sarbecovirus*) семейства *Coronaviridae* [75, 137, 152, 174, 189, 285, 289]. Его быстрое глобальное распространение привело к пандемии. Первый случай в России был зарегистрирован 1 марта 2020 г. 11 мая 2020 г. Россия стала четвертой в списке стран с наибольшим количеством подтвержденных случаев COVID-19. По данным Роспотребнадзора на 28.05.2023 г., в России было проведено более 300 000 000 диагностических тестов, благодаря которым было выявлено 22 917 873 заболевших. В Российской Федерации COVID-19 у детей регистрировался в 6–7% случаев, стационарное лечение было необходимо 10% из них. В тяжелой форме болезнь протекала у 1% детей, у которых, как правило, были тяжелые сопутствующие заболевания в анамнезе [27, 63].

В начале пандемии COVID-19 было замечено, что количество подтвержденных случаев среди детей было значительно ниже, чем среди взрослого населения [4, 7, 27, 44, 58, 61].

Новая коронавирусная инфекция в РФ протекала с волнами подъемов и спадов, которых всего было зарегистрировано 5 (в марте 2020 г. – мае 2022 г.). Максимальная зафиксированная заболеваемость отмечалась в V подъем (905,37 на 100 тыс. населения) при среднем показателе заболеваемости в 2021 г. – марте 2022 г. – 155,3 на 100 тыс. населения. В общей структуре заболевших доля детей 0–17 лет увеличилась: с 10% в 2020 г. до 18% в 2022 г. [2–7, 18].

«Волны» эпидемического подъема заболеваемости, обусловленные разными геновариантами коронавируса SARS-CoV-2, характеризовались различной тяжестью течения болезни, длительностью и вовлеченностью в эпидпроцесс групп населения разного возраста [2–7, 18].

Накопление данных о геномных последовательностях SARS-CoV-2 играет ключевую роль в понимании эволюции вируса и его распространения и является

международной задачей, контролируемой ВОЗ. В международной базе данных GISAID накоплены данные по геномам коронавируса (в том числе некоторое количество данных из РФ), их филогенетический анализ проводится в открытом доступе в режиме реального времени. ВОЗ разделяет штаммы на три группы – VOC (variants of concern, варианты, вызывающие беспокойство), VOI (variants of interest, варианты, вызывающие интерес), VUM (variants under monitoring, варианты под наблюдением). Геноварианты с измененными фенотипическими свойствами, вызвавшие беспокойство: Alpha (B.1.1.7, Q.1–Q.8), Beta (B.1.351, B.1.351.2, B.1.351.3), Gamma (P.1, P.1.1, P.1.2), Delta (подлиния B.1.617.2 и AY.1), Omicron (B.1.1.529 + BA.) [243, 295–298].

Геновариант Alpha (B.1.1.7) был выявлен в Великобритании в конце 2020 г. и первым был причислен к группе VOC, так как его фенотипическим отличием является более быстрое распространение (на 50% выше, чем у исходного) [243].

Варианты Beta (B.1.351), впервые идентифицированный в Южной Африке, и Gamma (P.1), впервые идентифицированный в Бразилии, обладали более низкой способностью к передаче, чем Alpha, но более высокой, чем у вируса с исходным геномом, кроме того, Beta умел частично обходить иммунную защиту [243].

По данным Роспотребнадзора, с середины апреля по июнь 2020 г. в РФ отмечался I подъём заболеваемости COVID-19, так называемая «I волна COVID-19». С октября по декабрь 2020 г. был зарегистрирован II подъём заболеваемости COVID-19. С мая по июнь 2021 г. III подъём заболеваемости COVID-19, связанный с появлением на территории Российской Федерации геноварианта Delta вируса SARS-CoV-2 (VOC21APR-02, B.1.617.2), который достаточно быстро стал доминирующим в структуре циркулирующих штаммов SARS-CoV-2 [58–60]. Первые сообщения о геноварианте SARS-CoV-2 Delta (подлинии B.1.617.2 и AY.1) были зарегистрированы в октябре 2020 г. в Индии, также были получены сообщения о тяжелом течении COVID-19 среди заболевших [99, 107, 243].

В РФ IV подъём заболеваемости COVID-19 был связан с продолжающейся циркуляцией геноварианта Delta, его контагиозность была выше в 2 раза по сравнению с исходным геновариантом SARS-CoV-2 [8–10, 281]. Также было

отмечено снижение эффективности вакцинопрофилактики [16–19] и тот факт, что при инфицировании геновариантом Delta возросло количество госпитализированных пациентов [5, 18, 34, 193].

В ноябре 2021 г. был зарегистрирован новый геновариант вируса SARS-CoV-2 Omicron, с появления которого в начале 2022 г. в РФ начался V стремительный подъём заболеваемости COVID-19. Новый геновариант SARS-CoV-2 Omicron в начале 2022 г. включал сублинию BA.1, которую быстро начала вытеснять сублиния BA.2. Уже позже появились и другие сублинии, в т.ч. BA.4/BA.5, и рекомбинантные формы ХВВ [5, 59, 62, 70, 135, 243].

Многочисленные исследования показали, что BA.2 имеет преимущество распространения по сравнению с BA.1, первоначальные данные показывают, что BA.2 по своей природе более «заразен», чем BA.1 [21, 91, 97].

В 2022 г. ВОЗ выделила новую категорию отслеживания VOC-LUM – вызывающие беспокойство варианты, находящиеся под наблюдением. К ней были отнесены шесть вариантов Omicron: BA.4, BA.5, BA.2.12.1, BA.2.9.1, BA.2.11. BA.2.13. Число вариантов SARS-CoV-2, вызывающих беспокойство и относящихся к геновариантам Alpha, Beta, Gamma и Delta, было сокращено, что являлось значимым шагом в мониторинге пандемии.

Это отражало улучшение ситуации с COVID-19 и эффективность принимаемых мер. Однако, было продолжено наблюдение за рекомбинантными вариантами, такими как сочетание Delta и Omicron, впервые обнаруженное во Франции, поскольку они обладали новыми свойствами, влияющими на передачу вируса и его вирулентность. Структура вируса была получена от двух линий: AY.4 и BA.1 [21, 243].

С появлением первых случаев заболевания, вызванного SARS-CoV-2, были проведены первые попытки секвенирования и анализа генома. Результаты геномного секвенирования содержатся в международной базе GISAID, в том числе данные из РФ [173, 266, 267].

В России в 2021 г. была создана Национальная база VGARus, которая представляет собой важный инструмент для сбора и анализа геномных данных

вирусов, включая SARS-CoV-2, в России. Разработанная ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, она играет ключевую роль в национальных усилиях по мониторингу и реагированию на пандемию COVID-19. Информация о расшифровке генома возбудителя коронавируса поступает в Национальную базу данных VGARus из федеральных и региональных организаций РФ, проводящих молекулярно-генетические исследования вируса SARS-CoV-2. В настоящее время в национальной базе данных VGARus зарегистрировано около 300 000 последовательностей вируса SARS-CoV-2, из них 200 000 полногеномных сиквенсов, 38 966 фрагментных сиквенсов (S-белок) [5, 20, 47].

В некоторых случаях у пациентов с COVID-19 обнаруживаются определенные мутации в гене, кодирующем спайк-белок вируса SARS-CoV-2. Некоторые мутации спайк-белка, например, D614G, были связаны с увеличенной передачей вируса и более высокой вирулентностью. Другие мутации могут способствовать развитию определенных осложнений при COVID-19. Например, мутация под названием N501Y была обнаружена у некоторых вариантов SARS-CoV-2, таких как B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta) и P.1 (Gamma). Эта мутация может увеличить способность вируса связываться с рецепторами на клетках человека и повышать его заразность. Известно, что некоторые мутации или комбинации мутаций связаны с повышенным риском развития тромбозов или изменением свертываемости крови у тяжелобольных пациентов с COVID-19. Долгосрочные последствия COVID-19 или постковидный синдром также являются действительными проблемами для некоторых пациентов после того, как они переболели болезнью. Эти осложнения могут включать усталость, проблемы дыхания, когнитивные нарушения и другие симптомы, которые продолжаются после разрешения активной фазы инфекции. Это может совершенно непредсказуемым образом отразиться на методах лечения и профилактики, а также на выборе метода диагностики заболевания, вызванного этим вирусом. Изучение генома SARS-CoV-2 и мониторинг мутаций в отдельных штаммах имеют важное значение для борьбы с COVID-19. Это позволяет ученым лучше понять эволюцию

вируса, его распространение и эффективность имеющихся методов противодействия [87, 96, 103, 177, 180, 244].

Отечественные институты также не проходят мимо такой актуальной проблемы как генотипирование. В настоящее время активно публикуются работы, раскрывающие важность подобных исследований. Так, ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора опубликовал результаты широкомасштабного исследования о проявлениях эпидемиологического процесса COVID-19 [5]. В работе отмечается важность идентификации SARS-CoV-2 как этиологического фактора своевременной изоляции и назначения необходимого объема терапии. Циркуляция вируса среди клинически здорового населения составила в среднем 7–8%, а частота выделения вируса у пациентов с диагнозами «ОРВИ» или «пневмония» составляла 70–80%, что также говорит о практической значимости генотипирования. В работе отмечено, что на фоне общего подъёма заболеваемости росла и частота выделения вируса от клинически здоровых лиц, что обосновывает значимость периодического тестирования для прогнозирования дальнейшего распространения вируса.

По данным авторов [123, 160], высокая вирусная нагрузка SARS-CoV-2 в назофарингеальных мазках была связана с увеличением смертности пациентов от COVID-19. При измерении вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в плазме крови ее высокий уровень ассоциировался с тяжелым течением заболевания, более низким абсолютным количеством лимфоцитов и повышением маркеров воспаления (С-реактивный белок и цитокины) [121]. В РФ практически отсутствуют данные о значении величины вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в клиническом течении новой коронавирусной инфекции COVID-19 как у взрослых, так и у детей.

В зарубежных и отечественных источниках с 2020 г. по настоящее время представлены эпидемиологические характеристики основных штаммов SARS-CoV-2 у взрослых [74, 89, 97, 107, 115, 135, 184, 193], но в доступных информационных источниках практически отсутствуют исследования, посвященные изучению генотипического разнообразия SARS-CoV-2 в детской

популяции и особенностям течения у детей новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной разными геновариантами SARS-CoV-2.

Эволюция SARS-CoV-2 продолжается, и новые эпидемические подъёмы заболеваемости COVID-19 связаны с циркуляцией новых геновариантов SARS-CoV-2, которые, в свою очередь, определяют эпидемиологические и клиничко-патогенетические особенности заболевания. В связи с этим необходимо продолжать отслеживать и проводить независимый и сравнительный анализ различных сублиний геновариантов SARS-CoV-2. Вновь появившиеся геноварианты вируса SARS-CoV-2 могут влиять на изменение клинической картины болезни, что в настоящее время не отражено в научной литературе, в том числе журналах педиатрического профиля.

В отечественной литературе практически отсутствуют систематизированные данные о характере течения новой коронавирусной инфекции в зависимости от геноварианта SARS-CoV-2 и уровня вирусной нагрузки у детей. Изучение представленной проблемы позволит оценить вклад мутаций SARS-CoV-2 в клиничко-лабораторные особенности течения COVID-19 у детей и зависимость тяжести заболевания от уровня вирусной нагрузки в биологических средах.

1.2. Клинические особенности COVID-19 у детей

В настоящее время стало понятно, что коронавирус SARS-CoV-2 способен вызывать разные патологические изменения в организме, оказывая негативное влияние не только на дыхательную систему, но и на другие органы и ткани. Это может приводить к возникновению системного заболевания [10, 14, 29, 33, 66, 114, 140, 189, 245, 256, 263, 272, 319].

Симптоматика коронавирусной инфекции COVID-19 у детей может проявляться по-разному. У некоторых детей могут появляться симптомы, схожие с таковыми у взрослых пациентов: высокая лихорадка, признаки интоксикации (миалгия, тошнота, слабость) и симптомы поражения респираторного тракта (кашель, боль в горле, заложенность носа). Однако у некоторых детей могут

преобладать желудочно-кишечные симптомы, которые довольно распространены и могут включать боль в животе, диарею и рвоту. Диарея отмечается чаще у детей, чем у взрослых. У некоторых детей также могут возникать нарушения обоняния и вкуса, которые характерны для взрослых. Однако из-за возрастных особенностей маленькие дети могут не всегда активно жаловаться на эти симптомы или не понимать своих ощущений. Важно отметить, что не все дети проявляют явные клинические признаки заболевания и могут быть асимптоматическими или иметь только легкие симптомы. Большинство детей выздоравливают в течение 1-2 недель, однако стоит отметить, что не менее 25% детей могут переносить инфекцию бессимптомно. Эти данные подчеркивают важность внимательного наблюдения за детьми, перенесшими COVID-19, даже если они не проявляют явных симптомов, поскольку они все равно могут быть источником распространения вируса и подвержены риску развития долгосрочных последствий [14, 20, 27, 44, 49, 94, 172].

Для вируса SARS-CoV-2 пути проникновения в организм осуществляется через эпителий верхних дыхательных путей или желудочно-кишечного тракта. Важную роль в этом патологическом процессе отведена рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), которые расположены на цитоплазматической мембране клеток. АПФ2 присутствует в разных типах клеток, таких как альвеолярные клетки II типа в легких, энтероциты тонкого кишечника, эндотелиальные клетки артерий и вен, клетки гладкой мышцы артерий и макрофаги. Наивысший уровень экспрессии АПФ2 и TSP2 наблюдается в субсегментарных бронхах, особенно в секреторных клетках. Обнаружение обоих компонентов в различных органах у пациентов с COVID-19 может объяснить полиорганные патологические изменения, которые наблюдаются при этом заболевании [49, 279, 186].

Исследователями доказано, что уровень экспрессии рецептора АПФ2 у детей может быть ниже по сравнению с взрослыми. Следовательно, более низкая экспрессия АПФ2 может приводить к меньшему количеству вирусных частиц, способных проникнуть в клетки, что может объяснять более низкую

заболеваемость и тяжесть заболевания у детей по сравнению с взрослыми [186, 244, 277]. Кроме того, низкая заболеваемость может быть обусловлена морфофункциональной незрелостью иммунной системы в детском возрасте и, соответственно, менее активной реакцией организма на возбудителей инфекции, чем у взрослых пациентов [113, 221, 274, 319].

Из проведенного систематического анализа материалов электронной базы PubMed, включающего 62 исследования и 3 обзора литературы, была получена информация о клиническом течении COVID-19 у детей. Дети переносят заболевание в 15% бессимптомно, в большинстве случаев в легкой (42,5%) или средней форме (39,6%), небольшой процент испытывает тяжелое течение болезни (2%) и лишь 0,7% детей поступают в реанимационные отделения [90, 94]. Клинические симптомы могут отличаться от симптоматики, возникающей у взрослых пациентов [120]. Помимо повышения температуры (у 51,6%) и непродуктивного кашля (47,3%) наблюдаются также и другие симптомы, например, внереспираторные: диарея – у 9,7% детей, рвота – у 7,2% детей, боль в животе – у 8% детей. Также могут регистрироваться головная боль, мышечные боли и конъюнктивит [114].

У детей болезнь чаще протекает в легкой или среднетяжелой форме. Легкое течение (50,9%) связано с наличием симптомов, таких как невысокая лихорадка, умеренное недомогание или симптомы респираторной инфекции. Среднетяжелое течение (38,8%) означало более выраженные симптомы и возможно потребность в госпитализации. Тяжелое течение (5,9%) характеризуется серьезными симптомами и может требовать госпитализации и интенсивного лечения [146].

Несмотря на то, что у детей чаще регистрируют легкое течение болезни, у младенцев в 10,6% случаев инфекция протекала в тяжелых и крайне тяжелых формах. Отсутствие летальных исходов в возрастных группах 0–9 лет и 10–19 лет согласуется с данными из Китая и Италии, что указывает на относительно благоприятный исход заболевания у детей и подростков [247].

По данным Корейского агентства по контролю и профилактике заболеваний (Korea Disease Control and Prevention Agency), на конец марта 2020 года, 6,3% всех

случаев с положительным результатом на COVID-19 относились к детям в возрасте до 17 лет [118]. Однако стоит отметить, что процент заболевших детей может изменяться со временем и в разных регионах. Центр контроля заболеваний (CDC) США опубликовал 6 апреля 2020 г. анализ 2 572 случаев пациентов с COVID-19 в возрасте до 18 лет. В США доля детей до 18 лет с COVID-19 составляла 1,7% от общего числа заболевших. У 73% исследуемой группы детей развились лихорадка, кашель или одышка. В то же время у 93% взрослых также наблюдались эти симптомы.

Расчетный уровень госпитализации детей в возрасте от 1 года до 17 лет составлял не более 14%. Дети в возрасте до 1 года демонстрировали самый высокий процент (15–62%) госпитализаций, что снова соответствовало данным китайского CDC.

У детей с коморбидными состояниями (бронхиальная астма и ожирение) велика вероятность более высокого риска тяжелого течения болезни и даже летальных исходов. Однако продолжающиеся исследования и сбор данных помогут улучшить наше понимание и разработать более эффективные стратегии лечения и профилактики [125].

В статье Белых Н.А. и соавт. (2021) представлены данные о том, что у детей реже, чем у взрослых, развивается тяжелое течение COVID-19. Более 95% всех случаев заболевания варьируют от бессимптомного течения до клинических проявлений легкой и средней степени тяжести. Только около 2% пациентов детского возраста нуждаются в госпитализации, в том числе в отделение интенсивной терапии, и проведении искусственной вентиляции легких. Однако у детей чаще, чем у взрослых, регистрируются внелегочные проявления, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта и органов кровообращения [15].

В настоящее время нет общепринятой в мире классификации новой коронавирусной инфекции COVID-19. Классификация COVID-19 может варьироваться в зависимости от страны и используемых методических подходов. Временные методические рекомендации (ВМР), как правило, содержат руководства, разработанные национальными здравоохранительными органами или

международными организациями, такими как Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), для управления и лечения заболевания в условиях, когда информация о новой инфекции постоянно обновляется.

Во Временных методических рекомендациях МЗ РФ и зарубежных классификациях указано, что COVID-19 является системным заболеванием с наиболее частым поражением легких и реже – с кардиологическими, дерматологическими, гематологическими, гастроинтестинальными, неврологическими, почечными и другими клиническими проявлениями [23–27, 117, 131, 139].

В зарубежной литературе представлена классификация, основанная, в основном, на тяжести состояния. Классификация по тяжести COVID-19 в соответствии с зарубежными протоколами по лечению COVID-19 и ВМР МЗ РФ включает следующие формы: бессимптомная или предсимптомная инфекция; легкая форма; среднетяжелая форма; тяжелая форма; критическая форма [23–27].

Инициатива группы ученых под руководством академика РАН А.В. Горелова (2021) по внесению изменений в классификацию клинических проявлений COVID-19 действительно может быть важным шагом в понимании и лечении этого заболевания. Обновленная классификация может помочь улучшить диагностику и стандартизировать подходы к лечению на основе конкретных клинических вариантов COVID-19: ОРВИ (поражение верхних дыхательных путей); пневмония без ДН и с ДН; anosmia/parosmia/какосмия; церебральная форма (менингит, менингоэнцефалит); гастроинтестинальные проявления, в том числе гепатит; малосимптомная/бессимптомная форма; сочетанные формы [31].

Изучение и систематизация данных по классификации клинических форм COVID-19 у детей являются важными задачами. В сравнении с взрослыми, данные о COVID-19 у детей часто ограничены и менее однозначны. Проведение дополнительных исследований для более точной классификации клинических форм COVID-19 у детей может помочь лучше понять характеристики заболевания в этой возрастной группе и разработать более эффективные стратегии профилактики и лечения.

Мультисистемный воспалительный синдром, связанный с COVID-19, у детей

Последние исследования показывают, что COVID-19 в большинстве случаев у детей протекает более легко по сравнению с взрослыми. Действительно, у некоторых детей инфекция может протекать без клинической симптоматики или с минимальными клиническими проявлениями. Известно, что в детском возрасте мультисистемный воспалительный синдром, связанный с COVID-19 (MIS-C), протекает в тяжелой и критической форме [1, 36, 39, 90, 132, 181]. MIS-C не всегда развивается сразу после перенесенного заболевания COVID-19, иногда симптомы появляются через несколько недель после заражения или даже после выздоровления от первоначальной инфекции. MIS-C может протекать с разной клинической симптоматикой, чаще всего выявляются высыпания на коже и слизистых, которых характеризуются появлением эритематозно-папулезной сыпи, плотных отеков кистей и стоп, двусторонним конъюнктивитом, склеритом, высоким уровнем маркеров острофазного воспаления [16, 36, 108, 163, 182].

MIS-C – это редкое, но крайне тяжелое заболевание, связанное с COVID-19, которое было впервые зарегистрировано у детей в Европе и Северной Америке. Клиническая симптоматика MIS-C схожа с болезнью Кавасаки (БК), синдромом вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза и шоковым токсическим синдромом. Эти состояния могут иметь общие признаки воспаления и системного поражения органов. Говоря о механизме развития MIS-C, считается, что провоспалительные цитокины, такие как интерлейкины и фактор некроза опухоли α (ФНО- α), играют роль в развитии этого состояния. Болезнь Кавасаки (БК) и MIS-C могут иметь некоторые общие клинические проявления, такие как высокая температура, конъюнктивит, изменения на коже, лимфаденопатия и воспаление сосудов. Однако есть некоторые различия между этими состояниями, например, расширение коронарных артерий чаще наблюдается у пациентов с БК. Каждое из вышеперечисленных патологических состояний характеризуется уникальными

особенностями клинической картины и определенными критериями диагностики [90, 109, 132, 148, 163, 181, 198, 200, 203, 209].

При MIS-C у детей часто диагностируют наличие антител класса IgG к SARS-CoV-2 при отрицательных результатах ПЦР-диагностики. Есть данные, что MIS-C может быть связан с нарушением регуляции иммунного ответа после угасания острой фазы инфекционного процесса. Это может вызывать избыточное продуцирование провоспалительных цитокинов и активацию иммунной системы пациента. Эти иммунные ответы могут привести к системной воспалительной реакции и поражению различных органов, что характерно для MIS-C [199, 220, 230, 242, 290].

MIS-C встречается наиболее часто у детей более старшего возраста по сравнению с БК. Для MIS-C у детей характерна высокая частота поражения сердца с развитием миокардита и дилатацией коронарных артерий, гастроинтестинальные симптомы, такие как боли в животе, рвота и диарея [223, 253, 263, 288, 308].

Клиническая картина MIS-C у детей характеризуется стойкой фебрильной лихорадкой длительностью более 3–5 дней, болями в животе, рвотой, диареей, высыпаниями на коже и двусторонним негнойным конъюнктивитом при возможном отсутствии симптоматики со стороны респираторного тракта. Со стороны лабораторных данных могут регистрироваться лимфопения, повышение острофазных воспалительных маркеров (С-реактивный белок, СОЭ, D-димер) и маркеров сердечной недостаточности (тропонин и натрийуретический пептид) [16, 28, 39, 90, 108, 126, 166]. Показано, что лихорадка является ключевым критерием при диагностике MIS-C и регистрируется в 100% случаев; желудочно-кишечные симптомы – в 71% случаев, в том числе: боли в животе – у 36% пациентов, диарея – у 27% детей и рвота – у 25% больных. Поражение кожи в виде эритематозно-папулезной сыпи и отеками кистей и стоп у детей наблюдалось в 42% случаев. При этом со стороны респираторного тракта симптоматика регистрируется редко: в 4,5% случаев наблюдался кашель и в 4% случаев – боль в горле [109, 148, 163, 175, 181, 182, 263].

При тяжелом течении коронавирусной инфекции COVID-19 в периферической крови происходит накопление «чужеродных» Т-клеток, которые стимулируют выработку гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, который, в свою очередь, стимулирует выработку CD14+—CD16+ «воспалительных» моноцитов, в связи с чем запускается синтез воспалительных биомаркеров (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и др.), что приводит к развитию MIS-C [90, 166, 177, 290, 292]. Патогенез шока представлен несколькими факторами, может быть связан с нарушениями работы сердечно-сосудистой системы (кардиогенный шок). При БК синдром шока связан с коронаритом и расширением коронарных артерий, резистентностью к терапии внутривенных иммуноглобулинов [181].

Спектр представленных жалоб и симптомов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией – от изолированной потери обоняния (аносмия) и потери чувства вкуса до развития мультисистемного воспалительного синдрома и сепсиса – характеризует COVID-19 у детей как «многоликую» болезнь [36, 38, 39, 42, 67, 164, 224, 230, 256]. Респираторный тракт является основной «точкой приложения» у пациентов с COVID-19, однако в процесс могут вовлекаться сердечно-сосудистая, мочевыделительная системы и желудочно-кишечный тракт [41, 114, 119, 209]. В зарубежной литературе встречаются единичные случаи, описывающие поражения ЦНС, связанные с COVID-19 у взрослых [88, 92, 104, 143]. Исследование в Китае с участием более 200 пациентов показало, что у 13 пациентов развился острый менингит, что указывает на потенциальную неврологическую симптоматику при COVID-19. Это исследование, наряду с появляющимися научными данными, показывает, что вирус SARS-CoV-2 может быть способным проникать через гематоэнцефалический барьер и поражать клетки мозга [88]. Опубликованы отдельные сообщения о наличии РНК SARS-CoV-2 как в спинномозговой жидкости, так и в ткани мозга умерших пациентов с COVID-19, что указывает на нейротропизм вируса. Это означает, что вирус может поражать нервную систему человека [88, 104, 143].

Описаны клинические случаи, связанные с COVID-19, которые действительно показывают, что вирус может оказывать воздействие не только на дыхательную, но и на нервную систему. Поражение центральной нервной системы может проявляться в виде нарушения сознания и острых цереброваскулярных заболеваний, включая ишемический инсульт, энцефалит, тромбоз венозного синуса и кровоизлияния в мозг. Периферическая нервная система также может быть затронута, что проявляется в виде рабдомиолиза – разрушения мышечных волокон, приводящего к высвобождению миоглобина в кровоток [104, 143, 196]. Основные механизмы поражения ЦНС могут быть как прямыми (нейротропность), так и косвенными – в результате воспаления, гипоксии, тромботических осложнений и нарушения регуляции артериального давления [66, 92, 143, 164, 277]. Описан механизм проникновения вируса из крови через гематоэнцефалический барьер при генерализации процесса, который сопровождается инфицированием эндотелиальных клеток [86, 88, 90, 132, 174, 240].

COVID-19 является причиной MIS-C, появление которого у детей происходит примерно через 1-2 мес. [1, 39, 42, 90, 132, 223, 229, 290]. Известно, что 87% детей с MIS-C имели положительные серологические пробы на SARS-CoV-2 и лишь 32% детей имели положительные тесты из носоглотки на вирус методом ПЦР, то есть MIS-C не связан с вирусемией. В качестве ответа на инфекцию возникает так называемый «цитокиновый шторм», который происходит из-за избыточной выработки провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) [35, 118, 126, 166, 200, 209, 230].

Схожесть симптоматики MIS-C и БК делает острой проблему дифференциальной диагностики этих двух состояний. Выявление аневризм коронарных артерий в редких случаях [40, 108] послужило поводом обратиться к проблеме «цитокинового шторма» при БК [209, 220, 308]. Y.J. Kim et al. (2020) проанализировали частоту развития БК во время пандемии COVID-19 и установили, что из 14 714 пациентов при обращении в стационар БК была выявлена лишь у 429 детей [200].

Показано [109, 176, 199, 220, 288], что клиническая симптоматика MIS-C у детей сопровождается фебрильной лихорадкой, симптомами поражения ЖКТ (84%), почек, ЦНС, развитием миокардита, респираторной симптоматики, а также различной частотой появления высыпаний на коже и слизистых, включая конъюнктивит/склерит, что напоминало БК. На ЭХО-КГ отмечали снижение фракции выброса левого желудочка, у 16% детей выявлены эхо-признаки клапанной регургитации и эктазии коронарных артерий, у 4% детей зафиксированы аневризмы коронарных артерий. В периферической крови отмечали снижение уровня нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов, фибриногена, повышенный уровень D-димера, повышение СРБ, СОЭ, прокальцитонина, ферритина. У 81% детей был повышен уровень тропонина, у 70% – уровень NT-proBNP. У некоторых детей отмечали развитие серозитов (плеврального, перикардального и перитонеального), что свидетельствовало о генерализации процесса. У одного ребенка было зафиксировано развитие гигантской аневризмы коронарной артерии [108].

В начале 2020 г. были предложены методические рекомендации по ведению детей с MIS-C, в том числе при COVID-19, в которых были озвучены предложения по новым критериям MIS-C, облегчающим проведение дифференциальной диагностики между MIS-C и БК [181]. Благодаря своевременной диагностике и началу лечения, можно значительно снизить риск развития тяжёлых осложнений и улучшить прогноз для пациента.

Из-за изменчивости клинических проявлений и эпидемиологических данных о COVID-19 важно проводить непрерывное наблюдение и исследование, с целью обновления и уточнения рекомендаций по лечению, что в конечном итоге приведёт к лучшим исходам для пациентов.

Вирусная пневмония, вызванная SARS-CoV-2, у детей

Поражение легких вирусом SARS-CoV-2 происходит на уровне альвеолоцитов II типа, эндотелиальных клеток, клеток иммунной системы. В

результате в разные этапы развития инфекции разворачивается вирусное, цитокиновое и микрососудистое повреждение, протекающее с нарушением газообмена легких [71, 87]. Морфологически поражение весьма сходно с интерстициальной пневмонией, но присутствует тромбогеморрагический компонент. Поэтому некоторые ученые используют при этом не термин «пневмония», а термины «повреждение» или вирусное «поражение» [16, 28, 254]. Первый систематический обзор и метаанализ клинических симптомов пневмонии, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, у детей позволил выявить основные клинические проявления (лихорадка, кашель), наряду с менее распространенными, такими как тахикардия, боль в горле, ринорея, заложенность носа, тахипноэ, диарея, рвота, миалгия или усталость, гипоксемия и боль в груди. Исследование также подчеркнуло важность лабораторного мониторинга маркеров крови, таких как уровень лейкоцитов, С-реактивный белок, показателей функции печени и почек, особенно учитывая, что симптомы могут варьироваться от легких до тяжелых и требовать индивидуализированного подхода [315].

Низкая экспрессия гена рецептора АПФ2 у детей может объяснить разницу поражения легких у детей и взрослых – у детей, как правило, имеются менее выраженные изменения в легочной ткани [130, 237].

Исследование, проведенное Н.К. Shafiek et al. (2021), действительно указывает на важность цитокинового профиля в патогенезе COVID-19 у детей. Повышенные уровни различных воспалительных цитокинов, включая IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, FNO- α и IP-10, в сыворотке крови на ранних стадиях заболевания могут отражать иммунный ответ организма на инфекцию COVID-19. Более того, высокие концентрации IL-6, IL-1 β и IP-10 в сыворотке крови были независимыми предикторами тяжелого течения пневмонии при COVID-19 [179].

В исследовании группы зарубежных ученых описаны более 100 случаев детей, госпитализированных с внебольничной пневмонией во время первой волны пандемии, и только 20% из них были связаны с SARS-CoV-2. Бактериальный агент выявлен в 19 случаях (17%). Диагностика методом ПЦР на респираторные вирусы проведена у 25 детей, из них 11 (44%) имели положительный результат.

Сочетанные с COVID-19 инфекции были выявлены у 4 (17%) пациентов. Этиологическая расшифровка пневмоний у детей составила около 50% случаев и представляла трудности. У детей с пневмонией в период пандемии COVID-19 необходимо исключать ассоциацию не только с SARS-CoV-2, но и с другими бактериальными и вирусными возбудителями [254].

У взрослых в период циркуляции геноварианта Delta частота встречаемости тяжелых форм пневмоний была более высокой по сравнению с периодом циркуляции геноварианта Omicron. Среди случаев COVID-19, связанных с геновариантами Delta и Omicron, этот показатель составил 17,3 и 6,9 на 1 000 случаев соответственно, что показывает более тяжелое течение заболевания, вызванного геновариантом Delta, в сравнении с Omicron [231].

Штамм Omicron обладает более низкой репликативной активностью в паренхиме легких, что, возможно, способствует снижению тяжести заболевания по сравнению с более ранними геновариантами SARS-CoV-2 [231].

L.M. Yonker et al. (2020) определили, что рентгенологические изменения, характерные для COVID-19, также можно наблюдать у детей даже без прогрессирования тяжелого заболевания. В различных регионах Китая почти у 50–80% детей на КТ ОГК были признаки поражения легких, характерные для COVID-19 (в частности, «матовое стекло»), что позволило предположить, что паренхиматозная инфекция наблюдалась у 50% педиатрических пациентов, о чем ранее не сообщалось в отношении взрослых пациентов с COVID-19. Эти результаты в сочетании с более высоким уровнем прокальцитонина у детей, инфицированных SARS-CoV-2, предполагают более высокую вероятность ко-инфекции и предупреждают о необходимости следить за признаками бактериальной суперинфекции у детей. Присоединение бактериальной пневмонии находит свое законное место в осложнениях болезни, и именно это состояние является единственным показанием к назначению антимикробной терапии [311].

Как показывают проведенные исследования зарубежных и отечественных авторов, клинические проявления при поражении нижних дыхательных путей у детей не выражены и не специфичны. Лишь в единичных исследованиях описаны

аускультативные изменения в легких, в связи с чем признаком воспалительного легочного процесса служит сочетание с клинической симптоматикой – кашлем, лихорадкой, одышкой и снижением сатурации кислорода в крови. Присутствие всех четырех симптомов дает основание предполагать тяжелое течение COVID-19 и служит показанием к экстренной МСКТ органов грудной клетки. При этом изменения на МСКТ могут отмечаться у детей с легкими и бессимптомными формами [179, 218, 254, 273, 297].

Компьютерная томография имеет решающее значение как для диагностики, так и для оценки тяжести повреждения легких при COVID-19. Описанные особенности, в том числе уплотнения паренхимы, напоминающие «матовое стекло», билатеральные изменения с субплевральной локализацией и отсутствие плеврального выпота, являются характерными показателями, которые могут быть обнаружены на КТ органов грудной клетки у пациентов с COVID-19. «Матовое стекло» обозначает участки с уменьшенной прозрачностью, которые скрывают сосудистые структуры и бронхи, что может указывать на воспаление или другие изменения в легочной ткани. Консолидация относится к более плотным участкам, которые полностью заполняют альвеолы, скрывая сосудистые структуры и бронхи. Ретикулярные изменения могут представлять собой сетчатый узор из утолщенных интерлобулярных перегородок и мелких линейных теней, что также может быть связано с воспалительными процессами. Эти рентгенологические данные помогают врачам не только в диагностике, но и в прогнозировании возможных осложнений и выборе наиболее эффективного лечения. Важно отметить, что подобные изменения требуют корреляции с клиническими симптомами и результатами лабораторных исследований для подтверждения диагноза COVID-19 и исключения других возможных причин [179, 218, 254, 273, 297].

Золотым стандартом диагностики пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, является МСКТ, но детский возраст пациента предполагает назначение максимально щадящего метода визуализации пневмонии у детей с COVID-19 (по показаниям либо мультиспиральной компьютерной томографии, либо

рентгенографии). При утверждении протокола сканирования учитывается возраст пациента и его вес (у детей раннего и младшего возраста). Используются специальные педиатрические протоколы, которые делают процедуру визуализации безопасной и эффективной для ребенка с учетом возможных артефактов визуализации при спонтанном дыхании у младенцев, вследствие неадекватности вдоха у детей младшего возраста, в том числе под наркозом [297, 314, 315, 316]. Дополнительным инструментом диагностики вирусных пневмоний при коронавирусной инфекции у детей является ультразвуковое исследование легких. УЗИ и КТ-сканирование легких при развитии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) имеют специфические признаки – частые В-линии и «белое легкое», что также позволяет использовать данные методы в диагностике этой инфекции. Учитывая отсутствие возможности проведения КТ, проведение УЗИ легких у детей, которое можно провести непосредственно у постели больного, может быть дополнительным методом инструментальной диагностики пневмоний [24].

Данные текущих исследований о частоте развития пневмоний при коронавирусной инфекции у детей по сравнению со взрослыми пациентами разнятся, что диктует необходимость продолжения изучения данной тематики.

Гастроинтестинальная форма COVID-19 у детей

В ряде случаев у детей при COVID-19 регистрируют поражение пищеварительной системы [169, 236]. До конца не ясны данные о частоте регистрации этой формы, не определены механизмы развития диареи, влияние на прогноз и тяжесть течения болезни, а также не изучено участие вируса SARS-CoV-2 в фекально-оральном механизме передачи инфекции [211, 235, 264, 303].

По данным некоторых исследований, диарея лабораторно регистрировалась у 8,8–13% пациентов детской популяции с COVID-19 [124, 218, 277, 293], при этом методом ПЦР в кале РНК возбудителя обнаруживается у каждого второго пациента [245, 246, 321]. При изучении клинической картины выявили, что наиболее

распространенными симптомами поражения ЖКТ у детей с COVID-19 были рвота и диарея – у 17,7% детей (по некоторым данным, от 7,1–41,3% до 85,8%). Кроме того, РНК SARS-CoV-2 продолжала определяться в кале спустя 1 и 2 недели после того, как назофарингеальные мазки были отрицательными (у 45,2 и 34,2% детей). Максимальный период между отрицательными результатами образцов из дыхательных путей и кала был свыше 70 дней [321]. Поражение ЖКТ может быть единственным признаком инфекции или развиваться до появления респираторной симптоматики, при этом длительное выделение коронавируса регистрировалось у 20% заболевших детей [271, 286, 305], провоцируя более тяжелое течение и более продолжительную длительность болезни (60% по сравнению с 34,3%) [280, 321], что, вероятно, связано с репликацией вируса в кишечнике [268].

Мета-анализ, включавший 15 исследований и 2800 пациентов, показал, что частота развития гастроинтестинальных симптомов составляет от 3 до 39,6% и включает диарею (7,5%), тошноту (4,5%), анорексию (4,4%), рвоту (1,3%), боли в животе (0,5%) и отрыжку/рефлюкс (0,3%). Данная симптоматика может развиваться до появления высокой температуры и поражения респираторного тракта [228, 264, 268].

Кроме диареи, у детей также могут регистрироваться и другие симптомы поражения пищеварительного тракта: тошнота и рвота (11%), боли в области эпигастрия (у 6%) [112].

Нет единых данных о частоте регистрации диареи у детей по сравнению со взрослыми, вместе с тем показано, что у детей диарея при коронавирусной инфекции может развиваться чаще [245, 319]. Из 2023 больных COVID-19 снижение аппетита происходило у каждого второго заболевшего взрослого, диарея регистрировалась у детей и у взрослых одинаково часто, рвота чаще была характерна для детей [141, 183, 268, 271, 321]. В кале у 13,5% детей обнаруживалась РНК вируса SARS-CoV-2 [293].

Поскольку коронавирус SARS-CoV-2 попадает в организм посредством взаимодействия с рецепторами АПФ2, может происходить повреждение слизистой оболочки ЖКТ и стимуляция выработки провоспалительных цитокинов. Эти

цитокины, в свою очередь, могут непосредственно или косвенно повреждать пищеварительную систему через синдром системного воспалительного ответа [308]. Следовательно, клетки слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта могут рассматриваться как орган-мишень для SARS-CoV-2, аналогично органам дыхания, где вирус проявляет высокий тропизм и способен активно размножаться.

Приведенные данные подтверждают, что хотя случаи диареи у детей с COVID-19 встречаются не так часто, нахождение РНК SARS-CoV-2 в фекалиях значительного числа таких пациентов может быть значимым с клинической и эпидемиологической точки зрения. Чтобы более эффективно контролировать распространение инфекции, рекомендуется проводить также анализы на наличие генетического материала SARS-CoV-2 в образцах кала у пациентов, страдающих COVID-19.

Таким образом, сделать однозначный вывод о возможности фекально-оральной передачи вируса SARS-CoV-2 в настоящий момент не представляется возможным, однако возможность фекально-оральной передачи существует, что требует дополнительных исследований в данном направлении. Эти результаты подчеркивают необходимость дальнейших исследований потенциальных механизмов передачи SARS-CoV-2 через желудочно-кишечный тракт. Важно получить дополнительные данные о том, как вирус вызывает желудочно-кишечные симптомы, включая диарею, об его обнаружении в кале при различных клинических формах заболевания COVID-19, а также о том, сохраняет ли вирус способность вызывать заболевание после выделения из кала. SARS-CoV-2 представляет собой новый вирус, и его механизмы передачи требуют дальнейшего изучения [268].

1.3. Лечение COVID-19 у детей

Согласно методическим рекомендациям Минздрава России «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией COVID-19 у детей» (версия 1 от 24.04.2020),

применение определенных противовирусных препаратов ограничено возрастом пациента и наличием серьезных побочных эффектов. Важно отметить, что рекомендации по лечению могут изменяться в соответствии с последними клиническими данными и результатами исследований [239].

Для лечения COVID-19 у детей были привлечены все новейшие технологии, например, лечение тяжелых больных с помощью антиковидной плазмы [37, 52, 105, 111, 144, 187, 197, 216, 250, 267] и специфических иммуноглобулинов [55, 82, 84]. Все это стало возможно благодаря имевшемуся на тот момент опыту борьбы с другими, не только инфекционными, заболеваниями, патогенез которых схож с патогенезом ряда клинических проявлений, возникающих на фоне заражения SARS-CoV-2 [102, 133].

Несмотря на достигнутые успехи в разработке безопасных и эффективных препаратов для лечения COVID-19 у детей, проблема лекарственной терапии, по-прежнему, остается актуальной по ряду причин [312]. Происходит появление новых геновариантов коронавируса, устойчивых к существующим моноклональным антителам к SARS-CoV-2, которые применяются для лечения и доконтактной профилактики пациентов из групп риска тяжелого течения.

Интерферотерапия у детей с COVID-19

Сохраняется несомненная актуальность применения интерферонов для активации иммунного ответа при COVID-19, а также эффективность применения лекарственных препаратов, содержащих интерферон- α , в терапии детей с данной инфекцией. Интерфероны занимают ключевые позиции в первоочередной защите организма от различных вирусов, включая вирус SARS-CoV-2. Проведенные ранее многоцентровые исследования подтверждают целесообразность включения препаратов интерферона в схемы лечения COVID-19 у детей как в составе комбинированной терапии, так и в виде монотерапии [23–27, 31, 32, 161, 190, 251, 262, 282].

Высокий уровень интерферона I типа в крови необходим для того, чтобы обеспечить эффективную защиту от вирусной атаки, стимулировать элиминацию вирусных частиц, противодействовать механизмам вирусной блокировки синтеза интерферона. Он стимулирует внутриклеточную защиту от патогенов и оказывает влияние на развитие как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Регулирование выработки интерферонов может представлять собой многообещающий подход в лечении COVID-19 [32, 125, 136, 161, 214, 215, 242, 269, 292].

При фульминантном течении COVID-19 осуществляется снижение продукции эндогенного интерферона, в результате чего происходит развитие мультисистемных осложнений, включая легочные [302]. Исследователи предполагают, что интерфероны способствуют усилению экспрессии генов интерферонового пути, включая гены семейства IFIT, которые кодируют белки с антивирусной активностью [282].

Сравнили гомологию между вирусными белками SARS-CoV и SARS-CoV-2, и выявили, что отсутствуют открытая рамка считывания (ORF) 3b и значительные изменения в ORF6. По результатам исследования количество копий вируса в инфицированных, но обработанных интерфероном клетках, оказалось в 1000–10000 раз ниже, чем в таких же инфицированных клетках без предварительной обработки интерфероном. Установлено, что SARS-CoV-2 показывает значимую чувствительность к интерферону по сравнению с вирусом SARS-CoV [198, 214, 292].

При вирусной пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, сопровождающейся «цитокиновым штормом», происходит значительное увеличение выработки цитокинов и интерферонов. Для уменьшения гипервоспалительного ответа целесообразно применять в лечении противовирусные препараты прямого действия, вакцины, моноклональные антитела, олигонуклеотиды, пептиды и интерфероны [20, 69]. Показано, что введение интерферона типа I, в частности, интерферона α -2b, в течение первых суток после инфицирования коронавирусом MERS-CoV предотвращало летальный

исход у мышей. Таким образом, при COVID-19 подчеркивается необходимость назначения препаратов интерферона I типа в ранние сроки заболевания [43, 125, 261].

Показана эффективность комбинированного применения в лечении COVID-19 противовирусных препаратов и препаратов интерферона-альфа [27, 69, 133, 145]. Ссылаясь на свой опыт, испанские ученые рекомендуют включать ингаляционный интерферон-альфа совместно с лопинавиром/ритонавиром в перечень методов терапии COVID-19 [24].

Раннее начало комбинированной терапии с интерфероном бета-1b, лопинавиром/ритонавиром и рибавирином (в отличие от терапии только лопинавиром/ритонавиром) при COVID-19 способствовало ускорению купирования симптомов, уменьшению продолжительности вирусывыделения и снижению вероятности госпитализации в стационар [190]. Исследование иммунитета у пациентов отделений интенсивной терапии выявило различную продукцию интерферона α -2b среди больных, причем около 20% пациентов в критическом состоянии не могут вырабатывать интерферон α -2b [269]. В исследовании с участием 77 добровольцев с COVID-19 использовали синтетический интерферон альфа-2b, что привело к снижению срока циркуляции вируса SARS-CoV-2 в организме с 20 дней после заражения примерно до 7 дней, независимо от возраста. Применение интерферона α -2b способствовало значимому сокращению продолжительности вирусывыделения у больных коронавирусной инфекцией, уменьшало длительность регистрации повышенных уровней ИЛ-6 и СРБ в крови [261].

При тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19 есть серьезные нарушения в интерфероновом ответе I типа по сравнению с теми, у кого заболевание протекало в легкой или среднетяжелой форме, при этом тяжесть течения коррелировала с увеличением уровней ИЛ-6, ФНО- α и хемокинов [136]. После вирусной инфекции интерферон типа I, в частности ИФН- α , продуцируется в течение 30–40 минут внутри инфицированных клеток. Однако повышенные уровни этого цитокина в периферической крови обнаруживаются только через 2–8

часов после внедрения вируса в клетку. Интерферон является генетически запрограммированным компонентом иммунного ответа, действует в течение первых минут и часов с момента заражения. IFN- α специфически активирует макрофаги и клетки естественных киллеров, а также подавляет пролиферацию Т- и В-лимфоцитов [161, 166, 177, 214].

Развитие многих респираторных вирусных инфекций, включая COVID-19, напрямую связано с врожденным иммунным ответом организма на вирус. Этот ответ характеризуется увеличением концентрации интерферона- α в первые часы с момента инфицирования, нормализуясь в период реконвалесценции [136, 242, 251].

Таким образом, необходимы дополнительные комплексные исследования для оценки эффективности и безопасности рекомбинантного интерферона альфа- β 2 (IFN α 2- β) в высоких дозах для лечения COVID-19 у детей.

Применение рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 в педиатрической практике

По мере определения патогенеза коронавирусной инфекции COVID-19 стала очевидной значимость цитокиновых реакций в развитии тяжелых форм инфекции [126, 194, 230, 275]. При COVID-19 развивается иммунодефицит и системное воспаление, которое реализуется как «цитокиновый шторм».

На ранних стадиях гипервоспаления у взрослых пациентов с COVID-19 рекомендуется назначение таргетной терапии рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом к интерлейкину-6, который является основным медиатором «цитокинового шторма» (тоцилизумаб), в комбинации с глюкокортикоидами (дексаметазон) для предупреждения развития тяжелого поражения легких, подавления «цитокинового шторма» и предотвращения развития полиорганной недостаточности [170, 275, 278, 284, 304]. Тоцилизумаб уменьшает воспаление, блокируя рецепторы к ИЛ-6; до пандемии этот препарат показал свою эффективность в лечении ревматологических заболеваний (ювенильный идиопатический артрит, системный ювенильный

идиопатический артрит и др.) у детей и взрослых [191, 299]. Исследование 2020 г. показало перспективные результаты использования данного препарата при коронавирусной инфекции [305]. Показано, что повышенный ранний иммунный ответ, характеризующийся повышенными уровнями провоспалительных цитокинов, коррелировал с более тяжелым течением COVID-19 и риском развития неблагоприятного исхода [179].

В группе, получавшей тоцилизумаб, отмечали более короткую длительность лихорадки и более низкие уровни маркеров воспаления (С-реактивный белок и фибриноген) [185]. Другое исследование предполагает, что сочетание тоцилизумаба с кортикостероидами более эффективно для лечения тяжелых форм COVID-19. Данная комбинация привела к значительно более низкой смертности [234]. Тоцилизумаб был разрешён для применения у детей и включен в Методические рекомендации МЗ РФ «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей» (версия 2 от 03.07.2020) [23]. С 06 июля 2021 г. ВОЗ включила применение блокаторов интерлейкина-6, в том числе тоцилизумаба, в клинические рекомендации по лечению COVID-19 [299]. Научное сообщество первоначально колебалось относительно принятия терапии анти-IL-6 в качестве ключевой стратегии лечения тяжелого COVID-19 у взрослых. Несмотря на появление со временем многочисленных исследований на эту тему, в некоторых работах не было выявлено достоверно значимой разницы в сравнении с плацебо [127, 138].

Исследование RECOVERY, исследующее эффективность использования тоцилизумаба в лечении пациентов с тяжелым COVID-19, показало, что лечение значительно снижает уровень смертности. В исследовании были проанализированы данные 4116 пациентов; обнаружено снижение смертности на 15%, различия было статистически значимыми ($p=0,0028$), что указывает на очень низкую вероятность случайных результатов [276].

Отсутствует информация о профилях цитокинов и использовании биологической терапии для лечения детей и подростков с COVID-19 [106]. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств

(FDA) разрешило применение тоцилизумаба в чрезвычайных случаях у госпитализированных детей с COVID-19 в возрасте 2 лет и старше [158, 239]. Цитокины играют решающую роль в развитии тяжелого COVID-19. Некоторые цитокины, такие как интерферон типа I и интерлейкин-7, полезны, однако другие, в том числе интерлейкин-1 β , 6, и FGF- α , могут быть вредными, особенно при «цитокиновом шторме» [194].

Таким образом, чтобы снизить риски развития «цитокинового шторма», полиорганной недостаточности и мультисистемного воспалительного синдрома у детей, связанного с COVID-19, необходимы дополнительные исследования для оценки эффективности и безопасности применения рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 в педиатрической практике [23–27, 79].

Применение антиковидной плазмы и иммуноглобулина человека против COVID-19 в педиатрической практике

В отсутствие этиотропного лечения с доказательной эффективностью врачи обратились к опыту предыдущих пандемий, а именно к трансфузии плазмы реконвалесцентов. Пассивная иммунизация успешно применялась при вспышках вирусных заболеваний, вызванных SARS-CoV в 2002-2003 гг., MERS-CoV в 2011 г., штаммом гриппа H1N1 в 2009 г. [188]. Впервые трансфузия антиковидной плазмы у взрослых была применена в г. Ухань, КНР. У детей антиковидная плазма впервые была применена 4 сентября 2020 г. в г. Филадельфия, США [144]. Терапию антиковидной плазмой получили 4 ребенка с лабораторно подтвержденным COVID-19 и тяжелым течением ОРДС. Терапия не подавляла выработку собственных антител и сопровождалась выздоровлением у трех из них, к сожалению, четвертый пациент скончался из-за гипертрофической кардиомиопатии, вызванной фиброзом миокарда. Были отмечены безопасность, возможная эффективность и необходимость рандомизированных исследований не только в терапии, но и педиатрии.

Антиковидную плазму стали широко применять по всему миру, в том числе и в РФ [14, 52]. Актуальным стало использование данной терапии у людей с иммунодефицитными состояниями. Врожденные дефекты гуморального иммунитета или приобретенные иммунодефициты, связанные с иммуносупрессивной терапией гематологических, аутоиммунных и онкологических заболеваний, подвергают данных пациентов высокому риску развития тяжелых форм COVID-19.

По данным мета-анализа [250], в который были включены 13 международных исследований (12 рандомизированных контролируемых исследований, 1 нерандомизированное контролируемое исследование) с 48 509 участниками, из которых 41 880 пациентов получали терапию антиковидной плазмой, стало известно следующее: трансфузия антиковидной плазмы не снижает смертность до 28 дня от начала заболевания и не уменьшает необходимость в респираторной поддержке для пациентов с поддержкой или без нее; терапия антиковидной плазмой практически не повлияла на прекращение ИВЛ после ее введения; также не снижалась общая потребность в ИВЛ среди пациентов с COVID-19 при трансфузии антиковидной плазмы.

104 пациентам была проведена трансфузия антиковидной плазмы. Было описано улучшение клинического состояния, сокращение времени респираторной поддержки и уменьшение времени стационарного лечения. Было обнаружено, что пассивная терапия антителами особенно эффективна на ранних стадиях заболевания, еще до выработки организмом собственных специфических антител. Отмечены значительный положительный эффект в терапии пациентов с агаммаглобулинемией – быстрый клинический эффект при полном отсутствии эндогенных антител. Антиковидная плазма также оказалась безопасной и эффективной у пациентов с COVID-19 с коморбидными состояниями [100, 105, 111, 187, 197, 205, 216, 219, 222, 265].

Учитывая противоречивые результаты исследований, а также высокие риски осложнений, связанных с использованием плазмы крови, ученые разных стран занялись разработкой более эффективного и безопасного препарата. Таким

препаратом в России стал «КОВИД-глобулин», зарубежный аналог – COVID-19 hyperimmune globulin, anti-SARS-CoV-2 hyperimmune globulin [37, 267].

Процесс изготовления препарата был достаточно трудоемким. Весь пул реконвалесцентной плазмы был подвергнут спиртовому фракционированию и каприлатной/хроматографической очистке, в результате чего были получены высокоочищенные IgG-содержащие растворы, состоящие из 10% белка с глицином при низком pH [52].

В апреле 2021 г. Министерством здравоохранения РФ был зарегистрирован отечественный иммунобиологический препарат для лечения COVID-19 «КОВИД-Глобулин» (иммуноглобулин человека против COVID-19, «Национальная иммунобиологическая компания»), который представляет собой концентрированную сыворотку, содержащую высокие уровни антител к вирусу SARS-CoV-2, и включает в себя компоненты, которые повышают иммунную систему пациента. В 1 мл препарата содержится 100 мг белков плазмы человека, из которых иммуноглобулин G (IgG) содержится в высокой концентрации (не менее 95%), демонстрируя уровень активности не менее 160 АКЕ (антиковидные единицы), способных распознавать и потенциально нейтрализовать вирус [14].

Использование иммуноглобулина человека против COVID-19 рекомендуется для беременных в России и включено в алгоритм оказания помощи беременным пациенткам с новой коронавирусной инфекцией в соответствии с методическими рекомендациями МЗ РФ «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 4 от 05.07.2021) [80].

Таким образом, иммуноглобулин человека против COVID-19 широко используется в лечении коронавирусной инфекции у взрослых, однако отсутствуют исследования и публикации, описывающие его использование у детей. Данный метод лечения требует проведения клинического исследования для подтверждения эффективности и безопасности его применения в детской практике.

Применение вируснейтрализующих моноклональных антител к SARS-CoV-2 в педиатрической практике

Учитывая развитие тяжелого течения COVID-19 у детей из групп риска, чрезвычайно актуальным является поиск новых терапевтических возможностей – прежде всего этиотропной терапии, направленной как на элиминацию вируса, так и на прерывание его репликации на самых ранних стадиях. В этом плане особое внимание заслуживают дети из групп риска тяжелого течения COVID-19, которые нуждаются не только в лечении, но и в предупреждении прогрессирования основного заболевания, а также в доконтактной профилактике с использованием современных инновационных иммунобиологических препаратов.

Открытые данные клинических исследований об использовании вируснейтрализующих моноклональных антител к SARS-CoV-2 у взрослых показывают их потенциальную эффективность в защите уязвимых групп населения [80]. Это позволяет существенно повысить качество оказания медицинской помощи детям с COVID-19 из групп риска и минимизировать риск осложнений и неблагоприятных исходов.

Бамланивимаб (LY-CoV555, компания Eli Lilly) и Этесевимаб (LY-CoV016, компания Eli Lilly) – вируснейтрализующее моноклональное антитело (ВНА), нацеленное на рецептор-связывающий домен белкового шипа на поверхности вируса SARS-CoV-2. Комбинацию Бамланивимаб + Этесевимаб использовали при лечении COVID-19, принцип действия основан на блокировке пенетрации вируса в клетки организма. Для лечения экстренных случаев COVID-19 у детей старше 12 лет и весом ≥ 40 кг с 9 февраля 2020 г. стало возможным применение Бамланивимаб + Этесевимаб [55, 150]. С 3 декабря 2021 г. препарат разрешен к применению у детей старше 2 лет для лечения коронавирусной инфекции и в качестве постконтактной профилактики детей любого возраста [204, 259].

Сотровимаб (VIR-7831, компания GSK) обладает аналогичным механизмом действия, являясь, как и комбинация Бамланивимаб + Этесевимаб, вируснейтрализующим моноклональным антителом к SARS-CoV-2. Разрешение на

чрезвычайное использование Сотровимаба было получено 8 октября 2020 г. в США. Это решение было основано на промежуточном анализе исследования с участием 583 пациентов. Исследование показало, что Сотровимаб значительно снижал количество госпитализаций и смертность в течение 29 дней по сравнению с плацебо (1% против 7%). Кроме того, Сотровимаб снизил вирусную нагрузку у пациентов [55, 154, 157, 178, 203].

Наблюдательное когортное исследование в Объединенных Арабских Эмиратах в 2022 г. по применению препарата Сотровимаба у вакцинированных и невакцинированных пациентов групп высокого риска развития тяжелых форм COVID-19 показало, что среди пациентов групп высокого риска развития тяжелых форм COVID-19, получавших Сотровимаб, наблюдались относительно редкие случаи прогрессирования заболевания и госпитализации. Независимо от вакцинации, применение вируснейтрализующих моноклональных антител на ранних стадиях COVID-19 приводит к лучшим результатам [10]. Сотровимаб используется для лечения амбулаторных пациентов с легкой и среднетяжелой формой COVID-19, имеющих факторы риска развития тяжелого течения заболевания [154].

С ноября 2021 г. вируснейтрализующие моноклональные антитела к SARS-CoV-2 стали широко применяться для доконтактной профилактики и лечения детей из групп риска развития тяжелых форм COVID-19 в РФ. Эта инновационная терапия значительно снизила количество госпитализаций детей с высоким риском тяжелого течения COVID-19 в стационар. Применяя ВНА в течение первых 7–10 дней заболевания, врачи смогли предотвратить развитие тяжелых и критических случаев заболевания у детей [55].

Профилактика развития тяжелых форм заболевания у детей с коморбидными состояниями имеет решающее значение. Появление новых вируснейтрализующих моноклональных антител на фармацевтическом рынке предлагает многообещающие возможности как для профилактики, так и для лечения. Вируснейтрализующие моноклональные антитела показали свою эффективность при лечении инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [74, 156, 225, 277].

Таким образом, открытые данные клинических исследований по применению вируснейтрализующих моноклональных антител к SARS-CoV-2 у взрослых и детей показывают эффективность их применения в профилактике и лечении COVID-19 [9, 233].

1.4. Диагностика COVID-19 у детей

Для детей, имеющих признаки острых респираторных инфекций, целесообразно проведение лабораторной диагностики на РНК SARS-CoV-2. Для этиологической лабораторной диагностики COVID-19 определяющее значение имеет обнаружение РНК SARS-CoV-2 путем проведения ПЦР-диагностики или выявление антигенов коронавируса с помощью иммунохимических методов в назофарингеальных мазках пациентов [27, 85, 213].

Зарегистрированные в РФ диагностические наборы реагентов для выявления РНК SARS-CoV-2 и антигенов коронавируса доступны и представлены в Государственном реестре медицинских изделий [27, 85].

Лабораторная диагностика COVID-19 проводится в лабораториях медицинских организаций и лабораториях других организаций, имеющих санитарно-эпидемиологическое заключение на работу с возбудителями III–IV группы патогенности с использованием методов диагностики, не предполагающих накопление возбудителя. Исследования проводятся обученным персоналом. Строго соблюдается срок выполнения исследования на выявление РНК SARS-CoV-2 с помощью методов амплификации нуклеиновых кислот, который не должен превышать 24 часа с момента поступления биологического материала до получения результата пациентом. Положительный или сомнительный результат, полученный в лаборатории медицинской организации, передается лечащему врачу для установки диагноза. Этот же материал может быть направлен для повторного тестирования в специализированные лаборатории в референс-центры научно-исследовательских организаций Роспотребнадзора в соответствии с решением

территориального органа Роспотребнадзора и управления здравоохранением субъекта РФ [27].

Медицинские организации в России должны передавать информацию обо всех подозрительных и подтвержденных случаях COVID-19 в информационный ресурс в соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации от 31 марта 2020 г. № 373 (ред. от 24.03.2023) «Об утверждении Временных правил учета информации в целях предотвращения распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Вирусная нагрузка РНК SARS-CoV-2 приобретает всё большее значение в клиническом и эпидемиологическом аспектах. В настоящее время существуют значительные ограничения во внедрении количественного измерения вирусной нагрузки в клиническую практику.

K.S. Faico-Filho et al. (2020) провели ретроспективное когортное исследование пациентов, госпитализированных с COVID-19 с 14 марта по 17 июня 2020 г. в больницу г. Сан-Паулу, Бразилия. Сравнивались тяжесть и исходы заболевания. Вирусную нагрузку SARS-CoV-2 оценивали с использованием значений порога цикла (Ct), полученных с помощью ПЦР-анализа с обратной транскрипцией, примененного к образцам мазков из носоглотки. Из 875 пациентов 50,1% были отнесены к легкой форме заболевания (не госпитализированные), 30,4% – к средней (госпитализированные в палате) и 19,5% – к тяжелой форме заболевания (поступившие в стационар). Значение Ct <25 (у 54% пациентов) указывало на высокую вирусную нагрузку, которая была независимо связана со смертностью ($p < 0,0001$). Мы пришли к выводу, что вирусная нагрузка SARS-CoV-2 при поступлении была независимо связана со смертностью среди пациентов, госпитализированных с COVID-19.

Разработка стандартизованного количественного определения вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в мазке может служить прогностическим клиническим маркером и надёжным инструментом для совершенствования эпиднадзора за COVID-19 [159].

1.5. Профилактика COVID-19 у детей из групп риска тяжелого течения

В конце января 2022 г. Министерство здравоохранения РФ выдало разрешение на экстренное использование комбинации моноклональных антител Тиксагевимаб + Цилгавимаб (препарат «Эвушелд», компания AstraZeneca) для доконтактной профилактики COVID-19 у взрослых и детей старше 12 лет и с массой тела не менее 40 кг [9].

В соответствии с постановлением Правительства РФ №441 от 03.04.2020 (ред. от 26.07.2022) «Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов» и Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 16 от 18.08.2022) лечение препаратом «Эвушелд» (Тиксагевимаб + Цилгавимаб) проводилось у детей старше 12 лет, которые подвержены высокому риску тяжелого течения COVID-19 до 7 дня с момента начала заболевания.

Открытые данные клинических исследований по применению вируснейтрализующих моноклональных антител к SARS-CoV-2 в качестве профилактики указывают на то, что этот метод может быть эффективным способом защиты уязвимых групп населения от инфекции COVID-19 [9, 91, 101, 207, 233, 255, 312], а также на возможность предотвращения эволюции вируса, которая является важным фактором появления новых геновариантов SARS-CoV-2. В настоящее время препараты вируснейтрализующих моноклональных антител открывают новые перспективы доконтактной профилактики и лечения COVID-19 у особых групп пациентов с тяжелой коморбидной патологией с риском развития

тяжелых и критических форм коронавирусной инфекции и летального исхода. Это достижение медицинской науки предсказуемо дает возможность предупредить заболевание и спасти жизни детей.

Несомненно наиболее важной мерой специфической профилактики является вакцинация против COVID-19. Однако остаются декретированные группы пациентов, которым невозможно проведение вакцинации против COVID-19 (люди с тяжелыми побочными реакциями на вакцину или ее компоненты, с аллергией, первичными иммунодефицитами, онкологическими заболеваниями, дети до 12 лет).

Вакцинация детей в РФ от новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в настоящее время проводится по эпидпоказаниям в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок и прививок по эпидемическим показаниям (Приказ Минздрава России №1122н от 06 декабря 2021 г.). Согласно этому документу, вакцинация детей в возрасте от 12 до 17 лет включительно проводится добровольно по письменному заявлению одного из родителей или законного представителя [50].

1.6. Профилактические и противоэпидемические мероприятия при COVID-19 в детском стационаре

В условиях длительной пандемии и мутационной изменчивости вируса SARS-CoV-2 менялись профилактические и противоэпидемические мероприятия при COVID-19 [2, 12, 13, 19, 22, 34, 35, 40, 202, 241]. В начале пандемии были введены строгие ограничительные мероприятия в отношении больного и контактного окружения, соблюдался дистанционный интервал 1,5 метров между людьми; был введен обязательный масочный режим в транспорте, на работе, карантин не менее 14 дней; при выписке пациентов из стационара после перенесенного заболевания было необходимо получение двух отрицательных результатов назофарингеальных мазков. Затем ограничительные мероприятия постепенно смягчались, и в настоящее время после болезни пациентам не

обязательно проводить обследование на антиген SARS-CoV-2 – достаточно не иметь клинических симптомов ОРВИ. Изоляция контактных, соблюдение масочного режима и дистанции в общественных местах были отменены [64]. Учитывая волнообразный рост количества зарегистрированных случаев COVID-19 в г. Москве на протяжении последних лет, возможны заносы инфекции в стационары с формированием внутрибольничных очагов [19, 22, 56, 40, 70, 86, 192, 202].

В детском многопрофильном стационаре проводится оказание плановой и экстренной специализированной медицинской помощи, поэтому маршруты детей из разных отделений не должны пересекаться между собой. Медицинский персонал также не должен быть источником инфекции для пациентов. Все противоэпидемические мероприятия при COVID-19 в детском многопрофильном стационаре должны осуществляться с учетом охвата не только госпитализированных детей, но и сопровождающих их родителей/законных представителей [287].

В настоящее время практически отсутствуют исследования, посвященные изучению особенностей течения коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей, вызванной разными геновариантами SARS-CoV-2. Изучение эпидемиологических и клинико-патогенетических особенностей COVID-19 у детей в условиях непрерывной эволюции вируса SARS-CoV-2 поможет оптимизировать диагностику и тактику терапии новой коронавирусной инфекции. Результаты исследования по определению циркулирующих штаммов SARS-CoV-2 на территории г. Москвы позволят оценить их роль в патогенезе новой коронавирусной инфекции у детей. Необходимо разработать алгоритмы диагностики и лечения детей с COVID-19 в стационаре, ориентируясь на разнообразие клинической симптоматики, тяжесть течения заболевания, наличие коморбидной патологии и возраст ребенка.

Таким образом, необходимо постоянно совершенствовать профилактические и противоэпидемические мероприятия при COVID-19 в детском многопрофильном стационаре. Все это обуславливает необходимость проведения научного

исследования в данной области, что позволит обеспечить необходимые противоэпидемические меры при оказании медицинской помощи в детских многопрофильных стационарах.

ГЛАВА 2. 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» в период с 2020 г. по 2023 г.

ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» (главный врач – д.м.н., профессор, главный внештатный специалист педиатр и главный внештатный детский специалист нефролог Департамента здравоохранения г. Москвы, Заслуженный врач РФ Османов И.М.) является ведущим учреждением города Москвы по оказанию стационарной медицинской помощи детям с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. На базе инфекционного корпуса ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» в соответствии с приказом Департамента здравоохранения г. Москвы № 65 от 30.01.2020 «О мероприятиях по своевременному выявлению, диагностике и профилактике инфекции, вызванной коронавирусом 2019-nCoV, в городе Москве» с 08.03.2020 были развернуты 200 коек для оказания медицинской помощи детям с COVID-19 в инфекционных отделениях и в ОРИТ. Численность коечного фонда для детей с COVID-19 менялась от 30 до 400 коек в зависимости от эпидемиологической обстановки.

В диссертационной работе использовались эпидемиологический, клинический (инструментальный, лабораторный), молекулярно-биологический и статистический методы 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

Продолжение таблицы 1

Методы исследования	Материалы исследования	Количество
	«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

2.1. Материалы и дизайн исследования

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 март 2022 г. с установленным клиническим диагнозом «U07.1. Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов)».

Из них в отделении реанимации и интенсивной терапии находились с тяжелой и критической формой 275 (8,1%) детей, со среднетяжелой формой – 3095 (91,2%) детей и с легкой формой – 23 (0,7%) ребенка из учреждений закрытого типа с круглосуточным пребыванием.

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 апрель 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. (Рисунок 1).

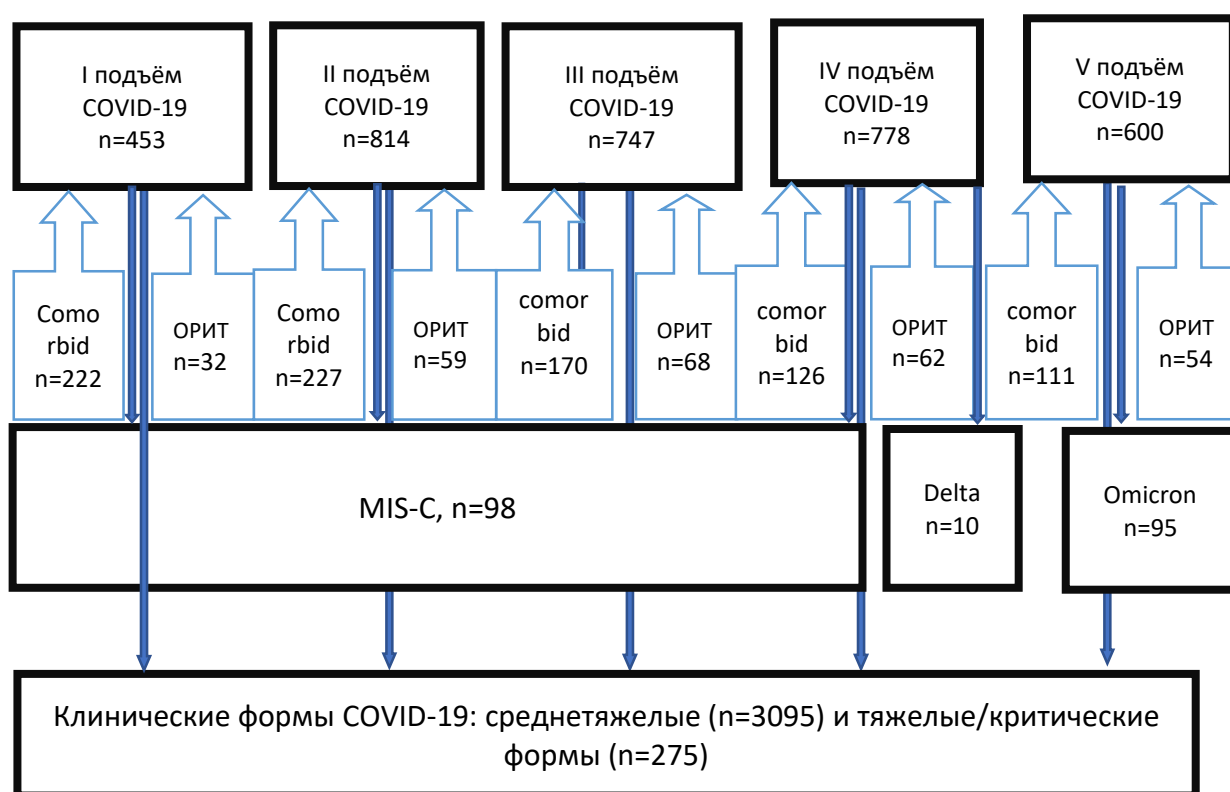


Рисунок 1 – Дизайн исследования, количество пациентов в группах

Критерии включения в исследование: диагноз «Новая коронавирусная инфекция COVID-19» с различными клиническим формами, лабораторно

подтвержденный методом ПЦР и/или ИФА, возраст пациентов от 1 месяца до 17 лет, согласие официального представителя пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: возраст пациентов младше 1 месяца или старше 17 лет 11 месяцев 29 дней, отказ официального представителя пациента от участия в исследовании.

Критерии исключения из исследования: досрочная выписка пациента по настоятельной просьбе родителей, отказ официального представителя пациента от участия в исследовании в процессе его проведения.

В исследование были включены 98 детей с диагнозом «U10. Мультисистемный воспалительный синдром, связанный с COVID-19», госпитализированных в ГБУЗ «ДГКБ им З.А. Башляевой ДЗМ» с апреля 2020 г. по декабрь 2021 г. в связи с острым развитием продолжительной фебрильной лихорадки, сопровождавшейся симптомами системного воспаления, органной дисфункцией, поражением глаз, слизистых и экзантемой, повышением уровня лабораторных маркеров воспаления, потребовавшими проведения дифференциального диагноза с болезнью Кавасаки и токсическим шоком при бактериально-вирусных заболеваниях.

Проведен анализ клинических случаев вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, у 899 (26,5%) детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), в результате которого выявлены клинико-эпидемиологические различия частоты развития и тяжести течения вирусной пневмонии в периоды эпидемиологических подъёмов заболеваемости, вызванных различными циркулирующими геновариантами SARS-CoV-2.

275 детям с тяжелым и критическими формами COVID-19 и MIS-C, связанным с COVID-19, помимо стандартного обследования проводилось дополнительное лабораторно-инструментальное исследование: анализ крови на ИЛ-6, КЩС крови, тропонина I и NT-proBNP, серологические и ПЦР исследования на возбудителей кишечных инфекций, герпесвирусные инфекции, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila pneumoniae*, бактериологическое исследование крови и др. Всем пациентам проведено инструментальное обследование: ЭКГ, Д-ЭХО-

КГ, УЗИ коронарных артерий, УЗИ внутренних органов, УЗИ легких и плевральных полостей, МСКТ / рентгенография ОГК.

Детям с гастроинтестинальной формой COVID-19 проводилось исследование на маркеры ОКИ серологическим и бактериологическим методами, а также копрограмма.

В результате проведенного молекулярно-генетического мониторинга геновариантов SARS-CoV-2 в г. Москве определена структура циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2 у 105 детей с высокой вирусной нагрузкой РНК SARS-CoV-2 (10^3 – 10^8 ГЭ/мл) в назофарингеальных мазках и их влияние на клиническое течение COVID-19 в период с ноября 2021 г. по июль 2022 г. Лабораторное исследование, проведенное в ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, позволило выявить частоту обнаружения РНК SARS-CoV-2 в различных биологических средах с последующим секвенированием генома вируса у детей при различных клинических формах COVID-19.

Исследование включало в себя несколько этапов:

1) одномоментный забор биоматериала (назофарингеальный мазок, кровь и кал) у 420 детей со среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19, госпитализированных в ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ», и направление биоматериала в лабораторию ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора;

2) проведение исследования вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в биолокусах (назофарингеальный мазок, кровь и кал) у 420 детей с COVID-19, из которых у 105 детей была обнаружена высокая вирусная нагрузка РНК SARS-CoV-2 (10^3 – 10^8 ГЭ/мл) в назофарингеальном мазке, что позволило направить этот биоматериал на определение последовательности полного или фрагмента генома SARS-CoV-2 в лабораторию секвенирования ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора с целью исследования изменчивости генома и динамики его распространения среди детей;

3) для исследования использовались назофарингеальные мазки от пациентов с симптомами коронавирусной инфекции, у которых РНК SARS-CoV-2 была определена с помощью ПЦР.

Проведен анализ коморбидной патологии среди госпитализированных детей с COVID-19 в периоды пяти подъёмов заболеваемости COVID-19 в г. Москве. Были зарегистрированы 1 018 (30%) детей с коморбидными заболеваниями: среднетяжелая форма наблюдалась у 856 (84%) детей и тяжелая/критическая форма – у 162 (16%) детей.

Проведено наблюдательное (обсервационное) неинтервенционное исследование эффективности и безопасности применения инновационной иммунобиологической терапии детям с COVID-19 из групп риска тяжелого течения в соответствии с нормативно-правовыми документами [10, 11, 25] с целью оптимизации терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей групп риска тяжелого течения заболевания с использованием:

– *вируснейтрализующих моноклональных антител к SARS-CoV-2* (Сотровимаб и Бамланивимаб + Этесевимаб) у 128 детей со среднетяжелой и тяжелой формами COVID-19 с коморбидной патологией в возрасте от 1 месяца до 17 лет в период с ноября 2021 г. по май 2022 г. Всем 128 детям проводилась терапия ВНА: 39 детей (30,5%) получили лечение препаратом Сотровимаб, в то время как 89 (69,5%) детей получили комбинацию Бамланивимаб + Этесевимаб, которые были назначены не позднее 7–10 дня от начала заболевания COVID-19.

Согласно инструкциям по применению препарата, Сотровимаб 500 мг назначался внутривенно однократно детям с 12 лет весом более 40 кг и комбинация Бамланивимаб 700 мг + Этесевимаб 1400 мг внутривенно однократно детям с рождения из расчета разовой дозы Бамланивимаба 12 мг/кг и Этесевимаба 24 мг/кг массы тела.

– *антиковидной плазмы* у 11 детей со среднетяжелой и тяжелой формами COVID-19 с коморбидной патологией в возрасте от 1 месяца до 17 лет в период с января по сентябрь 2021 г. Разовая доза введения антиковидной плазмы составила 270 мл с вирус-инактивированной активностью 1/160–1/320, проводили 1–3 трансфузии с интервалом между введениями 3–5 дней.

Антиковидную плазму назначали иммунокомпрометированным детям со среднетяжелой и тяжелой формами COVID-19 наряду со стандартной терапией (противовирусной, симптоматической, антибактериальной и др.);

– *иммуноглобулина человека против COVID-19* у 45 детей с COVID-19 и коморбидной патологией в возрасте от 1 месяца до 17 лет в период с ноября 2021 г. по июнь 2022 г. Разовая доза иммуноглобулина человека против COVID-19 составляла 0,3–1,1 мл/кг массы тела. Иммуноглобулин человека против COVID-19 назначали по схеме 1 мл/кг массы тела, проводили 1–3 трансфузии:

1) иммунокомпрометированным детям со среднетяжелой и тяжелой формами COVID-19 помимо стандартной терапии (противовирусная, симптоматическая, антибактериальная и др.) для пассивной иммунотерапии COVID-19;

2) при вирусовыделении SARS-CoV-2, длящемся более 10–14 дней;

3) после применения рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору ИЛ-6 (тоцилизумаб) помимо стандартной терапии с целью профилактики инфекционных осложнений;

– *рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 (тоцилизумаб)* у 47 детей с тяжелой и критической формами COVID-19 (U07.1, U07.2, U10), осложнившейся «цитокиновым штормом» и имеющим коморбидную патологию в возрасте от 8 месяцев до 17 лет в период с мая 2020 г. по декабрь 2021 г. Все дети были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии для инфекционных больных (ОРИТ №2) ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой» ДЗМ и получили биологическую терапию препаратом тоцилизумаб (Актепра) в возрастных дозах: у детей весом до 30 кг в дозе 12 мг/кг и весом более 30 кг в дозе 8 мг/кг внутривенно однократно (максимальная разовая доза составила 800 мг).

В настоящей работе представлено открытое нерандомизированное сравнительное научное исследование по эффективности и безопасности применения высоких доз рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами (препарат ВИФЕРОН®), суппозитории ректальные и гель для

наружного и местного применения, в терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей, проведённое в период 2020-2021 гг.

В исследование были включены 210 пациентов с диагнозом «U07.1 Коронавирусная инфекция (COVID-19), вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов)» с клиническими симптомами: лихорадка, симптомы общей интоксикации (вялость, головная и/или мышечная боль и др.), катаральные симптомы (заложенность носа, ринит, гиперемия в зеве, конъюнктивит, кашель сухой/влажный), диспепсические симптомы (боли в животе, диарея) и результаты лабораторного исследования, подтверждающих диагноз COVID-19 молекулярно-биологическим методом (ПЦР) и/или серологическим методом (ИФА) и инструментальными исследованиями: МСКТ/рентгенография ОГК, ЭКГ и УЗИ. Критериями включения были также легкая или среднетяжелая форма заболевания; пациенты должны быть взяты в исследование не позднее 72 часов от начала заболевания; не должны получать каких-либо лекарств, связанных с цитокинами и их индукторами или другими иммуномодулирующими препаратами за 14 дней до начала исследования и соматически здоровыми; информированное согласие законного представителя ребёнка на участие в данном исследовании.

Стандартная терапия в стационаре проводилась согласно ВМР МЗ РФ [23].

Из участников исследования сформировали 3 группы:

1) в группе «высокой дозы» (n=74) пациенты в дополнение к стандартной терапии COVID-19 получали в высоких дозах рекомбинантный интерферон 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 каждой возрастной подгруппе группы высокой дозы пациентам ректально вводили по одному суппозиторию 2 раза в сутки с интервалом 12 ч. Гель наносили тонким слоем на предварительно подсушенную поверхность слизистой оболочки каждого носового хода в дозе 4 000 МЕ (полоса геля длиной не более 0,5 см). При необходимости гель дополнительно наносили шпателем или

ватным тампоном на поверхность небных миндалин 5 раз в сутки. Продолжительность терапии составила 10 дней;

2) в контрольной группе «обычной дозы» (n=66) 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. Для детей в возрасте старше 7 лет применялись суппозитории ВИФЕРОН® 500 000 МЕ 2 раза в сутки через каждые 12 часов ежедневно в течение 5 дней. Детям в возрасте до 7 лет применяли суппозитории ВИФЕРОН® в дозе 150 000 МЕ 2 раза в сутки через каждые 12 часов ежедневно в течение 5 дней;

3) в контрольной группе (n=70) пациенты получали препарат умифеновир в различных лекарственных формах, таких как суспензия, таблетки или капсулы 4 раза в сутки в дополнение к стандартной терапии COVID-19. Разовая доза препарата соответствовала возрастным группам согласно инструкции по медицинскому применению: для детей в возрасте от 2 до 6 лет – 50 мг, от 6 до 12 лет – 100 мг и от 12 до 17 лет – 200 мг. Продолжительность терапии составляла 10 дней.

Дети в группах, включенные в исследование, имели сопоставимые распределения по полу, возрасту и тяжести течения коронавирусной инфекции.

У всех 210 детей с COVID-19 проводилась оценка клиническо-эпидемиологических данных и результатов лабораторного и инструментального исследования. В лабораторные критерии эффективности и безопасности лечения, помимо обследований, установленных ВМР, были включены исследования крови на ИЛ-6 и исследование кала методом ПЦР на РНК SARS-CoV-2 в начале и в конце лечения.

2.2. Методы исследования

Клинический (лабораторный, инструментальный) метод. 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 [27, 79].

Клинические анализы крови и мочи, биохимические исследования крови, коагулограмма, КЦС 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., Черкасского Б.Л.

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

Расчёт заболеваемости проводили по формуле:

$$I = A / N \times R, \quad (1)$$

где A – число выявленных случаев COVID-19 за исследуемый период; N – общая численность населения; R – размерность показателя.

В зависимости от циркулирующего геноварианта SARS-CoV-2 исследовались: показатели заболеваемости, коэффициент распространения SARS-CoV-2, темп прироста новых случаев COVID-19 среди совокупного населения. Изучение распределения анализируемых показателей в исследуемых группах населения проводили в зависимости от возраста представителей соответствующих групп.

Линия тренда была построена на основании расчета теоретических показателей заболеваемости в соответствии с линейным уравнением:

$$y = ax + b, \quad (2)$$

где x – нумерация временных отрезков наблюдения; b – ожидаемый, согласно уравнению аппроксимации, показатель заболеваемости при x , равном нулю; a – коэффициент наклона линии аппроксимации.

Абсолютное снижение заболеваемости рассчитывали, как разность между последующим и предыдущим уровнем. Показатель снижения рассчитывали, как отношение каждого последующего уровня к предыдущему, принятому за 100%. Показатель снижения отражает, какую долю от предыдущего уровня составляет последующий уровень. Темп прироста (снижения) показывает, на сколько % увеличился (снизился) последующий уровень по сравнению с предыдущим, и рассчитывается как отношение абсолютного прироста (снижения) каждого последующего уровня к предыдущему, принятому за 100%.

Для определения наличия корреляционной связи (r) между показателями применялась следующая формула:

$$r_{XY} = \frac{\text{cov}_{XY}}{\sigma_X \sigma_Y} = \frac{\sum(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})}{\sqrt{\sum(X - \bar{X})^2 \sum(Y - \bar{Y})^2}}, \quad (3)$$

где r – коэффициент линейной корреляции; COV_{xy} – ковариация переменных X и Y ; σ_X , σ_Y – стандартное отклонение переменных X и Y ; \bar{X} и \bar{Y} с чертой – среднее значение X и Y . Оценка силы корреляционной связи проводилась в соответствии с классификацией корреляционных связей:

- сильная, или тесная при коэффициенте корреляции $r > 0,70$;
- средняя при коэффициенте корреляции $0,50 < (r) < 0,69$;
- умеренная при коэффициенте корреляции $0,30 < (r) < 0,49$;
- слабая при коэффициенте корреляции $0,20 < (r) < 0,29$;
- очень слабая при коэффициенте корреляции $(r) < 0,19$;
- отрицательная связь при коэффициенте корреляции $(r) < 0$.

Молекулярно-биологический метод. Всем детям с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) проводилось исследование мазков из рото- и носоглотки на РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (RT-PCR). Проводилось определение копий РНК SARS-CoV-2

методом ПЦР 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. Все лабораторные методики, использованные в исследовании, разработаны специалистами ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. Наличие РНК SARS-CoV-2 подтверждалось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР-РВ) с применением тест-систем АмплиСенс® CoV-Bat-FL и на основе LAMP АмплиСенс® SARS-CoV-2. Для количественного определения РНК SARS-CoV-2 методом ОТ-ПЦР использовали набор реагентов АмплиСенс® COVID-19-FL. В назофарингеальном мазке пациента методом ПЦР определяли респираторные вирусы, а именно: вирусы гриппа А, в том числе субтип H1N1, H3N2, H5N1; вирус гриппа В; вирус парагриппа 1, 2, 3, 4 типа; аденовирус групп В, С и Е; респираторно-синцитиальный вирус; метапневмовирус; риновирус; бокавирус; коронавирусы сезонный NL63/229E (4 тип). Также проводили ПЦР диагностику (качественную) образцов плазмы крови, СМЖ, слюны и мочи пациентов на ДНК ВПГ 1, 2 типа, ЦМВ, ЭБВ, ВГЧ 6 типа.

Для проведения амплификации фрагментов генома и последующего секвенирования использовали разработанные в ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора праймерные панели или коммерческие решения.

Для секвенирования гена S-белка использовалась амплификация с набором праймеров, содержащих адаптерные «хвосты» Illumina. Мультиплексную ПЦР-амплификацию проводили в объеме 25 мкл в четырех отдельных реакциях, содержащих 5 мкл матричной кДНК, с использованием 10 мкл ПЦР-микс-2 blue (АмплиСенс®, Россия), содержащей полимеразу Taq, 2,5 мкл дНТФ 4,4 мМ, пулы праймеров 0,5 мкл (конечная концентрация каждого праймера в реакционной смеси 0,1 пмоль/мкл) и стерильную воду 7 мкл. Программа амплификации: (1) денатурация при 95°C в течение 2 минут; (2) 39 циклов амплификации: 95°C – 30

секунд, 60°C – 20 секунд, 72°C – 60 секунд; (3) окончательная элонгация при 72°C в течение 3 минут.

Далее продукты ПЦР визуализировали с помощью электрофореза в 1,7% агарозном геле, окрашенном бромистым этидием. Амплифицированные фрагменты смешивали, по визуальной оценке, в соотношении 5a:6b:7c:2d, где a, b, c и d – численные значения оценок для каждого пула. Объединенные продукты ПЦР очищали с использованием гранул AMPure XP (Beckman Coulter, США) в соотношении 1:1,1. Процесс подготовки библиотеки осуществлялся с использованием той же полимеразы, 7–10 циклов амплификации. Концентрацию очищенных фрагментов измеряли с помощью набора Qubit dsDNA HS Assay Kit с флуориметром Qubit 4.0 (Invitrogen, США). Высокопроизводительное секвенирование выполняли на платформе Illumina MiSeq с набором реагентов MiSeq v2 (300 и 500 циклов) и v3 (600 циклов).

Кроме того, секвенирование проводилось и на платформе MinION от Oxford Nanopore Technologies с использованием набора «Midnight-Kit» (Oxford Nanopore Technologies).

Статистический метод. Статистическая обработка данных проводилась 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.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием непараметрических методов. 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).

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ДИНАМИКИ УРОВНЯ И СТРУКТУРЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19) В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ В ПЕРИОД 2020–2022 ГГ.

3.1. Характеристика эпидемического процесса COVID-19 на территории РФ

В РФ первые случаи COVID-19 регистрировались с 31 января 2020 г. на границе с Китаем, а первый случай занесения вируса на территорию Европейской части страны был зафиксирован 2 марта 2020 г. Вспышка заболеваемости началась в крупных городах 30 марта 2020 г., а 16 апреля 2020 г. случаи новой коронавирусной инфекции были зарегистрированы во всех регионах России. За период с 30 марта 2020 г. по 01 мая 2022 г. в РФ было зарегистрировано 17 972 718 случаев заболевания. Средний уровень заболеваемости COVID-19 в РФ в 2020–2022 гг. составлял 127,2 на 100 тыс. населения. Анализ динамики эпидемической ситуации по COVID-19 на территории РФ за 2020–2022 гг. выявил 5 подъёмов и спадов заболеваемости. Максимальное значение показателя заболеваемости было достигнуто в V подъём (с 10 января 2021 г. по 26 июня 2022 г.) и составило 905,37 на 100 тыс. населения (Рисунок 2).

Эпидемический процесс в РФ начался 2 марта 2020 г. с появления в европейской части страны (г. Москва) первого случая заболевания COVID-19, который был завезен из Италии. С 30 марта 2020 г. началось увеличение числа заболевших новой коронавирусной инфекцией, которое продолжалось в течение 22 календарных недель. Всего за этот период (с 30 марта по 30 августа 2020 г.) в Российской Федерации было зарегистрировано 987 989 случаев COVID-19 со средним уровнем заболеваемости 30,72 на 100 тыс. населения.

Первый год пандемии на территории РФ (с марта 2020 г. по январь 2021 г.) был связан с введением ограничительных мер по всей стране, основанных на неспецифической профилактике. Начиная с мая 2020 г., в результате передачи вируса через восприимчивых лиц произошли изменения в популяции нового

коронавируса, что привело к увеличению его вирулентности и численности. Это предшествовало увеличению числа заболевших среди населения и переходу процесса в фазу эпидемического преобразования, что естественно сопровождалось более тяжелыми случаями заболевания и высокой летальностью. В первую волну эпидемии COVID-19 на территории субъектов РФ было зафиксировано 2 подъема уровня заболеваемости среди населения, которые регулировались социальными и природными факторами (Рисунок 2).

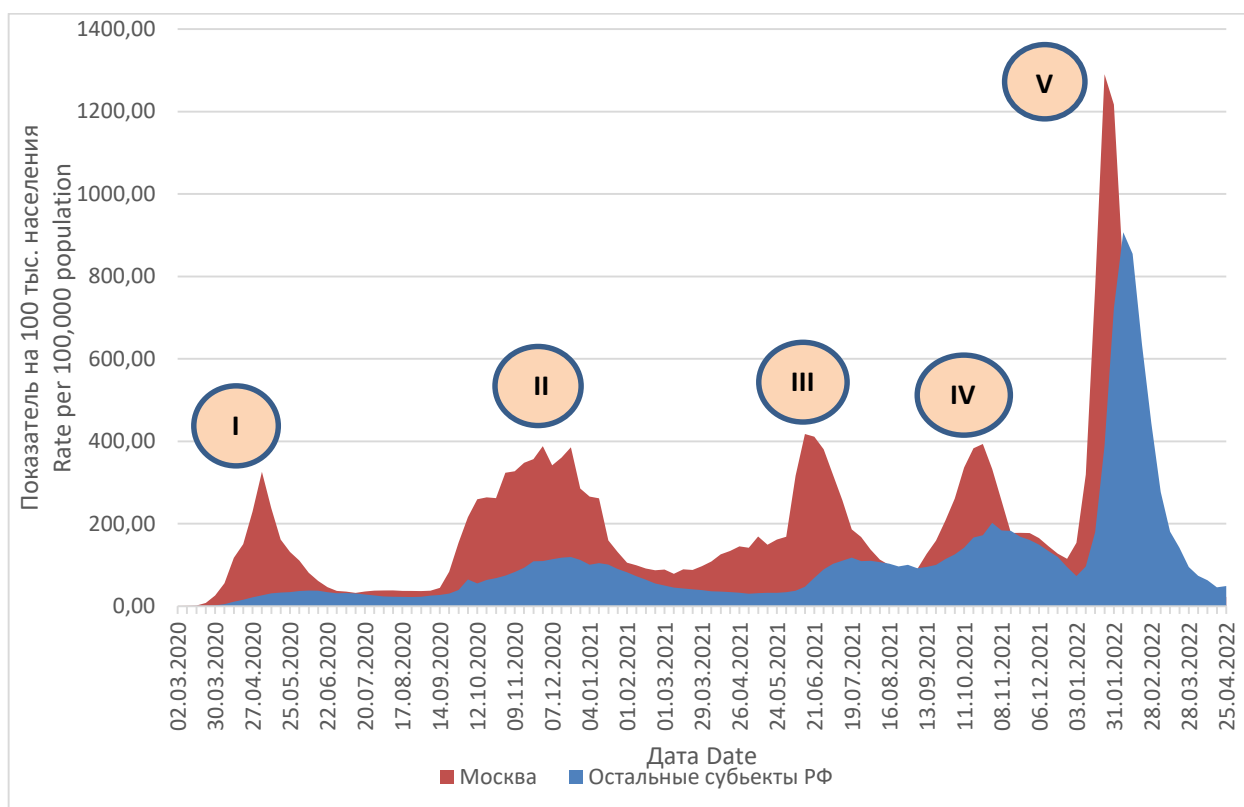


Рисунок 2 - Динамика заболеваемости новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) на территории РФ и в г. Москве (с 30 марта 2020 г. по 01 мая 2022 г.)

Во время эпидемического роста, в начальный период увеличения заболеваемости, темп прироста новых случаев колебался в пределах 39,6–161,3% (от 10 370 до 75 001 случая еженедельно). Однако, начиная с 16.05.2020 г., количество новых случаев резко сократилось: к 31.05.2020 г. – на 20,5%, а к 30.06.2020 г. – на 42,6% от максимального значения. Пик заболеваемости в РФ был достигнут в 19-20-ю неделю 2020 г. (с 04 по 11 мая 2020 г.), показатель уровня

заболеваемости COVID-19 составил 51,31 на 100 тыс. населения. В г. Москве показатель заболеваемости был в 6,4 раза выше, чем в среднем по России ($p < 0,001$). Период роста сменился периодом медленного снижения с последующей стабилизацией на минимальных значениях в 22,97 на 100 тыс. населения. Фаза стабилизации уровня заболеваемости (21–39 неделя 2020 г.) в регионах оказалась значительно более продолжительной, и максимум был зарегистрирован на 15 дней позже, чем в г. Москве и Московской области.

С 31 августа 2020 г. по 9 мая 2021 г. (в течение 36 календарных недель) было отмечено ухудшение эпидемиологической ситуации, связанное с возникновением 2 волны заболеваемости COVID-19 в РФ. Уровень заболеваемости был зарегистрирован 2 661,23 на 100 тыс. населения. Общее количество зарегистрированных случаев заболевания составило 3 889 936. Средний показатель уровня заболеваемости COVID-19 в России за этот период составил 73,92 на 100 тыс. населения. Во время второй волны заболеваемости COVID-19 в России темп прироста характеризовался высокими абсолютными значениями и варьировал в период с сентября по декабрь 2020 г. от 0,7% до 32,3% (от 35 179 до 201 871 случая еженедельно). Пиковое значение – 29 935 новых случаев инфекции за одни сутки – было достигнуто 24 декабря 2020 г., после чего число ежедневных новых случаев резко сократилось, уменьшившись к 31 января 2021 г. на 38,7%, а к 28 февраля 2021 г. – на 62,1% от максимального уровня. Пик заболеваемости пришелся на 52-ю неделю 2020 г.

В первом периоде роста заболеваемости COVID-19, с марта по май 2020 г., принятие своевременных противоэпидемических мер оказало значительное влияние на развитие эпидемического процесса. Основой этих мер стало введение строгих санитарно-эпидемиологических ограничений на территории всех регионов России. В общей сложности Правительство Российской Федерации в январе–марте 2020 г. выпустило 15 распоряжений с целью ограничения перемещений. В соответствии с указами Президента Российской Федерации №206, №239, №2294 на территории России был введен единый период нерабочих дней с 30 марта по 12 мая 2020 г. Введение ограничительных мероприятий привело к уменьшению передачи

возбудителя от источника инфекции к восприимчивому организму. Благодаря своевременно принятым мерам не произошло резкого увеличения заболеваемости в России. Эффект мер по самоизоляции в мегаполисе проявляется через промежуток времени, равный 3,0–3,5 инкубационным периодам с максимальной продолжительностью 14 дней. В Москве переломный момент в развитии эпидемии COVID-19 наступил 16 мая 2020 г., когда впервые было зафиксировано значительное снижение числа ежедневных новых случаев (с 4 748 до 3 505).

Вторая волна заболеваемости COVID-19 на начальном этапе, скорее всего, обусловлена сезонными аспектами, типичными для увеличения случаев респираторных заболеваний, передающихся через аэрозольные пути передачи.

С января 2021 г. на территории РФ начался второй этап пандемии COVID-19. В этот период произошла смена превалирующих геновариантов (Alpha, Delta и Omicron) и началась массовая специфическая иммунопрофилактика. III и IV подъёмы заболеваемости COVID-19 на том этапе эпидемии были связаны с эволюцией вируса SARS-CoV-2, что повлияло на эффективность передачи вируса в популяции, т.е. на его контагиозность.

За период III подъёма заболеваемости (с 10 мая по 12 сентября 2021 г. – 18 недель) на территории РФ было зарегистрировано 2 259 808 случаев COVID-19. Средний показатель уровня заболеваемости составил 85,89 на 100 тыс. населения. В этот период темп прироста заболеваемости был высоким и варьировал от 1,1% до 31,5% еженедельно (от 59 983 до 174 800 случаев). Пиковое значение – 25 766 новых случаев инфекции – было достигнуто на 29 неделе 2021 г. (с 12 по 18 июля 2021 г.) и составило 119,59 на 100 тыс. населения. Затем количество новых случаев начало снижаться, уменьшившись к 31 июля 2021 г. на 7,6%, а к 31 августа 2021 г. на 30,9% от максимального значения. IV подъём заболеваемости на территории РФ продолжался с 13 сентября 2021 г. по 9 января 2022 г. (17 недель). В этот период было зарегистрировано 3 510 779 случаев COVID-19, а средний показатель уровня заболеваемости составил 141,28 на 100 тыс. населения. Темп прироста варьировал в течение сентября 2021 г. от 3,4% до 15,1% (от 112 883 до 281 305 случаев еженедельно). Пик заболеваемости был достигнут на 45 неделе 2021 г. (с 1 по 7

ноября 2021 г.) и составил 192,45 на 100 тыс. населения, после чего количество новых случаев начало снижаться, уменьшившись к 30 ноября 2021 г. на 21%, а к 31 декабря 2021 г. на 50,1% от максимального значения.

В течение V подъёма заболеваемости, который продолжался с 10 января по 26 июня 2022 г. и был отмечен появлением геноварианта Omicron, было зарегистрировано 7 703 658 случаев заболевания. Средний показатель заболеваемости COVID-19 в РФ возрос до уровня 220,83 на 100 тыс. населения. V период подъёма заболеваемости в РФ характеризовался быстрым ростом, который колебался от 23,3% до 106,4% в январе-феврале 2022 г. (от 15 830 до 203 949 случаев ежедневно). Максимальное количество новых случаев инфекции – 203 949 – было зафиксировано 11 февраля 2022 г. Пик заболеваемости был достигнут на 6 неделе 2022 г. (с 07 по 13 февраля 2022 г.) и составил 905,37 на 100 тыс. населения, после чего произошло снижение на 50,8% к 9 неделе 2022 г. и на 98,5% от максимального значения к 25 неделе 2022 г.

В январе-феврале 2022 г. наблюдался быстрый рост числа заболевших COVID-19, который колебался от 21,17% до 34,15% (от 2 956 до 15 297 случаев ежедневно). Наибольшее распространение вируса SARS-CoV-2 было зафиксировано в трех крупных мегаполисах России – Москве, Московской области и Санкт-Петербурге. В период завоза инфекции в страну (с 02 по 30 марта 2020 г.) доля этих регионов составляла 84% (95% ДИ 83,08–85,2) от общего числа зарегистрированных случаев COVID-19.

В исследуемый период с 30 марта 2020 г. по 30 апреля 2022 г. доля случаев новой коронавирусной инфекции в Москве, Московской области и Санкт-Петербурге составила 29,2% (Москва – 15,4%, Московская область – 5,4%, Санкт-Петербург – 8,5%). В то же время доля зарегистрированных случаев в других регионах России составила 70,8%.

При анализе заболеваемости COVID-19 на разных территориях РФ было установлено, что в мегаполисах эпидемический рост начался раньше, чем в других регионах. Например, в Москве рост заболеваемости начался на 14 неделе 2020 г. (с 30 марта по 05 апреля 2020 г.), достигнув пика на 19 неделе 2020 г. (с 04 по 10 мая

2020 г.) – с показателем заболеваемости 325,04 случаев на 100 тыс. населения. В остальных регионах РФ рост начался на 17 неделе 2020 г. (с 20 по 26 апреля 2020 г.), а пик заболеваемости был достигнут на 24 неделе 2020 г. (с 08 по 14 июня 2020 г.) – с показателем заболеваемости 37,75 случаев на 100 тыс. населения. Эта тенденция сохранялась в течение последующих пяти подъёмов заболеваемости COVID-19 в РФ.

Анализ эпидемиологических данных за период 2020–2022 гг. позволил выявить, что женщины и мужчины в возрасте от 50 лет до 64 лет (24,2% и 21,8% соответственно) и возрасте 65 лет и старше (20,8% и 15,7% соответственно) составили основную группу заболевших COVID-19. Наименьший процент заболеваемости зафиксирован среди лиц в возрасте от 18 лет до 29 лет (женщины – 10,9%, мужчины – 11,9%), что может быть связано с бессимптомными формами инфекции и активной работой иммунной системы у данной возрастной группы. Эти результаты соответствуют данным отечественных исследователей 2020 г., которые указывали, что COVID-19 в первую очередь поражает взрослых пациентов среднего и старшего возраста.

Важно отметить, что в РФ в возрастной структуре заболевших COVID-19 доля детей в возрасте от 0 до 17 лет составила 10,6 % в 2020 г., увеличилась до 11,5% в 2021 г., а затем возросла до 17,6 % в 2022 г. В разные периоды пандемии также отмечался значительный рост заболеваемости COVID-19 среди детей. Особенно выделяют V период подъёма заболеваемости, где наибольший показатель уровня заболеваемости наблюдался среди детей в возрасте до 1 года – 6 346,8 на 100 тыс. населения соответственно (Рисунок 3, Рисунок 4).

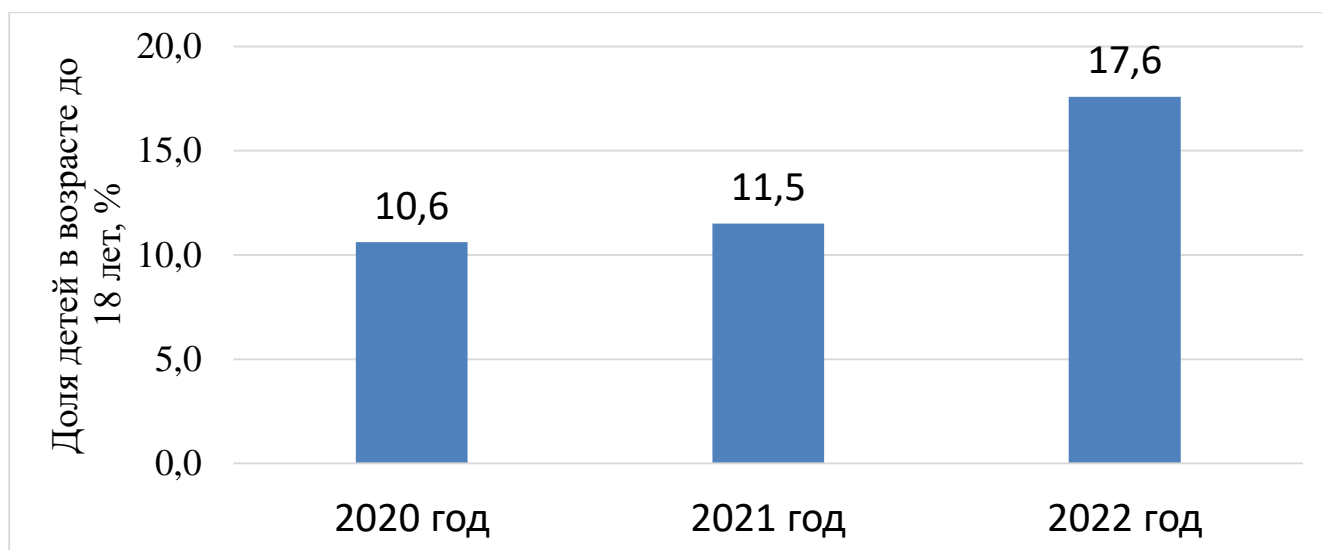


Рисунок 3 - Удельный вес детей среди заболевших в Российской Федерации

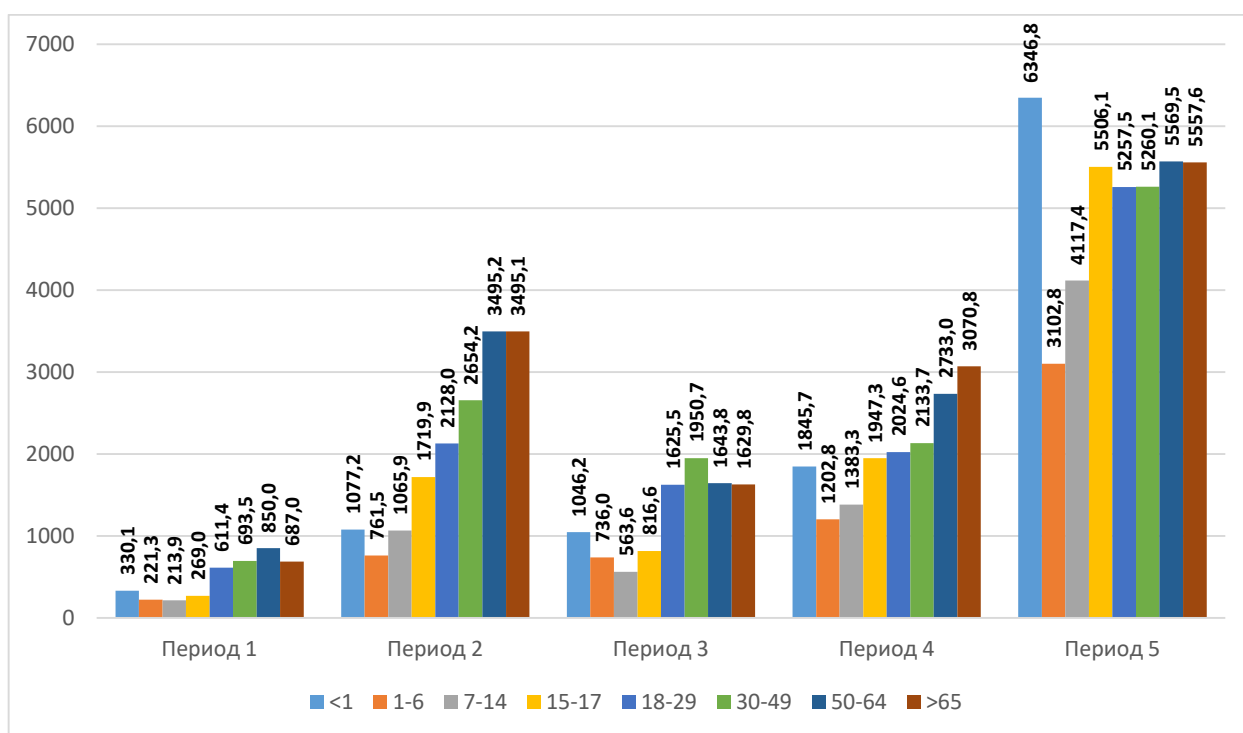


Рисунок 4 – Заболелаемость COVID-19 в РФ в различных возрастных группах в периоды подъёма заболеваемости, на 100 тыс. населения

Таким образом, COVID-19 на территории РФ в период с марта 2020 г. по май 2022 г. имела два этапа и пять подъёмов 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.

3.2. Анализ заболеваемости COVID-19 у детей в Российской Федерации и г. Москве

Анализ заболеваемости COVID-19 среди детей в Москве по сравнению с общими данными по Российской Федерации показывает, что динамика заболеваемости имеет свои особенности. Периодические подъемы и спады могут быть связаны с различными факторами, такими как изменения в распространении вируса, эффективность мер общественного здравоохранения, сезонность, а также социальные и демографические характеристики населения (Рисунок 5).

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

Проанализированы периоды эпидемического подъёма заболеваемости среди детей с COVID-19 в г. Москве по данным Роспотребнадзора и Департамента здравоохранения Москвы в период 2020–2022 гг. (Таблица 2).

Таблица 2 – Сравнение показателей заболеваемости COVID-19 у детей в различные подъёмы в г. Москве и РФ в период с марта 2020 г. по май 2022 г.

Подъём	Период начала роста заболеваемости; показатель заболеваемости (на 100 тыс. детского населения)		Период максимального уровня заболеваемости; показатель заболеваемости (на 100 тыс. детского населения)	
	Москва	Регионы РФ	Москва	Регионы РФ
I	16-я неделя 2020 г. (13–19 марта 2020 г.); 39,81	18-я неделя 2020 г. (27 апреля – 03 мая 2020 г.); 11,97	7-я неделя 2020 г. (04–11 мая 2020 г.); 133,63	8-я неделя 2020 г. (11–18 мая 2020 г.); 17,54
II	39-я неделя 2020 г. (21–29 сентября 2020 г.); 83,04	41-я неделя 2020 г. (05–12 октября 2020 г.); 51,78	46-я неделя 2020 г. (09–16 ноября 2020 г.); 279,0	50-я неделя 2020 г. (07–14 декабря 2020 г.); 72,15
III	19-я неделя 2021 г. (10–17 мая 2021 г.); 93,34	22-я неделя 2021 г. (31 мая – 06 июня 2021 г.); 20,01	24-я неделя 2021 г. (14–21 июня 2021 г.); 206,58	27-я неделя 2021 г. (05–12 июля 2021 г.); 53,86
IV	38-я неделя 2021 г. (20–27 сентября 2021 г.); 131,76	40-я неделя 2021 г. (04–11 октября 2021 г.); 82,60	42-я неделя 2021 г. (18–25 октября 2021 г.); 330,96	43-я неделя 2021 г. (25–31 октября 2021 г.); 118,16
V	3-я неделя 2022 г. (17–24 января 2022 г.); 660,24	4-я неделя 2022 г. (24–31 января 2022 г.); 494,0	4-я неделя 2022 г. (24–31 января 2022 г.); 897,0	6-я неделя 2022 г. (07–14 февраля 2022 г.); 745,31

В период с марта 2020 г. по май 2022 г. выделено пять подъёмов заболеваемости COVID-19 в детской популяции г. Москвы.

В г. Москве I подъём заболеваемости COVID-19 у детей начался 13 марта 2020 г. и завершился 10 июля 2020 г. Наиболее высокий уровень заболеваемости детей пришелся на 7 неделю 2020 г. и составил 133,63 на 100 тыс. детского населения. Продолжительность периода составила 16-17 недель. Показатель госпитализации детей в стационар достиг максимального значения 93,06 на 100

тыс. детского населения на 20 неделе 2020 г. (Рисунок 5).

В РФ I подъём заболеваемости COVID-19 у детей начался 27 апреля 2020 г. и постепенно снизился к 02 августа 2020 г. Наиболее высокий уровень заболеваемости детей пришелся на 8 неделю 2020 г. и составил 17,54 на 100 тыс. детского населения. Продолжительность периода составила 11-12 недель.

II, самый продолжительный, подъём заболеваемости COVID-19 у детей в РФ длился 12-13 недель – с 05 октября 2020 г. по 28 декабря 2021 г. Наиболее высокий уровень заболеваемости детей пришелся на 50 неделю 2021 г. и составил 72,15 на 100 тыс. детского населения.

II, самый продолжительный, подъём заболеваемости COVID-19 у детей в г. Москве продлился 22 недели – с 21 сентября 2020 г. по 22 февраля 2021 г. Наиболее высокий уровень заболеваемости среди детей пришелся на 46 неделю 2021 г. и составил 279,0 на 100 тыс. детского населения. Показатель госпитализации 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 в РФ продлился 13 недель – с 31 мая по 23 августа 2021 г. Наиболее высокий уровень заболеваемости детей пришелся на 27 неделю 2021 г. и составил 53,86 на 100 тыс. детского населения.

III подъём заболеваемости COVID-19 у детей в г. Москве связан с преобладанием геноварианта Delta SARS-CoV-2 и продлился 13 недель – с 10 мая по 09 августа 2021 г. Наиболее высокий уровень заболеваемости детей пришелся на 24 неделю 2021 г. и составил 206,58 на 100 тыс. детского населения. Показатель госпитализации детей в стационары достиг максимального значения 44,78 на 100 тыс. детского населения на 26 неделе 2021 г.

IV подъём заболеваемости COVID-19 у детей в РФ продлился 12 недель – с 04 октября по 27 декабря 2021 г. Наиболее высокий уровень заболеваемости детей пришелся на 43 неделю 2021 г. и составил 118,16 на 100 тыс. детского населения.

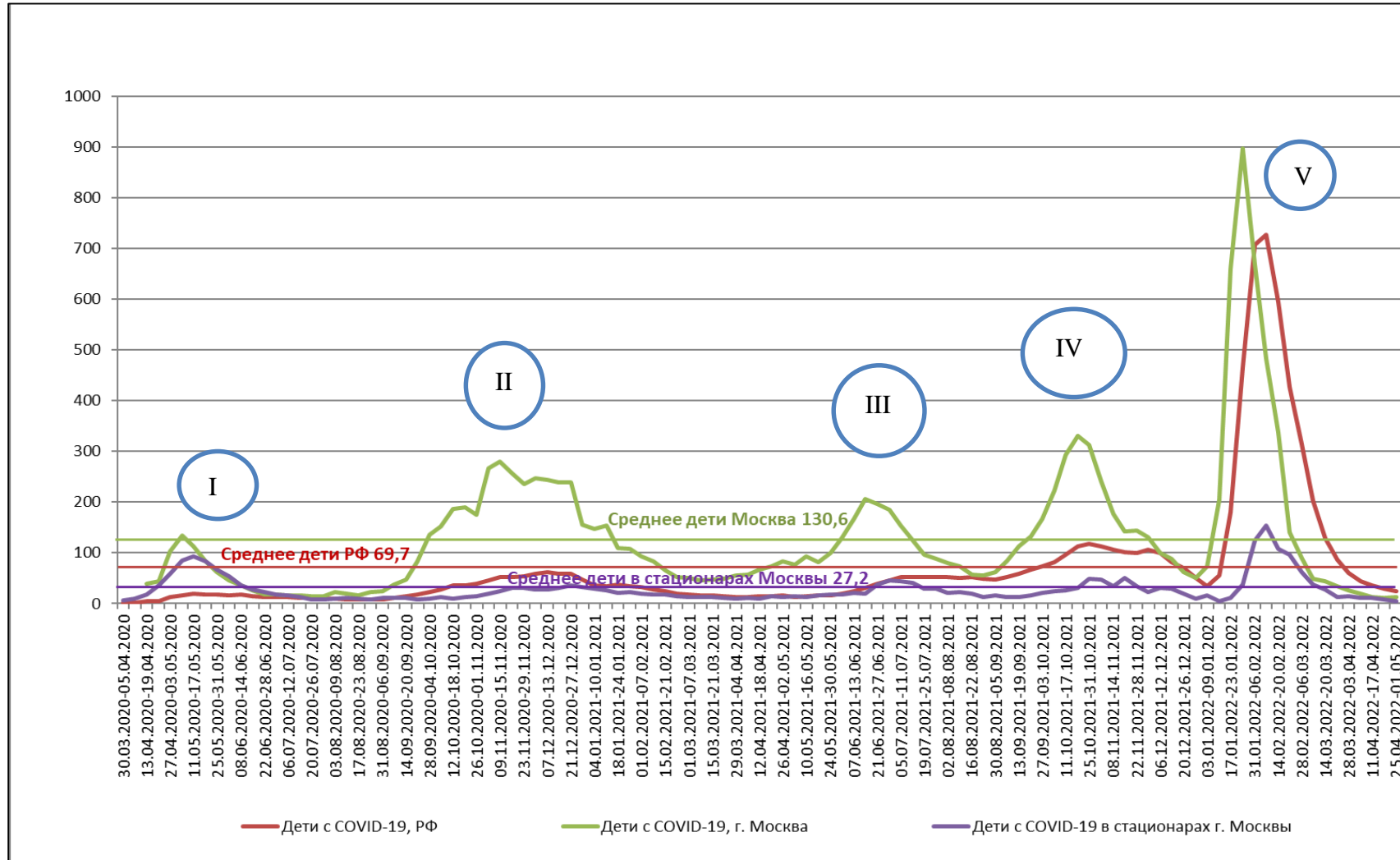


Рисунок 5 – Динамика заболеваемости COVID-19 у детей в РФ, в г. Москве и среди детей, госпитализированных в стационары г. Москвы за период 2020–2022 гг. (на 100 тыс. детского населения)

IV подъём заболеваемости COVID-19 у детей в г. Москве также был связан с геновариантом Delta SARS-CoV-2 и начался 20 сентября 2021 г., когда дети после летних каникул стали посещать детские образовательные учреждения, и завершился 20 декабря 2021 г., протяженность подъёма составила 13 недель. Максимальный уровень заболеваемости детей зарегистрирован на 42 неделе 2021 г. и составил 330,96 на 100 тыс. детского населения. Показатель госпитализации детей в стационары достиг максимального значения на 43 неделе 2021 г. и составил 48,05 на 100 тыс. детского населения.

V, самый высокий и самый кратковременный, подъём заболеваемости COVID-19 у детей в РФ продлился 8 недель – с 24 января по 21 марта 2022 г. Наиболее высокий уровень заболеваемости пришелся на 6 неделю 2022 г. и составил 749,31 на 100 тыс. детского населения.

V подъём заболеваемости COVID-19 у детей в г. Москве, связанный с появлением нового геноварианта SARS-CoV-2 Omicron, был самым коротким по своей продолжительности (6 недель – с 17 января по 28 февраля 2022 г.), но при этом самым высоким по уровню всей заболеваемости.

Самый высокий уровень заболеваемости за всю эпидемию COVID-19 зафиксирован на 4 неделе 2022 г. и составил 897,0 на 100 тыс. детского населения. Показатель госпитализации детей в стационары достиг максимального значения 153,15 на 100 тыс. детского населения на 6 неделе 2022 г. (Рисунок 6).

Таким образом, интервалы между подъёмами заболеваемости COVID-19, которые составляли от 1,5 до 2 месяцев, действительно могли быть обусловлены введением и снятием ограничительных мер в Москве. Противоэпидемические меры, такие как карантин и социальное дистанцирование, могут эффективно замедлять распространение вируса, но из-за высокой мобильности населения в мегаполисе, полностью предотвратить появление новых случаев бывает сложно. Москва, как мегаполис с огромным числом ежедневных перемещений людей, включая международные рейсы, подвержена риску завоза новых штаммов вируса, что может привести к новым подъёмам заболеваемости COVID-19.

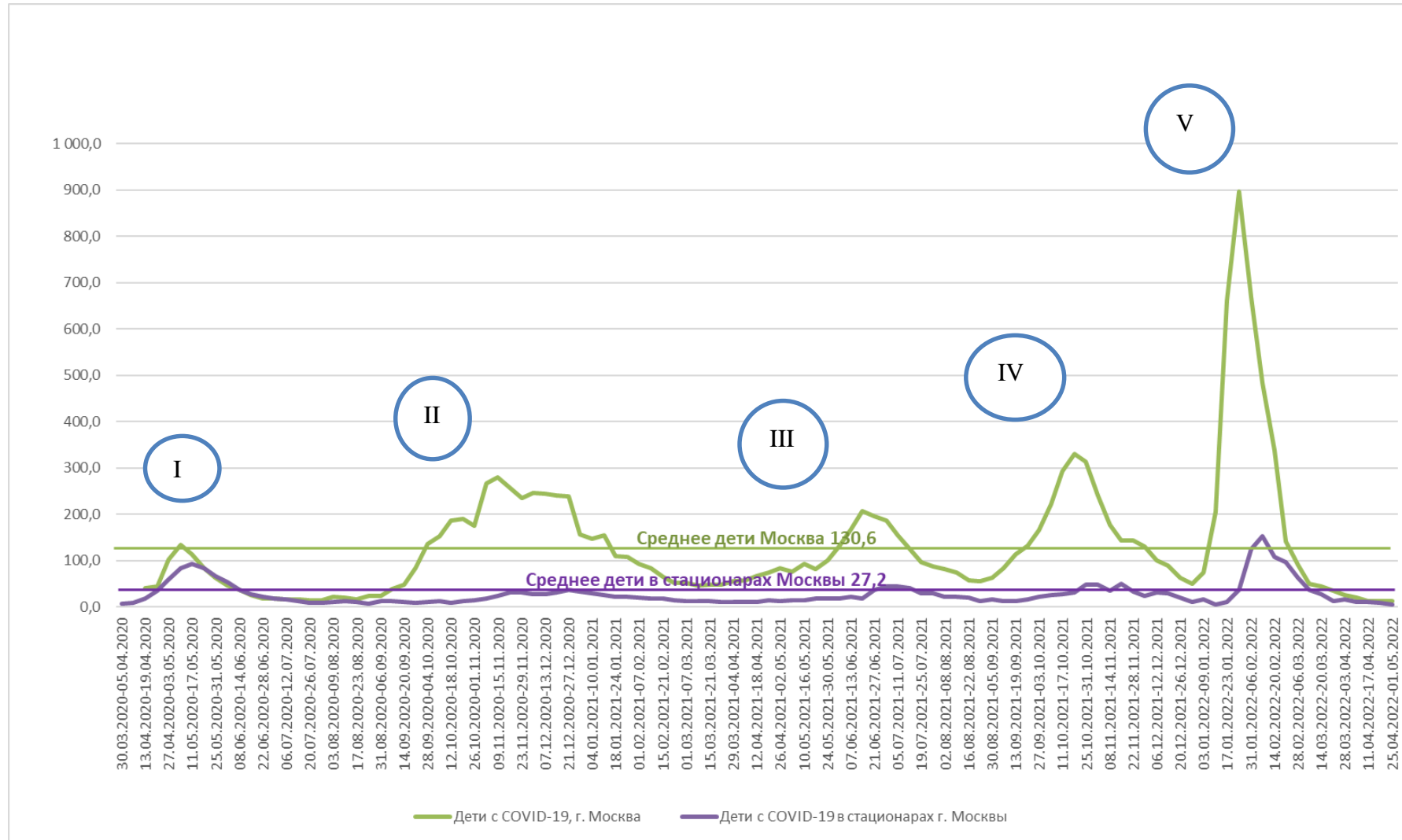


Рисунок 6 – Динамика заболеваемости COVID-19 у детей г. Москвы и у детей, госпитализированных в стационары г. Москвы, на 100 тыс. детского населения

Особенностью было то, что наиболее высокий уровень заболеваемости COVID-19 среди детской популяции фиксировался сначала в г. Москве, затем, через 1-2 недели, у детей, проживающих в субъектах РФ. Потребность в госпитализации детей в г. Москве возрастала через 1-2 недели от начала подъёма заболеваемости COVID-19.

На рисунке 6 видна тенденция увеличения уровня заболеваемости COVID-19 у детей в динамике и частоты госпитализации, что напрямую зависело от циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2 в г. Москве.

I подъём заболеваемости COVID-19 у детей в г. Москве начался на 1 неделю раньше, чем в РФ, и совпал с наиболее высоким уровнем госпитализации детей в г. Москве (8 неделя 2020 г.).

II подъём заболеваемости COVID-19 у детей в г. Москве был зарегистрирован на 4 недели раньше (46 неделя 2021 г.), чем в РФ (50 неделя 2021 г.), и не совпал с наиболее высоким уровнем госпитализации в г. Москве (52 неделя 2021 г.).

III подъём заболеваемости COVID-19 у детей в г. Москве начался на 1 неделю раньше (24 неделя 2021 г.), чем в РФ (27 неделя 2021 г.), и также не совпал с подъёмом госпитализации в г. Москве (26 неделя 2021 г.).

IV подъём заболеваемости COVID-19 в г. Москве начался на 1 неделю раньше, чем в РФ (43 неделя 2021 г.), и совпал с наиболее высоким уровнем госпитализации детей в г. Москве (43 неделя 2021 г.).

V подъём заболеваемости COVID-19 у детей в г. Москве был зарегистрирован на 2 недели раньше, чем в РФ, и совпал с наиболее высоким уровнем госпитализации детей в г. Москве (6 неделя 2022 г.).

Необходимость госпитализации детей в ОРИТ напрямую была связана с подъёмами заболеваемости в г. Москве (Рисунок 7).

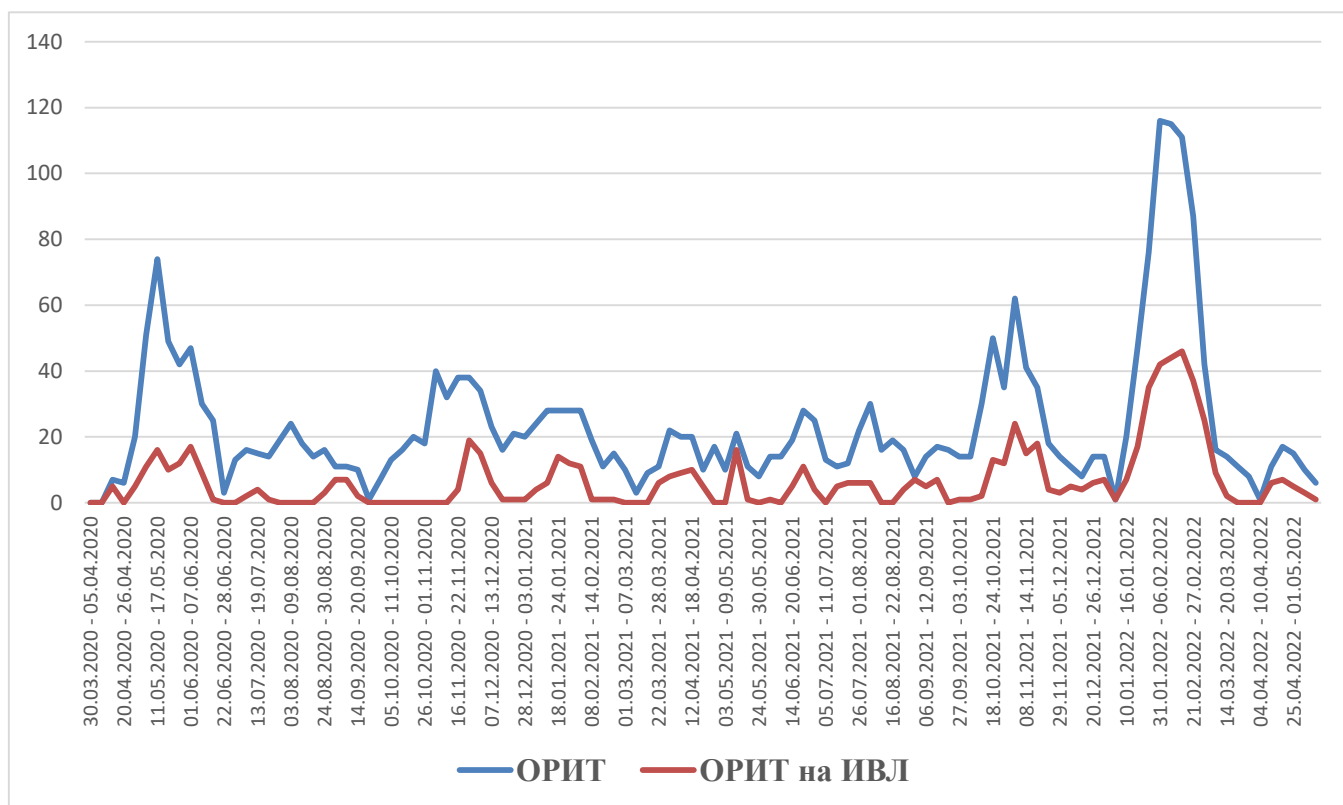


Рисунок 7 – Дети с COVID-19, госпитализированные в ОРИТ в г. Москве в период с марта 2020 г. по май 2022 г., абс.

Данные о подъёмах заболеваемости COVID-19 среди детей в летние периоды 2021 г. (III подъём) и 2022 г. (V подъём) указывают на то, что сезонные факторы не оказали значительного влияния на распространение вируса. Это может быть связано с тем, что вирусы респираторных инфекций, такие как SARS-CoV-2, могут передаваться в различных условиях, и их распространение не всегда коррелирует с сезонными изменениями, как это происходит с некоторыми другими респираторными заболеваниями.

Проанализированы эпидемиологические и клиничко-патогенетические особенности течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей в периоды подъёма заболеваемости в г. Москве с марта 2020 г. по май 2022 г.: I подъём заболеваемости COVID-19 у детей (n=453) с марта по июль 2020 г.; II подъём заболеваемости COVID-19 у детей (n=814) с сентября 2020 г. по февраль 2021 г.; III подъём заболеваемости COVID-19 у детей (n=747) с мая по июль 2021

г.; IV подъём заболеваемости COVID-19 у детей (n=778) с сентября по декабрь 2021 г.; V подъём заболеваемости COVID-19 у детей (n=600) с января по май 2022 г.

Различия в возрастной структуре госпитализированных детей в различные периоды пандемии представлены на Рисунке 8. 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-х 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%) ($p < 0,05$). Данное распределение связано с особенностями организма детей в возрасте до 3 лет переносить стойкую фебрильную лихорадку, так как у этой группы детей причина госпитализации была не купируемая в амбулаторных условиях лихорадка. При этом в результате введённых ограничительных мероприятий количество заболевших в результате контактирования среди госпитализированных детей из организованных коллективов было относительно невысоким.

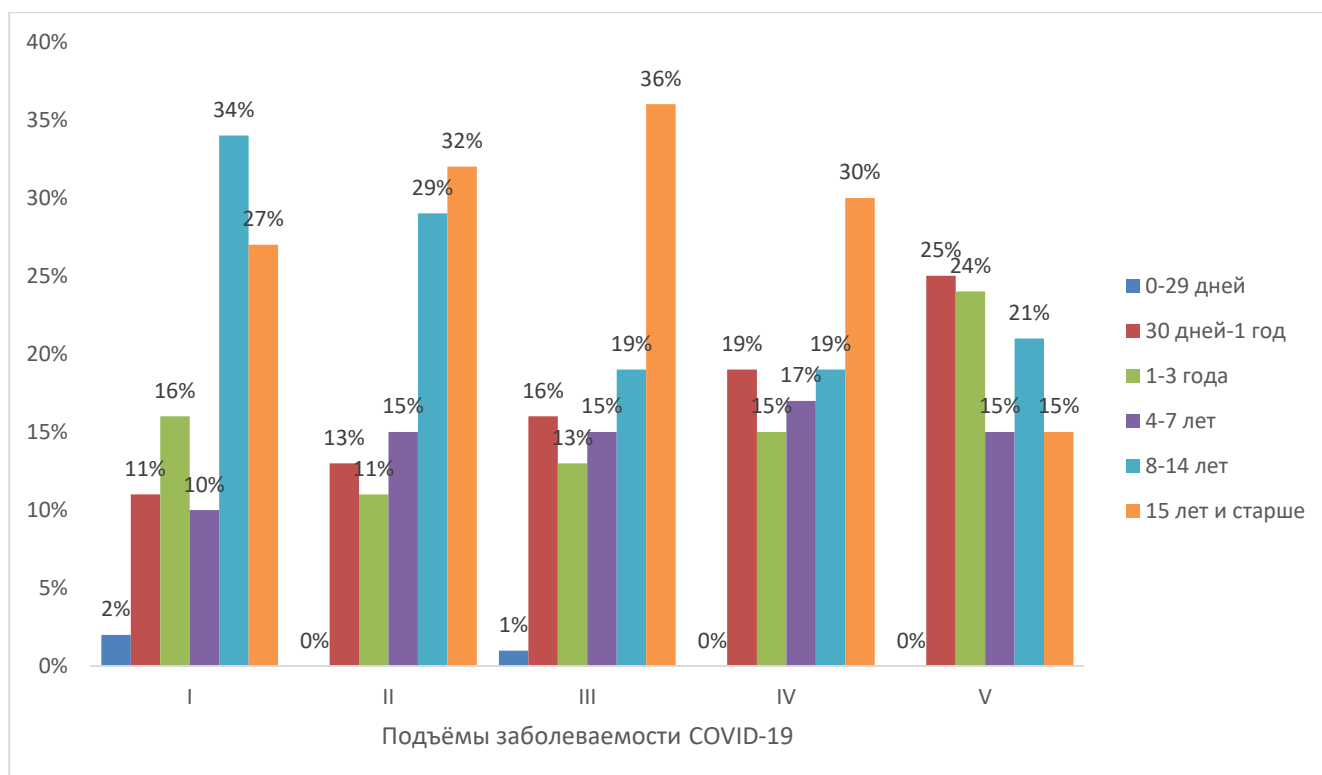


Рисунок 8 – Возрастная структура детей, госпитализированных с COVID-19 во время подъёмов заболеваемости COVID-19 с марта 2020 г. по март 2022 г., %

В гендерной структуре госпитализированных детей в стационар в разные подъёмы заболеваемости COVID-19 (Рисунок 9) существенных различий не выявлено, что согласуется с результатами других исследований [11]. Количество заболевших мальчиков и девочек в различные периоды эпидемиологических подъёмов заболеваемости COVID-19 колебалось в равной пропорции, только в I подъём заболеваемости COVID-19 мальчиков среди детей школьного возраста было больше (58,8%).

Эпидемиологический анамнез детей с COVID-19, поступивших в стационар в I и II подъёмы заболеваемости (Рисунок 10), указывал на их близкий контакт с больными COVID-19 в семье, школе или центрах содействия семейному воспитанию. В III и IV подъёмы заболеваемости показатели наличия или отсутствия контакта с больными COVID-19 были пропорционально одинаковым. 63,7% детей, поступивших в стационар в V подъём заболеваемости контактов с заболевшими COVID-19, со слов родителей, не имели ($p < 0,05$).

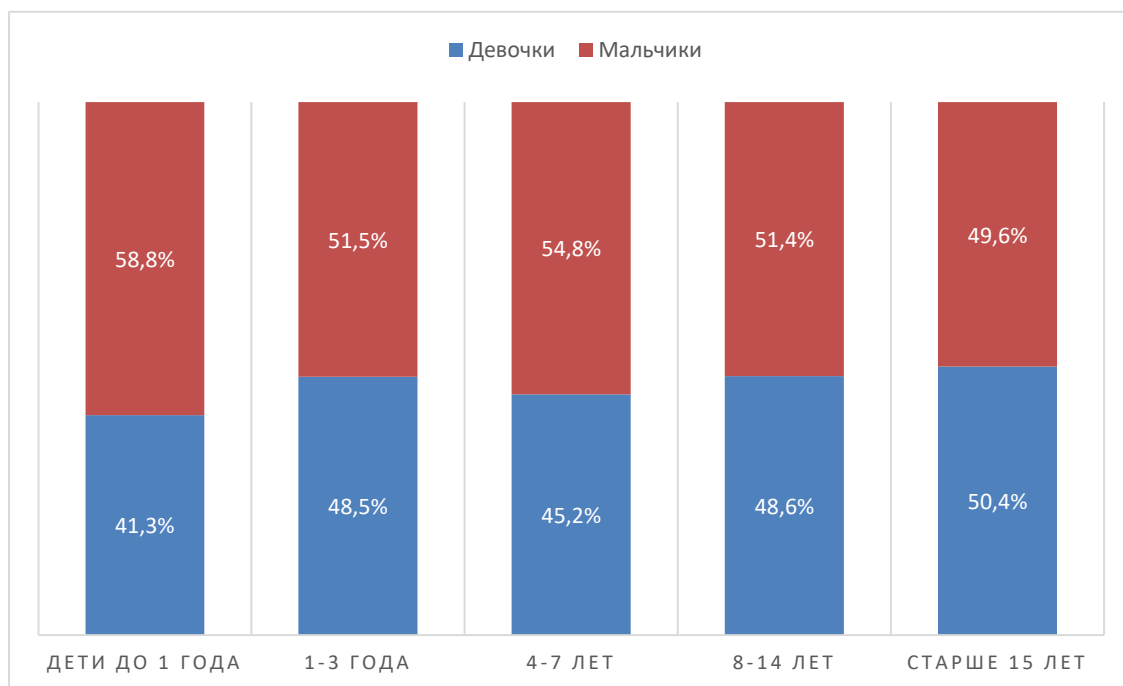


Рисунок 9 – Гендерная структура детей, госпитализированных с COVID-19 в исследуемый период, %

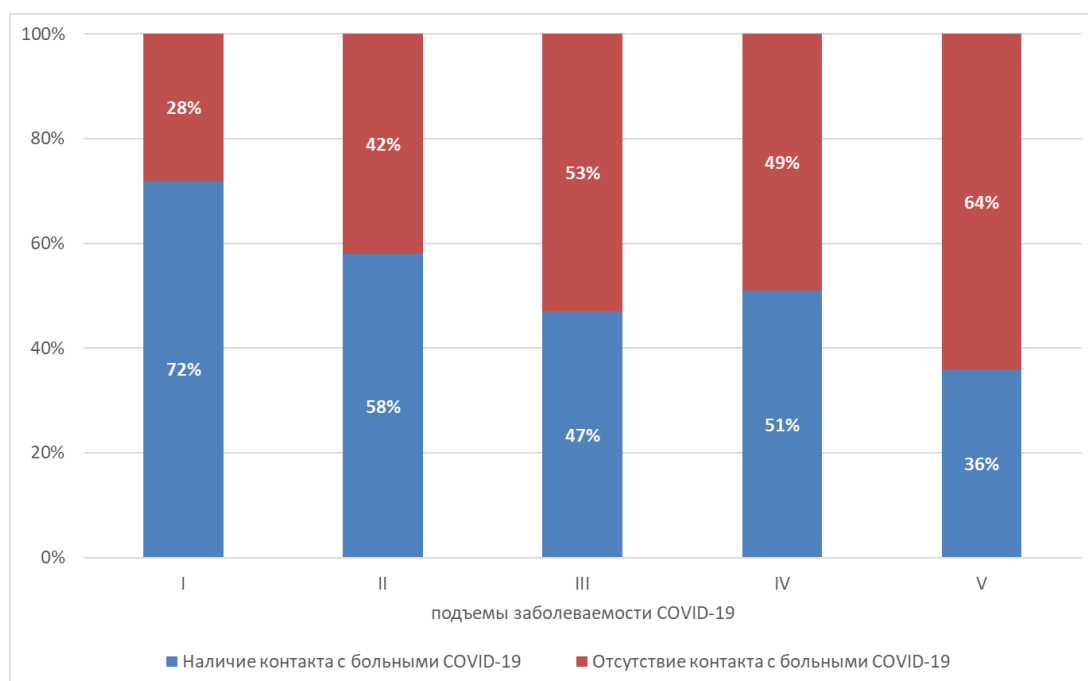


Рисунок 10 – Эпидемиологический анамнез детей с COVID-19, госпитализированных в стационар в период с марта 2020 г. по март 2022 г., %

Сроки госпитализации детей в стационар зависели от тяжести клинических проявлений в начале болезни (Рисунок 11). В I-III подъёмы заболеваемости COVID-19 дети поступали на 3–8 и более поздние дни заболевания (соответственно 27,8–39,3%, 28,9–41,6%, 18,1–43,1%), в IV подъём заболеваемости COVID-19 в первые 3 дня заболевания поступали 71,8% детей, на 4–7 день – 16,5% и позднее 8 дня заболевания – 11,7% детей. В V подъём заболеваемости COVID-19 дети грудного и младшего возраста с COVID-19 поступали в первые 3 дня заболевания (80,3%) ($p < 0,001$) с фебрильной лихорадкой, которая не купировалась жаропонижающими препаратами, выраженными симптомами интоксикации, фебрильными судорогами у 5% заболевших.

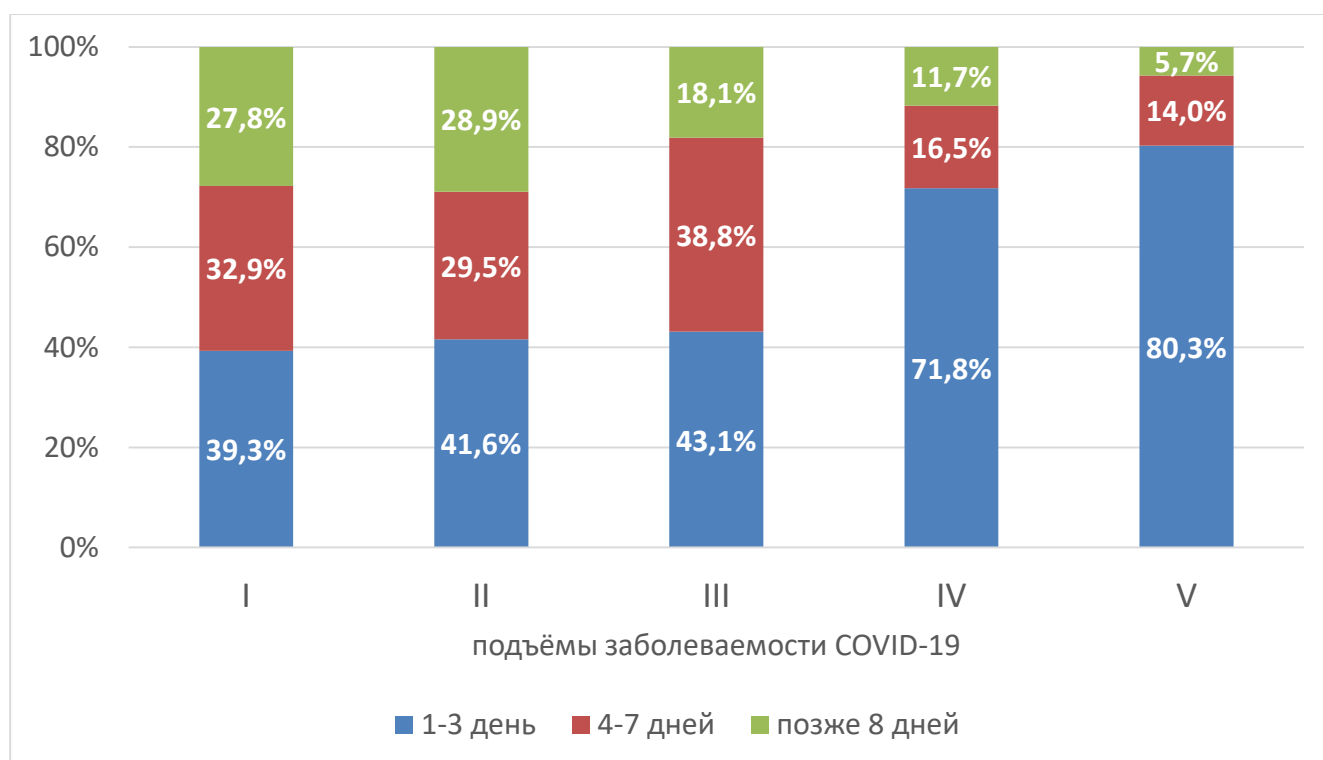


Рисунок 11 – Сроки госпитализации детей с COVID-19 в I–V подъёмы заболеваемости, %

Были проанализированы клиничко-лабораторные особенности COVID-19 у детей в разные периоды эпидемического подъёма заболеваемости.

В I подъём заболеваемости COVID-19 в наше исследование включили 458 госпитализированных детей. Легкая форма болезни регистрировалась у 5% детей

(23), дети были из учреждений закрытого типа с круглосуточным пребыванием; среднетяжелая форма была отмечена у 403 (88%) детей, тяжелая и крайне тяжелая – у 32 (7%) детей. Клинические проявления COVID-19 у детей в I подъём заболеваемости различались: у 279 (61,5%) детей – по типу ОРВИ, из них ринофарингит – у 212 (47%) детей; вирусная пневмония – у 19 (4,2%) детей, из них пневмония без ДН – у 15 (3,3%), пневмония с ДН – у 4 (0,9%) детей; гастроинтестинальные проявления отмечались у 6 (1,3%) детей. Сочетанные формы регистрировали у 150 (33%) детей: ринофарингит и пневмония – у 88 (19,4%) детей, ринофарингит и гастроинтестинальная форма – у 47 (10,4%) детей, пневмония и гастроинтестинальная форма – у 3 (0,7%) детей, ринофарингит + пневмония + гастроинтестинальная форма – у 12 (2,5%) детей. Сыпь различной локализации (от мелкоточечной до пятнисто-папулезной) возникала у пациентов, у которых COVID-19-инфекция протекала по типу ринофарингита или с гастроинтестинальными проявлениями (Таблица 3).

Во II подъём заболеваемости COVID-19 дети болели меньше, в основном это были дети школьного возраста и подростки. Во II подъём заболеваемости COVID-19 в исследование в соответствии с критериями включения вошли 873 госпитализированных ребенка. Доля детей со среднетяжелой формой COVID-19 составила 93,2% (814 детей), тяжёлой и критической формами – 6,8% (59 детей). В этом период пандемии у детей в клинической картине преобладали повышение температуры и респираторный синдром, болезнь характеризовалась гладким течением, поражение нижних дыхательных путей с развитием пневмонии регистрировалось реже. Клинические формы по типу ОРВИ были у 498 (61,2%) детей, из них ринофарингит – у 367 (45%) детей, вирусная пневмония – у 33 (4%) детей, из них: пневмония без ДН – у 28 (3,4%) детей, пневмония с ДН – у 5 (0,6%) детей; гастроинтестинальные проявления отмечались у 7 (0,9%) детей. Сочетанные формы регистрировались у 276 (33,9%) пациентов: ринофарингит и гастроинтестинальная форма – у 80 (9,8%) детей, ринофарингит и пневмония – у 169 (20,8%) детей, ринофарингит + пневмония+ гастроинтестинальная форма – у 18 (2,2%) детей, пневмония и гастроинтестинальная форма – у 9 (1,1%) пациентов.

Таблица 3 – 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%

III подъём заболеваемости COVID-19 был зарегистрирован в весенне-летний период 2021 г., что для респираторных инфекций не характерно. В исследование в соответствии с критериями включения были включены 815 детей, из них со средней степенью тяжести – 747 (91,7%) детей, с тяжёлой формой – 68 (8,3%) детей. По типу ОРВИ болезнь протекала у 425 (56,9%)

госпитализированных, из них ринофарингит – у 352 (47,1%) детей; вирусная пневмония – у 17 (2,3%) детей, из них: пневмония без ДН – у 13 (1,7%) и пневмония с ДН – у 4 (0,6%) пациентов. Гастроинтестинальная форма COVID-19 отмечена у 14 (1,8%) детей.

Сочетанные формы имели место у 291 (39%) ребенка: ринофарингит и гастроинтестинальная форма – у 48 (6,4%) детей, ринофарингит и пневмония – у 218 (29,2%) детей, пневмония и гастроинтестинальная форма – у 3 (0,4%) детей, ринофарингит + пневмония + гастроинтестинальная форма – у 22 (3%) пациентов.

В IV подъём заболеваемости COVID-19 в исследование было включено 778 детей: 716 (92,6%) пациентов со среднетяжелой формой и 62 (7,4%) ребенка с тяжелой и критической формами. Клинические проявления по типу ОРВИ имели место у 434 (55,8%) госпитализированных, в том числе ринофарингит отмечался у 79 (10,2%) детей; вирусная пневмония была зафиксирована у 219 (28,1%) пациентов, в том числе пневмония без ДН – у 206 (26,5%) детей и пневмония с ДН – у 13 (1,6%) детей; гастроинтестинальная форма отмечалась у 24 (3%) госпитализированных. Сочетанные формы регистрировали у 101 (13,1%) ребенка: ринофарингит и гастроинтестинальная форма – у 62 (8%) детей, ринофарингит и пневмония – у 20 (2,6%) детей, пневмония и гастроинтестинальная форма – у 18 (2,3%) пациентов, ринофарингит + пневмония + гастроинтестинальная форма отмечалась у 1 (0,2%) ребенка.

В каждый следующий эпидемический подъём заболеваемости коронавирусной инфекцией COVID-19 заболевали всё большее количество детей с коморбидной патологией, что потребовало пересмотра клинических рекомендаций терапии таких детей, больных COVID-19. Назначение вируснейтрализующих моноклональных антител к SARS-CoV-2 с ноября 2021 г. детям с коморбидными заболеваниями в качестве профилактических средств тяжелой формы COVID-19 способствовало снижению частоты их госпитализации в ОРИТ и летальных исходов.

V подъём заболеваемости COVID-19 (самый высокий среди детей г. Москвы) был обусловлен сменой геноварианта Delta на геновариант Omicron.

Из 654 пациентов у 91,8% (600 детей) болезнь протекала в среднетяжелой форме, в тяжёлых и критических формах – у 8,2% (54 ребенка). В анализируемый период (с января 2022 г. по май 2022 г.) клинические моноформы (88%) по типу ОРВИ имели место у 468 (78%) госпитализированных, из них ринофарингит – у 440 (73,3%) детей. Вирусная пневмония отмечалась у 18 (3%) детей, из них пневмония без ДН – у 12 (2%) пациентов, пневмония с ДН – у 6 (1%) пациентов. Гастроинтестинальная форма отмечена у 42 (7%) детей. Сочетанные формы регистрировались у 72 (12%) детей. Гастроинтестинальная форма чаще регистрировалась у детей младшего возраста (в 17,4%, случаев), пневмонии (КТ-1) развивались у 5% детей, преимущественно, с коморбидной патологией.

В январе 2022 г. начали фиксировать увеличение количества детей первых лет жизни среди заболевших COVID-19. В клинической картине преобладало повышение температуры до фебрильных цифр на фоне симптомов поражения верхних отделов респираторного тракта (ларинготрахеиты, стенозы гортани 1 степени, обструктивные бронхиты), что диктовало необходимость применения местной (ингаляционной) гормональной терапии. У 50% детей регистрировали повышение уровня СРБ, ферритина, ускорение СОЭ, лейкоцитоз, что требовало назначения антибиотиков.

На рисунке 12 представлены данные сравнительного анализа длительности выделения SARS-CoV-2 в назофарингеальных мазках у детей на фоне лечения по данным ПЦР диагностики.

Выявлено, что в I и IV эпидемические подъёмы заболеваемости COVID-19 выделение РНК SARS-CoV-2 у 56,6% и 47,5% детей не превышало 5 дней. В III эпидемический подъём COVID-19 длительность выделения РНК SARS-CoV-2 у большинства детей (60,3%) была свыше 10 дней, что, по-видимому, было связано с преимущественным поражением нижних дыхательных путей. В V подъём заболеваемости COVID-19 вирус SARS-CoV-2 выделяли в течение 6–10 дней у 75,3% переболевших.

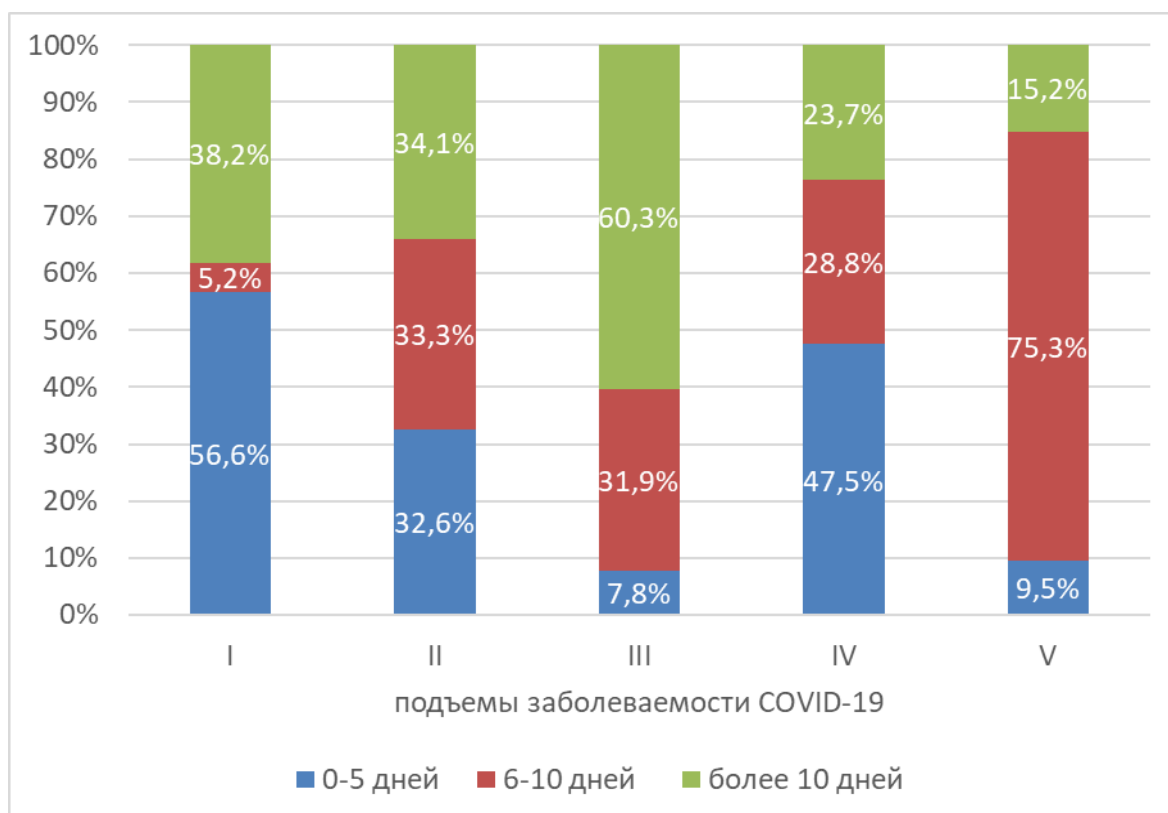


Рисунок 12 – Длительность выделения РНК SARS-CoV-2 в назофарингеальных, дни

В V подъём заболеваемости COVID-19 фиксировали наличие детей старшего возраста, перенесших летом 2021 г. COVID-19.

Таким образом, эпидемический процесс COVID-19 у детей протекал аналогично взрослой популяции, но с некоторым отставанием. У детей в г. Москве в отличие от взрослого населения сдвинуты периоды подъёма заболеваемости, что свидетельствует о более позднем вовлечении детей в эпидемический процесс (после контакта со взрослыми). Особенностью эпидемического процесса в РФ стал временной интервал между началом подъёмов заболеваемости у детей в г. Москве и субъектах РФ. Рост заболеваемости в г. Москве на 1-2 недели предшествовал росту таковой в субъектах РФ.

Анализ динамики уровня и структуры заболеваемости COVID-19 детей г. Москвы 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. 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. Вероятно, эти изменения определялись циркулирующими геновариантами SARS-CoV-2 в тот или иной период пандемии, проводимыми противоэпидемическими мероприятиями и совершенствованием терапевтической тактики больных COVID-19 (применение инновационных препаратов – ВНА детям из декретированных группы, иммуноглобулина человека против COVID-19).

Во время первых 2 подъёмов заболеваемости COVID-19, по сравнению с последующими, регистрировали клинические формы по типу ОРВИ (92%).

Для III и IV подъёмов заболеваемости COVID-19 характерен рост доли вирусных пневмоний, вызванных SARS-CoV-2, – до 34,8% в III подъёме и до 33,1% в IV периоде соответственно, особенно у детей с метаболическим синдромом, экзогенным ожирением ($ИМТ \geq 30-35$).

V подъём заболеваемости COVID-19 (циркуляция геноварианта Omicron) характеризовался увеличением числа среди госпитализированных детей младшего возраста (49%), в ранние сроки болезни (44%), отсутствие контактов с заболевшими COVID-19 у 63,7% детей (со слов родителей).

На протяжении двух с половиной лет пандемии имели место существенные различия в возрастной структуре госпитализированных детей. В первые три периода подъёма заболеваемости преобладали возрастные группы 8–14 и 15–17 лет, в V (январь–февраль 2022 г.) – дети грудного и младшего возраста. Тяжелые и критические формы COVID-19, возникавшие в результате поражения легких, наиболее часто регистрировали во время циркуляции геноварианта Delta. На долю детей с коморбидной патологией приходилось наибольшее число тяжёлых и

критических форм течения COVID-19 в структуре госпитализированных в отделение реанимации (73%). Вовлеченность детей с коморбидной патологией в эпидпроцесс COVID-19 увеличивалась в каждый из последующих подъёмов заболеваемости.

Во время IV и V подъёмов заболеваемости COVID-19 удалось провести профилактику развития тяжелой формы заболевания детям из групп риска за счет применения инновационной терапии ВНА и тем самым уменьшить количество детей, госпитализированных в ОРИТ, несмотря на высокий уровень заболеваемости по сравнению с предыдущими подъёмами заболеваемости COVID-19. Количество детей, госпитализированных в ОРИТ в разные периоды подъёма заболеваемости, имело тенденцию к сокращению благодаря назначению детям из групп риска вируснейтрализующих моноклональных антител к SARS-CoV-2 как для доконтактной профилактики, так и для профилактики развития тяжелых клинических форм до 7–10 дня заболевания.

Выявлено, что в период эпидемии COVID-19 с марта 2020 г. по март 2022 г. в г. Москве заболеваемость COVID-19 у детей характеризовалась пятью подъёмами заболеваемости в зависимости от смены циркулирующих геновариантов. В I подъём заболеваемость составила 133,63 на 100 тыс. детского населения, во II подъём – 279,0 на 100 тыс. детского населения, в III подъём – 206,58 на 100 тыс. детского населения, в IV подъём – 330,96 на 100 тыс. детского населения и в V подъём заболеваемость имела максимальный показатель – 897,0 на 100 тыс. детского населения.

В г. Москве удельный вес заболевших COVID-19 детей с геновариантом Delta был ниже (330,96 на 100 тыс. детского населения), чем у детей с геновариантом Omicron (897,0 на 100 тыс. детского населения).

Выявлены существенные различия в возрастной структуре госпитализированных детей с COVID-19: в 2020-2021 гг. преобладали дети в возрасте 8–17 лет (56,85%), в 2022 г. увеличилось число детей в возрасте до 3 лет (49%). У госпитализированных детей заболевание протекало в среднетяжелой

форме у 91,2%, в тяжелой и критической формах – у 8,1 % детей и в легкой форме – у 0,7 % детей из учреждений закрытого типа с круглосуточным пребыванием.

Важно отметить, что в РФ в возрастной структуре заболевших COVID-19 доля детей 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, $p < 0,0001$).

ГЛАВА 4. СТРУКТУРА ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ГЕНОВАРИАНТОВ SARS-CoV-2 НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И Г. МОСКВЫ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ЭПИДЕМИИ (2021-2022 ГГ.) И ИХ ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ COVID-19 У ДЕТЕЙ

Динамический мониторинг мутационной изменчивости вируса SARS-CoV-2 на территории Российской Федерации активно проводился с 28 декабря 2020 г., когда был выявлен первый случай завоза геноварианта Alpha (B.1.1.7), первоначально названного «Британским». Наиболее значимыми мутациями, обнаруженными в гене S-белка геноварианта Alpha, были N501Y, P681H и Δ69-70, которые влияли на трансмиссивность вируса, восприимчивость человека и могли ускользать от иммунного ответа. Регистрация геноварианта Alpha в России совпала с подъёмом заболеваемости COVID-19 в конце 2020 – начале 2021 гг. (Рисунок 13, а).

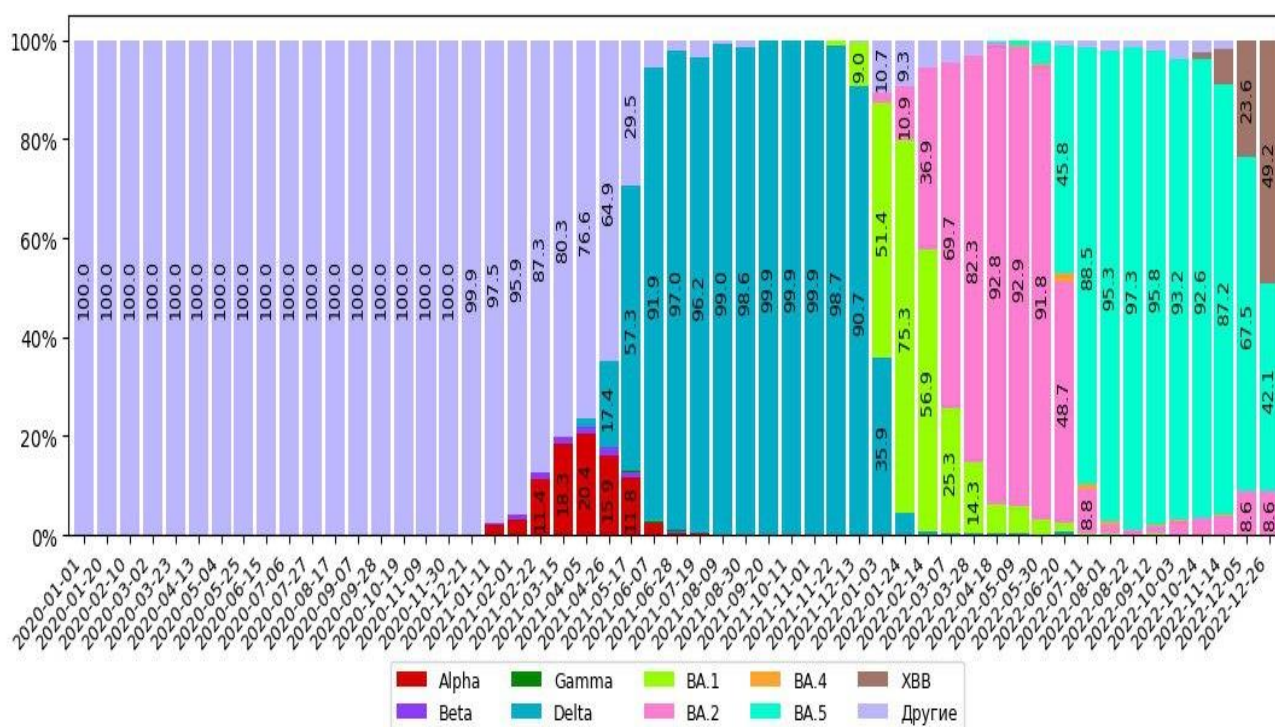


Рисунок 13, а – Варианты SARS-CoV-2 в Российской Федерации с января 2020 г. по декабрь 2022 г.

Вскоре после этого в мире были выявлены варианты Beta (B.1.351), впервые обнаруженный в ЮАР, и Gamma (P.1), обнаруженный в Бразилии, однако они не получили широкого распространения в России. Beta, обладавший способностью уходить от иммунного защитного ответа на перенесенное ранее заболевание и/или вакцинацию, даже в пик циркуляции составлял лишь малую часть геновариантной картины COVID-19 в г. Москве, а Gamma вообще встречался в единичных случаях.

В летние месяцы 2021 г. появление нового геноварианта Delta (B.1.617.2) сопровождалось значительным ростом заболеваемости COVID-19 и количества госпитализаций. Геновариант Delta быстро распространился на территории Российской Федерации и преобладал до января 2022 г.

В ноябре 2021 г. было зафиксировано появление нового геноварианта SARS-CoV-2, впервые идентифицированного в Ботсване и ЮАР. 26 ноября 2021 г. ВОЗ классифицировала мутировавший вариант как VOC и присвоила ему код B.1.1.529, а сам он получил название Omicron. Первая сублиния получила обозначение Omicron BA.1, но она была быстро вытеснена другой сублинией – BA.2, имевшей значительное количество отличий от BA.1. Общее название варианта по классификации PANGO осталось неизменным – BA.1.1.529. По мнению экспертов, SARS-CoV-2 эволюционировал, и геномные изменения привели к появлению таких характеристик, как способность вызывать интенсивную передачу вируса, изменять клинические симптомы заболевания, уклоняться от иммунного ответа, диагностических средств, лекарств и вакцин. Тем не менее, после всплеска зимой–весной 2022 г., заболеваемость COVID-19 быстро пошла на спад. Несмотря на период эпидемиологического спокойствия весной 2022 г., характеризующийся низкими показателями заболеваемости COVID-19, появление субвариантов Omicron BA.4 и особенно BA.5 вызвало новый всплеск заболеваемости летом 2022 г., который сохранялся до конца октября.

Секвенирование генома вируса SARS-CoV-2 из биологических образцов является важным эпидемиологическим инструментом для мониторинга пандемии COVID-19, которая позволяет выявлять новые мутации в генах вируса.

Понедельная динамика выявленных геновариантов SARS-CoV-2 на территории г. Москвы показана на рисунке 13, б. 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.

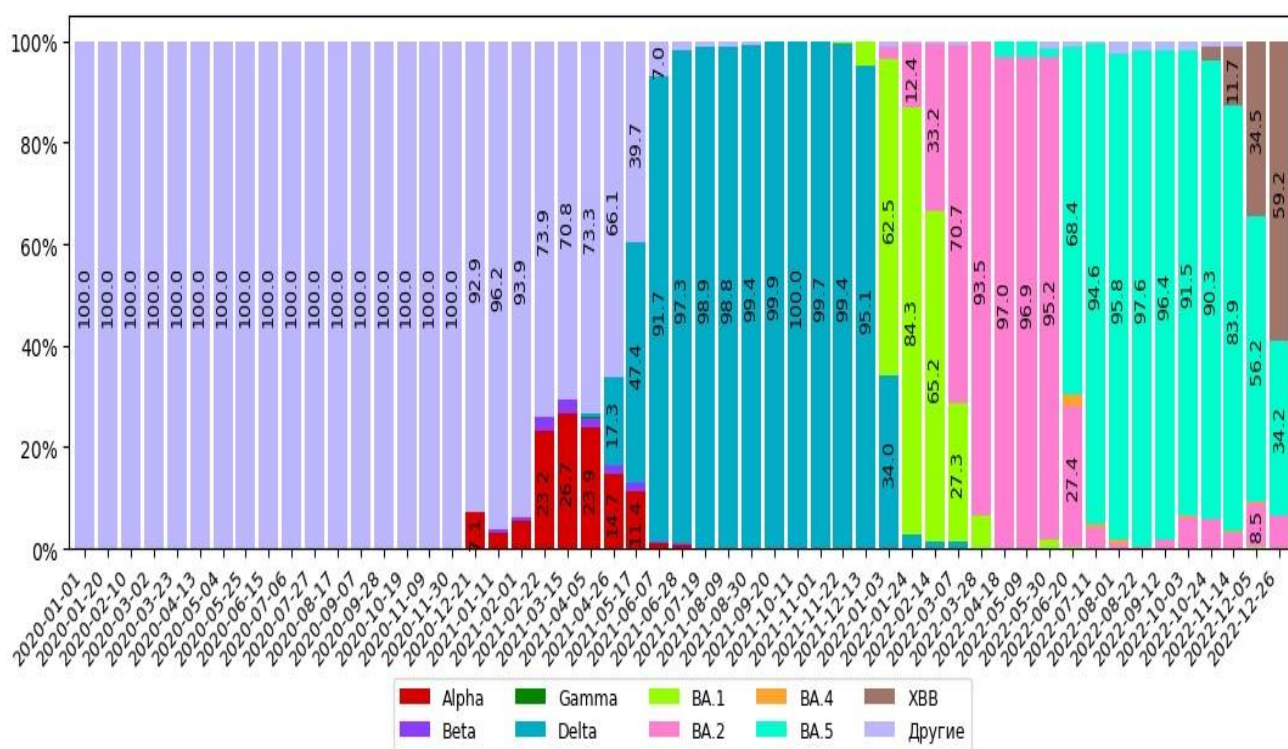


Рисунок 13, б – Варианты SARS-CoV-2 в Москве с января 2020 г. по декабрь 2022 г.

Проведена оценка клинико-лабораторных особенностей течения COVID-19 у детей и исходов случаев, вызванных различными геновариантами SARS-CoV-2, относящимися к «находящимся под наблюдением» вариантам (VUM), «интересующим» вариантам (VOI) или «вариантам, вызывающим озабоченность» (VOC), которая ранее в РФ не проводилась.

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. Одновременно было отобрано 1260 проб биологического материала (слизь из носоглотки, кровь, кал). Вирусную нагрузку – количество копий РНК SARS-CoV-2 – определяли в трех биологических средах: слизи из носоглотки, крови и кале методом ПЦР с применением МАНК. При вирусной нагрузке в слизи из носоглотки от 10^3 ГЭ/мл пробу направляли на проведение генетического секвенирования генома SARS-CoV-2 в геномных эквивалентах на 1 мл образца (ГЭ/мл). Биологические пробы у детей с COVID-19 были взяты на $4,6 \pm 4,3$; 3; (2–5) день болезни.

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%) (Таблица 4).

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 ($p=0,936$) [Методические рекомендации МР 3.1.0302-22 «Методика определения геновариантов Омикрон и Дельта SARS-CoV-2 методом ПЦР в режиме реального времени»].

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.

Таблица 4 – Количество копий РНК SARS-CoV-2 в назофарингеальных мазках у детей с COVID-19, ГЭ/мл

Всего пациентов, n=420						
Степень вирусной нагрузки	0	1	2	3	4	5
(0 – менее 10 ² ГЭ/мл; 1 – очень низкая нагрузка; 2 – низкая нагрузка; 3 – средняя нагрузка; 4 – высокая нагрузка; 5 – очень высокая нагрузка)	315 (75%)	7 (1,6%)	26 (6,2%)	23 (5,5%)	43 (10,2%)	6 (1,5%)

При проведении исследования были определены циркулирующие геноварианты вируса SARS-CoV-2, что позволило проанализировать связанные с ними особенности течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей в период с ноября 2021 г. по июль 2022 г.

Характеристика геновариантов SARS-CoV-2, циркулировавших в разные периоды эпидемиологического подъёма заболеваемости COVID-19 в 2021-2022 гг., представлена в таблице 5.

Сублиния В.1.617.2 геноварианта Delta регистрировалась с ноября 2021 г. по февраль 2022 г. в единичных случаях. С января 2022 г. увеличилось число детей с геновариантом Omicron, в январе-феврале 2022 г. – с преобладанием Omicron BA.1 (22%). С марта 2022 г. у наибольшего числа детей преобладал геновариант Omicron BA.2 (43,8%); с июля 2022 г. 24,7% положительных результатов связаны с геновариантом Omicron BA.5, с которым был связан V подъём заболеваемости.

Каждый новый подъём заболеваемости был обусловлен сменой циркулирующего геноварианта SARS-CoV-2. Геновариант Omicron BA.1 пришел на смену геноварианту Delta (Рисунок 14).

Таблица 5 – Распределение геновариантов SARS-CoV-2 по месяцам 2021-2022 гг., n=105

Месяц/геновариант	Delta B.1.617.2		Omicron BA.1		Omicron BA.2		Omicron BA.5	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ноябрь 2021 г.	2	20%	1	4,3%				
Декабрь 2021 г.	5	50%	3	13%				
Январь 2022 г.	1	10%	6	26,1%	1	2,2%		
Февраль 2022 г.	2	20%	10	43,6%	24	52,2%		
Март 2022 г.			1	4,3%	19	41,2%		
Июль 2022 г.			2	8,7%	2	4,4%	26	100%
Итого	10	9,5%	23	22%	46	43,8%	26	24,7%

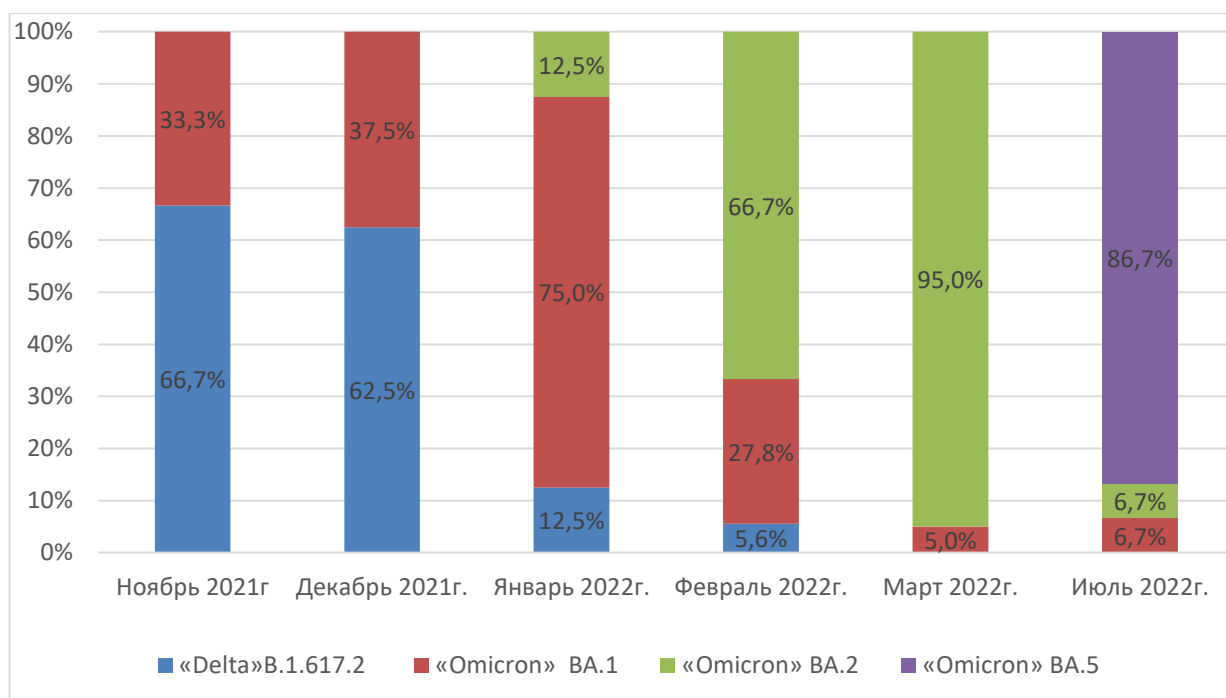


Рисунок 14 – Динамика выявления геновариантов SARS-CoV-2 у госпитализированных детей в период с ноября 2021 г. по июль 2022 г.

Значительный интерес представляют данные об обнаружении геновариантов SARS-CoV-2 одновременно в разных биологических локусах. При ПЦР исследовании 105 проб биологического материала РНК SARS-CoV-2 обнаружена в

высокой вирусной нагрузке больше 10^3 ГЭ/мл в 1 локусе (отделяемое из верхних дыхательных путей) у 60 (57,1%) детей, в 2 локусах (отделяемое из верхних дыхательных путей + кал) – у 41 (39,1%) ребенка и в 3 локусах (отделяемое из верхних дыхательных путей + кровь + кал) – у 4 детей (3,8%) (Рисунок 15).

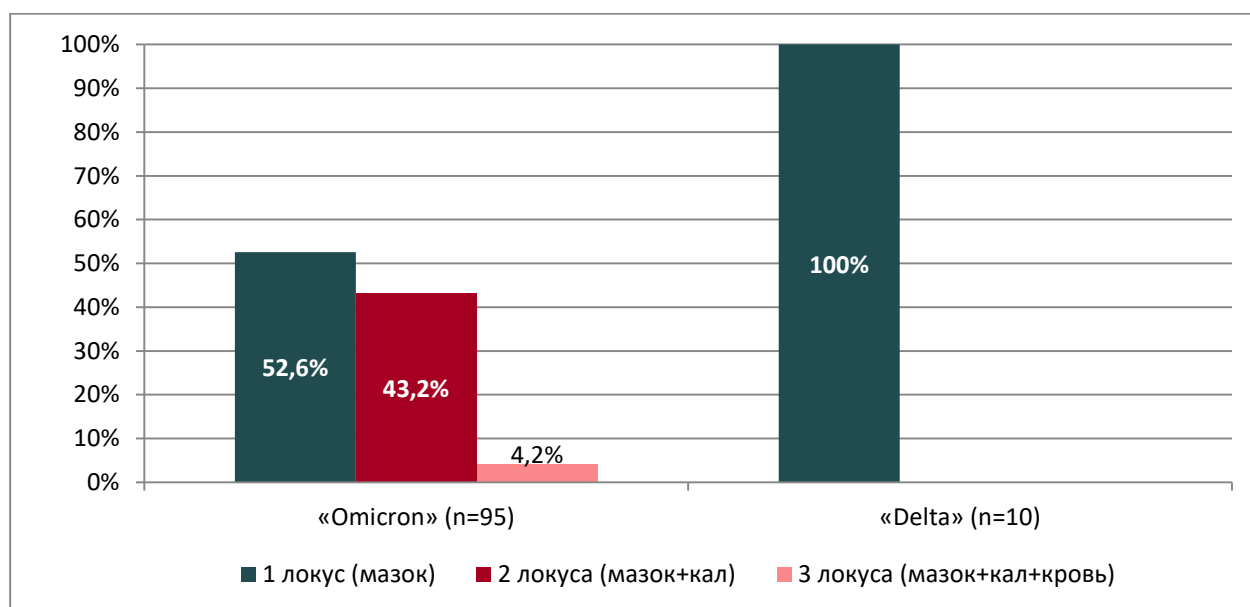


Рисунок 15 – Частота выделения РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в разных локусах

Более низкая вирусная нагрузка РНК SARS-CoV-2 (менее 10^4 ГЭ/мл) в назофарингеальных мазках отмечалась у 60% детей с геновариантом Delta. Высокая и очень высокая вирусная нагрузка (10^6 – 10^8 ГЭ/мл и выше) была выявлена у 45,4% детей с геновариантом Omicron, что косвенно свидетельствует о высокой контагиозности COVID-19, вызванной геновариантом Omicron ($p < 0,05$).

При анализе вариантов течения заболевания, вызванного геновариантом Omicron, у всех 4 детей, у которых РНК SARS-CoV-2 была обнаружена в 3 локусах (в том числе у 3 детей в возрасте до 1 года), COVID-19 протекала в среднетяжелой форме в виде ринофарингита (3 ребенка) или с гастроинтестинальными проявлениями (1 ребенок).

На Рисунке 16 представлены данные соответствия степени тяжести болезни и количества копий РНК SARS-CoV2 в назофарингеальном мазке.

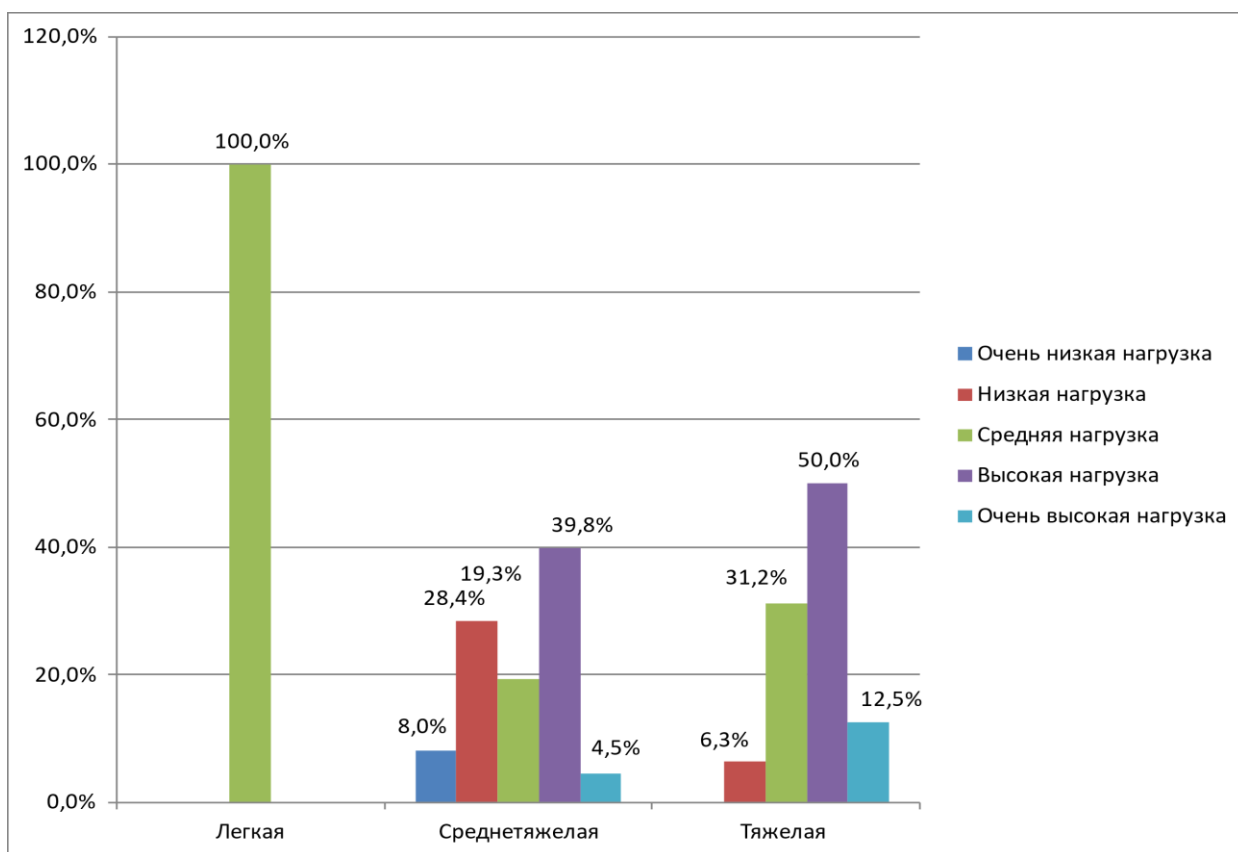


Рисунок 16 – Уровень вирусной нагрузки в назофарингеальном мазке при различных формах тяжести COVID-19, %

При среднетяжелой форме COVID-19 достоверно реже определялась частота выявления очень низкой и очень высокой вирусной нагрузки, чем низкой и высокой вирусной нагрузки ($p < 0,05$).

В назофарингеальном мазке ребенка с легкой формой определялась вирусная нагрузка в размере 5×10^4 – менее 10^6 ГЭ/мл.

Вирусная нагрузка у 88 детей со среднетяжелой формой болезни распределилась таким образом: у 7 (8%) детей – менее 10^3 ГЭ/мл; у 25 (28,4%) детей – 10^3 – менее 5×10^4 ГЭ/мл; у 17 (19,3%) детей – 5×10^4 – менее 10^6 ГЭ/мл; у 35 (39,8%) детей – 10^6 – менее 10^8 ГЭ/мл; у 4 (4,5%) детей – от 10^8 ГЭ/мл.

У 16 детей с тяжелой формой COVID-19 вирусная нагрузка в назофарингеальном мазке распределилась таким образом: у 1 (6,3%) ребенка – 10^3 – менее 5×10^4 ГЭ/мл; у 5 (31,2%) детей – 5×10^4 – менее 10^6 ГЭ/мл; у 8 (50%) детей – 10^6 – менее 10^8 ГЭ/мл; у 2 (12,5%) детей – $\geq 10^8$ ГЭ/мл.

У 39 (44,3%) детей со среднетяжелой формой и у 10 (62,5%) детей с тяжелой формой COVID-19 определялась высокая и очень высокая вирусная нагрузка (10^6 – 10^8 ГЭ/мл и выше).

Таким образом, не выявлена зависимость тяжести заболевания от количества копий вируса в назофарингеальном мазке в острый период заболевания; 32 (36,4%) ребенка со среднетяжелой формой COVID-19 имели низкую и очень низкую нагрузку РНК SARS-CoV-2.

Отмечено, что у детей с коморбидной патологией в виде иммунокомпрометированных состояний, находящихся на иммуносупрессивной терапии, концентрация РНК SARS-CoV-2 в назофарингеальных мазках достигала наиболее высоких значений с длительным периодом вирусовыделения. В таблице 6 представлено несколько клинических примеров высокой вирусной нагрузки SARS-CoV-2 у детей с COVID-19 и коморбидной патологией.

Таблица 6 – Уровень вирусной нагрузки в назофарингеальном мазке у детей с COVID-19 и коморбидной патологией

Коморбидная патология	Возраст	Уровень вирусной нагрузки в мазке	День болезни
Лимфома Беркитта IV ст. с поражением костного мозга, клиническая группа II.	3 года	$2,85^8$ ГЭ/мл	2-й день болезни
Синдром Ди Джорджи	8 лет	$5,55^7$ ГЭ/мл	2-й день болезни
Острый лимфобластный лейкоз	6 лет	$2,9^8$ ГЭ/мл	5-й день болезни
Системная красная волчанка (центробежная эритема, капиллярит, в дебюте тромбоцитопеническая пурпура), подострое течение, активность 1 ст.	16 лет	$3,54^6$ ГЭ/мл	14-й день болезни

Как видно на примере подростка 16 лет с системной красной волчанкой, получающего ГКС, SARS-CoV-2 определялся в высокой концентрации на 14 день заболевания, что потребовало изменения тактики ведения и применения ВНА.

Проанализированы показатели частоты встречаемости разных форм тяжести заболевания в сравниваемых группах (Рисунок 17).

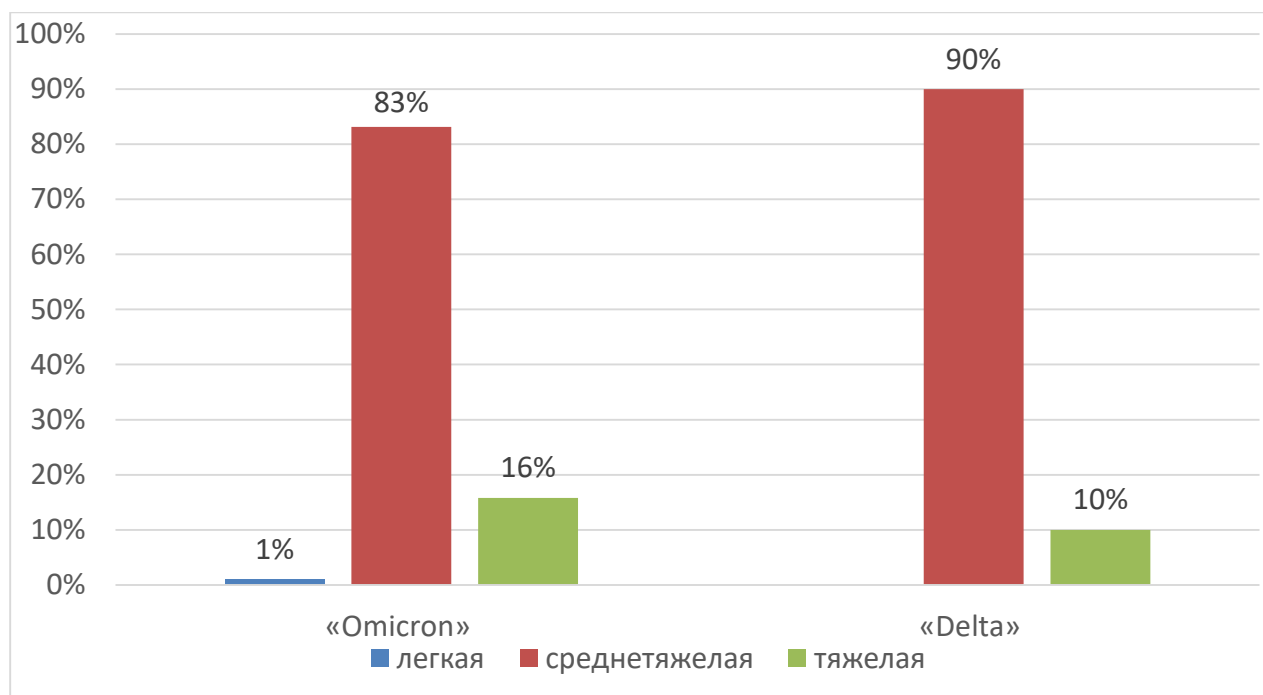


Рисунок 17 – Формы тяжести COVID-19 у детей в зависимости от выделенного геноварианта SARS-CoV-2

Установлено, что наиболее часто, у 88 (84%) детей ($p < 0,05$), болезнь протекала в среднетяжелой форме независимо от геноварианта, в том числе у 79 (83%) детей с геновариантом Omicron и у 9 (90%) детей с геновариантом Delta ($p > 0,05$). Тяжелая форма COVID-19 была зарегистрирована у 16 (15%) детей (у 15 детей с геновариантом Omicron и у 1 ребенка с геновариантом Delta), т. е. среднетяжелая форма достоверно чаще регистрировалась как при геноварианте Delta, так и при Omicron.

Проведен анализ клинической картины COVID-19 у детей в зависимости от геноварианта SARS-CoV-2 (Таблица 7).

Клинические формы COVID-19, ассоциированные с геновариантом Omicron, распределились следующим образом: ринофарингит – 45 (47,4%) случаев, ларинготрахеит – 7 (7,4%) случаев, обструктивный бронхит – 3 (3,2%) случая, вирусные пневмонии – 16 (16,8 %) случаев, в том числе пневмонии без ДН – 13 (81,25%) случаев, пневмонии с ДН 1 ст. – 2 (12,5%) случая и пневмонии с ДН 2 ст. – 1 (6,25%) случай. Дыхательная недостаточность была обусловлена бронхообструктивным синдромом.

Таблица 7 – Клинические формы COVID-19 у детей в зависимости от геноварианта SARS-CoV-2

	Omicron (n=95)		Delta (n=10)	
	абс.	%	абс.	%
<i>Моноформы COVID-19, из них:</i>				
– ринофарингит	45	47,4%	7	70%
– ларинготрахеит	7	7,4%	0	
– обструктивный бронхит	3	3,2%	0	
– пневмония	16	16,8%	3	30%
– гастроинтестинальная форма	15	15,8%	0	
<i>Сочетанные формы COVID-19, из них:</i>				
– ОРВИ (ринофарингит – 6 случаев, ларинготрахеит – 1 случай) + гастроинтестинальная форма	7	7,4%	0	
– пневмония + гастроинтестинальная форма	2	2,1%	0	

Гастроинтестинальная форма была установлена у 15 (15,8%) детей. Сочетанные формы у 9 (9,5%) детей характеризовались сочетанием ринофарингита с гастроинтестинальной формой у 6 (6,3%) детей, ларинготрахеита с гастроинтестинальной формой у 1 (1,1%) ребенка, двусторонней пневмонией с гастроинтестинальной формой у 2 (2,1%) детей.

Достоверная разница зарегистрирована между клиническими формами, обусловленными геновариантом Omicron: ОРВИ (ринофарингит + ларинготрахеит + обструктивный бронхит) и вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, а также между ОРВИ и гастроинтестинальной формой при Omicron ($p < 0,05$).

При геноварианте Delta зарегистрированы следующие формы: ринофарингит у 7 (70%) детей и вирусная пневмония у 3 (30%) детей.

Был проведен анализ клинических вариантов COVID-19, вызванных разными сублиниями геноварианта Omicron BA.1, BA.2, BA.5, у детей разного возраста (Рисунок 18).

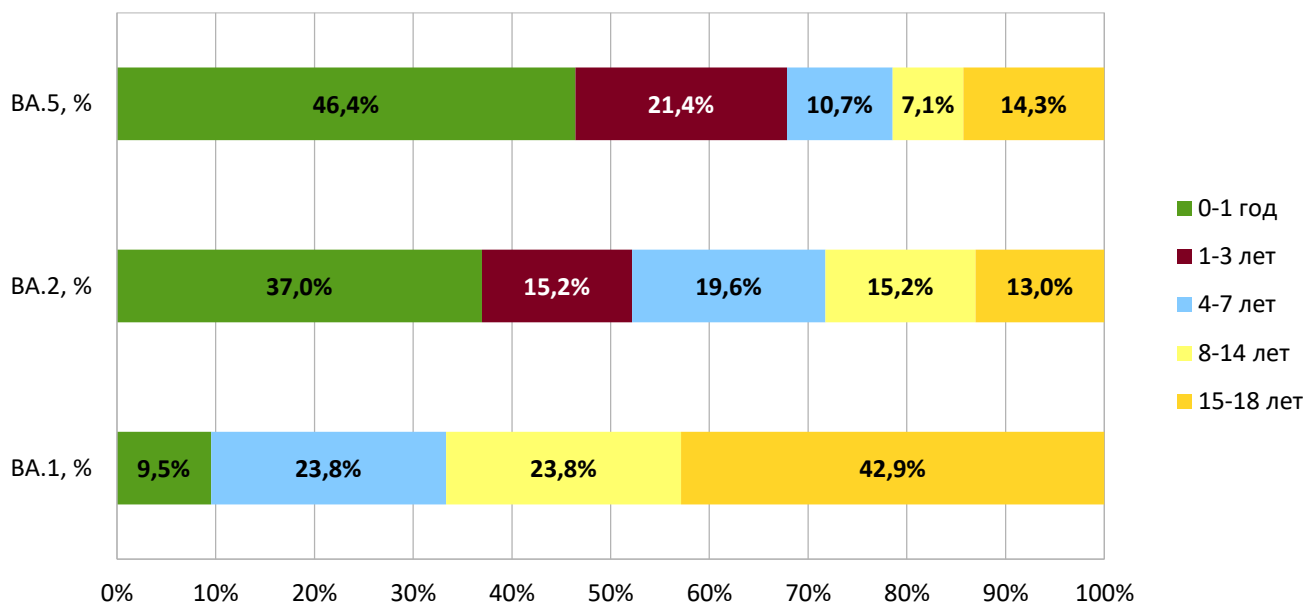


Рисунок 18 – Возрастная структура детей с COVID-19, вызванной различными сублиниями геноварианта Omicron

В период наблюдения менялась возрастная структура заболевших детей в зависимости от циркулирующих сублиний геноварианта Omicron. При циркуляции сублинии BA.1 в стационар поступали в основном дети старшего возраста (66,7%), доля детей до 1 года составила 9,5%. Начиная с периода циркуляции сублинии BA.2 и особенно сублинии BA.5, в 5 раз (с 9,5% до 67,8%) выросло количество госпитализаций детей до 1 года, что отразилось на клинической картине заболевания с преобладанием ринофарингита и снижением частоты встречаемости вирусной пневмонии ($p=0,0004 \ll 0,001$).

Проведен сравнительный анализ частоты встречаемости клинических форм в зависимости от сублиний BA.1, BA.2, BA.5 геноварианта Omicron. Как видно из таблицы 8, пациенты с COVID-19 с точки зрения выделенных сублиний распределились следующим образом: 21 ребенок – сублиния BA.1, 46 детей – сублиния BA.2 и 28 детей – сублиния BA.5.

Таблица 8 – Клинические формы COVID-19 у детей в зависимости от сублиний геноварианта Omicron

	BA.1* (n=21)		BA.2* (n=46)		BA.5* (n=28)		Omicron (n=95)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Моноформы COVID-19, из них:</i>								
– ринофарингит	8	38,1%	19	41,3%	18	64,2%	45	47,4%
– ларинготрахеит	0		4	8,7%	3	10,7%	7	7,4%
– обструктивный бронхит	2	9,5%	1	2,2%	0		3	3,2%
– пневмония	7	33,3%	8	17,4%	1	3,6%	16	16,8%
– гастроинтести- нальная форма	4	19,1%	5	10,9%	6	21,5%	15	15,8%
<i>Сочетанные формы COVID-19, из них:</i>								
– ОРВИ (ринофарингит – 6 случаев, ларинготрахеит – 1 случай) + гастроинтестиналь- ная форма		0	7	15,2%	0		7	7,4%
– пневмония + гастроинтестиналь- ная форма		0	2	4,3%	0		2	2,1%

* Достоверность по формам заболевания среди геновариантов: BA.1 - BA.2 $p=0,32$; BA.2 – BA.5 $p=0,11$; BA.1 – BA.5 $p=0,022$ ($p<0,05$)

Заболевание, вызванное геновариантом Omicron сублинии BA.1, у детей преимущественно старшего возраста протекало в виде ринофарингита у 38%, вирусной пневмонии, которая реже встречалась при циркуляции других сублиний геноварианта Omicron, у 33,3%. Обструктивный бронхит отмечен у 9,5% детей, гастроинтестинальная форма встречалась в 19,1% случаев (Рисунок 19).

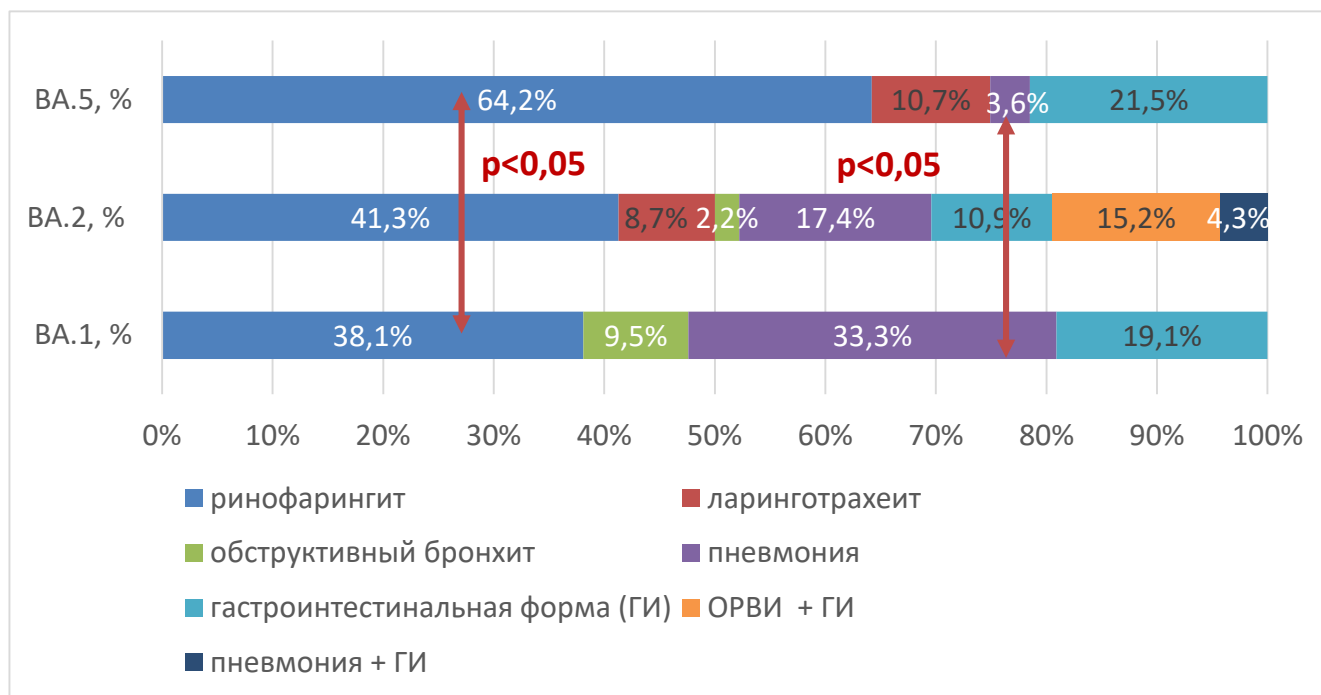


Рисунок 19 – Клинические формы COVID-19 у детей в зависимости от сублиний геноварианта Omicron, *BA.1 – BA.5 $p < 0,05$

Клинические формы у 46 детей с геновариантом Omicron сублинии BA.2 характеризовались явлениями ринофарингита у 41,3%, ларинготрахеита – у 8,7%, обструктивным бронхитом – у 2,2%, вирусной пневмонией – у 17,4%, гастроинтестинальной формой – у 10,9% детей. Сочетанные формы встречались у 19,6% детей, в том числе ринофарингит с гастроинтестинальной формой – у 13% детей, ларинготрахеит с гастроинтестинальной формой – у 2,2%, двусторонняя пневмония с гастроинтестинальной формой – у 4,3% детей.

Клинические формы у 28 детей с геновариантом Omicron сублинии BA.5 были достоверно чаще ($p < 0,05$) представлены ринофарингитом (64,2%), чем ларинготрахеитом (10,7%) и вирусной пневмонией (3,6%). Гастроинтестинальная форма зарегистрирована у 21,5% детей.

Таким образом, у 47,4% детей с COVID-19, вызванной геновариантом Omicron, регистрировали ринофарингит ($p < 0,05$), реже пневмонию (16,8%). При сравнении клинических проявлений заболевания, вызванного различными сублиниями BA.1, BA.2, BA.5 Omicron, установлено, что ринофарингит в 1,6 раза

чаще встречался в группе детей с сублинией BA.5 Omicron, при этом в этой же группе в 10 раз реже регистрировалась пневмония ($p < 0,05$). При этом важно отметить, что в этой группе преобладали дети младшего возраста. Установлено, что только при заболевании, ассоциированном с сублинией BA.2 Omicron, в 19,5% регистрировались сочетанные формы.

Далее были проанализированы лабораторные показатели крови при разных геновариантах SARS-CoV-2 у детей (Таблица 9). Как видно из таблицы, при среднетяжелой форме заболевания, вызванного геновариантом Omicron острофазный маркер воспаления С-реактивный белок (СРБ) составил повышение уровня до $94 \pm 22,9$; $14,1$; $[10-21,3]$ мг/л, в то время как при геноварианте Delta этот показатель составил $37,4 \pm 10$; $7,6$; $[4,9-35,4]$ мг/л. Такое повышение уровня СРБ может свидетельствовать о том, что иммунная система ребенка реагирует на инфекцию COVID-19, но не настолько сильно, как при более тяжелых формах заболевания.

Достоверное различие выявлено при сравнении в двух группах значения D-димера, которое при геноварианте Omicron составило 994 ± 1086 ; 639 ; $[321-1042]$ нг/мл, а при геноварианте Delta было в 1,5 раза ниже – $632,7 \pm 717,4$; $252,5$; $[237,4-648]$ нг/мл ($p < 0,05$). Показатель уровня фибриногена в двух группах достоверно не различался: при геноварианте Omicron $2,7 \pm 1,6$; $2,5$; $[1,9-2,9]$ г/л, при геноварианте Delta $3,2 \pm 1,2$; $2,8$; $[2,4-3,6]$ г/л.

Проведен анализ развития разных клинических форм COVID-19 в зависимости от обнаружения РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в различных биологических материалах – назофарингеальном мазке, кале и крови (Таблица 10).

Исследование было проведено у 105 детей с COVID-19. РНК SARS-CoV-2 обнаружена только в 1 локусе (назофарингеальном мазке) у 60 (57,1%) детей с клиническими формами в виде ринофарингита (50%), ларинготрахеита (1,7%), обструктивного бронхита (1,7%), вирусной пневмонии (30%). Гастроинтестинальная форма установлена у 16,7% пациентов, в том числе в составе сочетанной формы у 3,3% детей. Обнаружение в мазке происходило на $4,3 \pm 4,6$; 3 ; $[2-5]$ день болезни.

Таблица 9 – Лабораторные изменения крови при COVID-19, вызванной разными геновариантами SARS-CoV-2 ($p < 0,05$)

Исследование	Показатель	Delta mean \pm std; медиана (50%); [Q1-Q3]	Omicron mean \pm std; медиана (50%); [Q1- Q3]	Референсные значения
ИФА крови на SARS-CoV-2	IgM	0,23 \pm 0,15; 0,24; [0,17–0,27]	0,4 \pm 0,95; 0,16; [0,13– 0,28]	0–2 ед/мл
	IgG	0,63 \pm 0,74; 0,25; [0,16–0,93]	28,7 \pm 139,1; 0,62; [0,22–8,05]	0–10 ед/мл
Клинический анализ крови	Лейкоциты	6,5 \pm 4,1; 5,6; [5,6– 6,2]	6,8 \pm 3,4; 6,2; [4,1–8,3]	4–9 \times 10 ⁹ /л
	Лимфоциты	1,5 \pm 0,5; 1,4; [1,2– 1,7]	2,0 \pm 2,3; 1,5; [0,9–2,4]	2,7–4,9 \times 10 ⁹ /л
	Нейтрофилы	3,4 \pm 1,2; 4,1; [2,8– 4,3]	4,2 \pm 2,9; 3,6; [2–5,9]	0–5%
	Моноциты	0,6 \pm 0,4; 0,6; [0,3– 0,9]	0,7 \pm 0,5; 0,7; [0,4–1,1]	4–11%
	Тромбоциты	191,4 \pm 50; 206; [154–229]	233,2 \pm 86,9; 219,5; [170–279]	150– 450 \times 10 ⁹ /л
	Эритроциты	5,2 \pm 0,6; 4,9; [4,8– 5,3]	6.3 \pm 11.7; 4,5; [4,2–5]	4–5 \times 10 ¹² /л
	Гемоглобин	145,7 \pm 25,2; 135; [134–149]	121,7 \pm 35,4; 118; [108–126,8]	120–140 г/л
	СОЭ	4,6 \pm 2,9; 4; [2–4]	7,8 \pm 7,1; 5; [4–10]	2–10 мм/ч
Биохимический анализ крови	Общий белок	70,9 \pm 6,1; 71,3; [67–76,9]	65,6 \pm 9,0; 66,4; [61,8– 70,2]	64–83 г/л
	Альбумин	43,7 \pm 5,3; 44,6; [40–47,3]	44.1 \pm 5,9; 45; [42,9– 47,2]	33–50 г/л
	Общий билирубин	13,6 \pm 4,6; 12,6; [10,9–16,2]	9,4 \pm 6,9; 7,1; [4,3– 12,2]	3,41–17 мкмоль/л
	АСТ	28,8 \pm 13,2; 25,1; [20,3–30,3]	44,9 \pm 23,2; 21,1; [30,3–53,9]	10–40 Ед/л
	АЛТ	18,1 \pm 6,8; 18,6; [12,1–23,2]	28,7 \pm 24,9; 21,1; [16– 31,4]	10–40 Ед/л
	Креатинин	62,5 \pm 12,2; 62; [54,7–66,5]	52,3 \pm 56,7; 39,9; [30,5–51,4]	54–97 мкмоль/л
	Мочевина	4,4 \pm 1,4; 4,4; [3,1– 5,4]	4,9 \pm 2,7; 4,4; [3,5–5,6]	2,39–6,39 ммоль/л
	ЛДГ	599,8 \pm 356,8; 433; [398,1–807,3]	641,6 \pm 260,7; 625,7; [481,8–728,5]	0–500 Ед/л
	СРБ	37,4 \pm 10; 7,6; [4,9– 35,4]	94 \pm 22,9; 14,1; [10– 21,3]	0–5,0 мг/л
Коагулограмма	Фибриноген	3,2 \pm 1,2; 2,8; [2,4–3,6]	2,7 \pm 1,6; 2,5; [1,9–2,9]	1,8–3,5 г/л
	D-димер	632,7 \pm 717,4; 252,5; [237,4– 648]	994 \pm 1086; 639; [321– 1042]	0–500 нг/мл

Таблица 10 – Клинические формы COVID-19 в зависимости от биолокуса обнаружения РНК SARS-CoV-2

	1 локус – мазок (n=60)		2 локуса – мазок + кал (n=41)		3 локуса – мазок + кровь + кал (n=4)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Моноформы COVID-19, в т.ч.:</i>						
– ринофарингит	30	50%	19	46,4%	3	75%
– ларинготрахеит	1	1,7%	6	14,6%	0	
– обструктивный бронхит	1	1,7%	2	4,9%	0	
– пневмония	18	30%	1	2,4%	0	
– гастроинтестинальная форма	8	13,3%	6	14,6%	1	25%
<i>Сочетанные формы COVID-19, из них:</i>						
– ОРВИ (ринофарингит – 6 случаев, ларинготрахеит – 1 случай) + гастроинтестинальная форма	2	3,3%	5	12,2%		
– пневмония + гастроинтестинальная форма			1	4,9%		

При обнаружении РНК SARS-CoV-2 в 2 локусах (назофарингеальный мазок + кал) в 2 раза чаще регистрировались гастроинтестинальные формы (31,7%), в том числе сочетанные – у 17% детей. Обнаружение в кале регистрировалось в среднем на $4,6 \pm 5,5$; 3; [2–5] день болезни.

У 4 детей со среднетяжелой формой РНК SARS-CoV-2 геноварианта Omicron была определена в 3 биологических локусах, в том числе и в крови, при этом не выявлено влияния на тяжесть заболевания. Достоверно значимые выводы сделать не представляется возможным в связи с малочисленностью группы.

Рассмотрим клинический пример у ребенка с определением РНК SARS-CoV-2 в трех биологических локусах.

Клинический пример №1

Ребенок М., 16 лет, поступил на 1 день болезни (04.02.2022) в инфекционное отделение ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ с клиническим диагнозом «ОРВИ. Нефротический синдром».

Из анамнеза заболевания известно, что первый дебют нефротического синдрома был в декабре 2013 г., начата терапия преднизолоном по схеме манифестации, с февраля 2018 г. к терапии добавлен циклоспорин А в дозе 180 мг/сутки и преднизолон 60 мг/сутки. Настоящая госпитализация связана с появлением пастозности век, в анализе мочи выявлен высокий уровень белка. На момент госпитализации ребенок получал терапию преднизолоном, эналаприлом, циклоспорином А. При поступлении в стационар получен положительный экспресс-тест АГ к SARS-CoV-2.

Эпидемиологический анамнез: выезда за пределы г. Москвы, в том числе за пределы РФ, не было. Контакта с инфекционными больными не имела. От COVID-19 не привита.

Клинически COVID-19 у ребенка характеризовался субфебрильной лихорадкой в течение 2 дней, наличием катаральных явлений (гиперемия зева, боль в горле, умеренные проявления ринита), симптомами интоксикации в виде слабости, снижения аппетита, периодической головной боли. Кашля и одышки нет. КТ–0. В ОАК – лейкопения, анемия 1 ст. Маркеры острой фазы воспаления в норме.

Вирусная нагрузка (в секрете из верхних дыхательных путей – назофарингеальный мазок): $6,21^6$ ГЭ/мл, также в крови и кале обнаружена РНК SARS-CoV-2 качественным методом ПЦР на 1 день болезни. 04.02.2022 в результате секвенирования обнаружен РНК SARS-CoV-2 Omicron BA.1, и установлен клинический диагноз: U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием), острый ринофарингит, средняя степень тяжести.

Сопутствующий диагноз: N04.0 Идиопатический нефротический синдром, стероидзависимый и циклоспоринзависимый вариант, обострение (на

иммуносупрессии). E66.0 Ожирение экзогенно-конституционального генеза абдоминально-висцеральное 3 степени (SDS ИМТ 3.2). E66.1 Стероидиндуцированный синдром Иценко–Кушинга.

Проведена противовирусная терапия: умифеновир, симптоматические средства. Ребенок выписан на 7 день болезни с клиническим выздоровлением по коронавирусной инфекции.

Цель демонстрации: показать особенности течения и исхода инфекции COVID-19, вызванной геновариантом Omicron BA.1, протекающей в клинической форме ринофарингита со среднетяжелой формы у подростка с тяжелой коморбидной патологией, несмотря на виремию и высокую вирусную нагрузку в мазке из носоглотки. Пример свидетельствует также об отсутствии корреляции между вирусной нагрузкой и тяжестью COVID-19.

Проведен анализ длительности клинических симптомов COVID-19 у детей в зависимости от геноварианта SARS-CoV-2 (Рисунок 20).

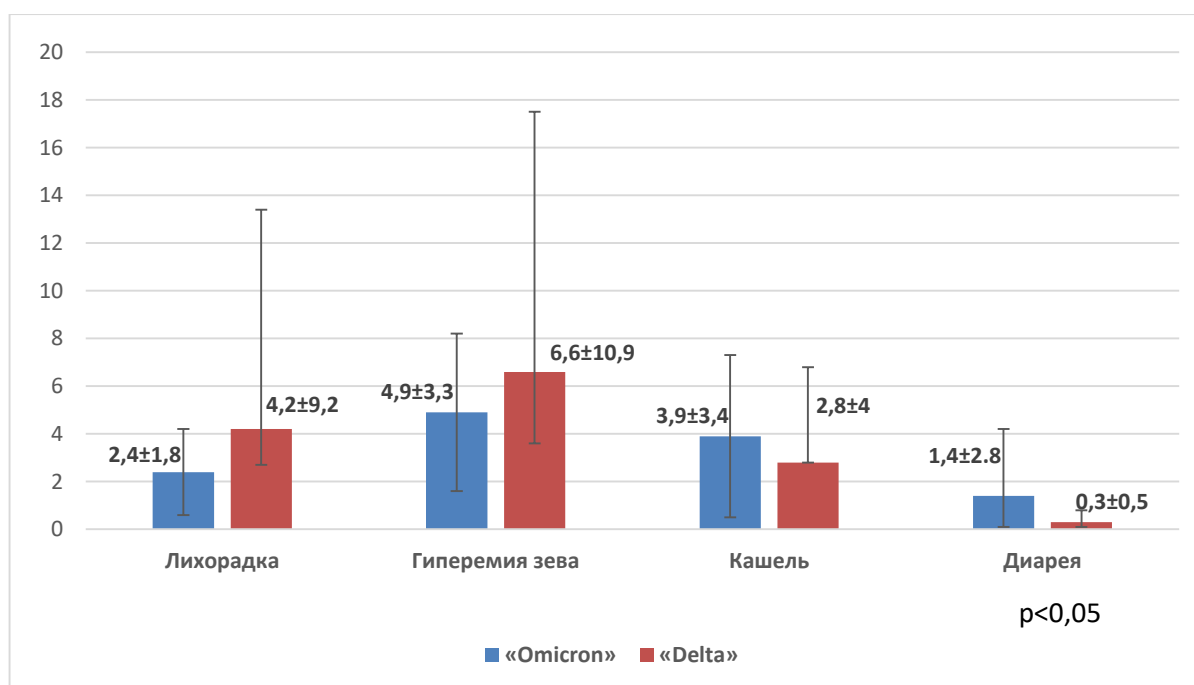


Рисунок 20 – Длительность клинических симптомов заболевания при геновариантах SARS-CoV-2 Delta и Omicron, дни

Длительность лихорадки при Omicron составила $2,4 \pm 1,8$; 20; [1,3–3] дней, при Delta – $9,2 \pm 4,2$; 1,5; [0–2] дней. Длительность катаральных явлений у детей с геновариантом Omicron составила $4,9 \pm 3,3$; 5; [3–6] дней, при Delta – $10,9 \pm 6,6$; 3; [1,5–6] дней. Длительность кашля у детей с геновариантом Omicron составила $3,9 \pm 3,4$; 4; [0–6] дней, при варианте Delta – $4 \pm 2,8$; [0–6] дней. Достоверно показано, что длительность диарейного синдрома при заболевании, вызванном геновариантом Omicron, значительно превышает этот показатель при геноварианте Delta (соответственно $2,8 \pm 1,4$; [0–3] дней и $0,5 \pm 0,3$; [0–0,3] дней) ($p=0,04$).

Таким образом, клиническое течение заболевания при геноварианте Omicron SARS-CoV-2 достоверно отличался от Delta в длительности диарейного синдрома ($p<0,05$).

Проведен анализ длительности вирусывыделения в зависимости от вирусной нагрузки РНК SARS-CoV-2 в назофарингеальных мазках у 105 детей с COVID-19. Установлено, что при низкой и очень низкой вирусной нагрузке длительность вирусывыделения составила соответственно $8,7 \pm 3,9$ и $10,6 \pm 5,5$ дней. У пациентов с уровнем высокой и очень высокой вирусной нагрузкой в назофарингеальных мазках период вирусывыделения составил $11,2 \pm 8,1$ и $9,2 \pm 3,8$ дней. Длительность вирусывыделения по данным результатов выявления РНК SARS-CoV-2 в назофарингеальном мазке методом ПЦР у детей с COVID-19, вызванной геновариантами Omicron и Delta, достоверно не различалась и составила соответственно $11,2 \pm 6,1$; 10,5 [6–14,8] дней и $12,9 \pm 11,1$; 9; [7–13] дней ($p=0,96$). (Рисунок 21).

Достоверной разницы в уровне иммуноглобулинов классов М и G к разным геновариантам SARS-CoV-2 при поступлении не выявлено (Таблица 11).

Таблица 11 – Уровень иммуноглобулинов классов IgM и IgG к разным геновариантам SARS-CoV-2 при поступлении

	Delta	Omicron	p
IgM	$0,4 \pm 0,95$; 0,16; [0,13–0,28]	$0,63 \pm 0,74$; 0,25; [0,16–0,93]	$p=0,92$
IgG	$0,23 \pm 0,15$; 0,24; [0,17–0,27]	$28,7 \pm 139,1$; 0,62; [0,22–8,05]	$p=0,087$

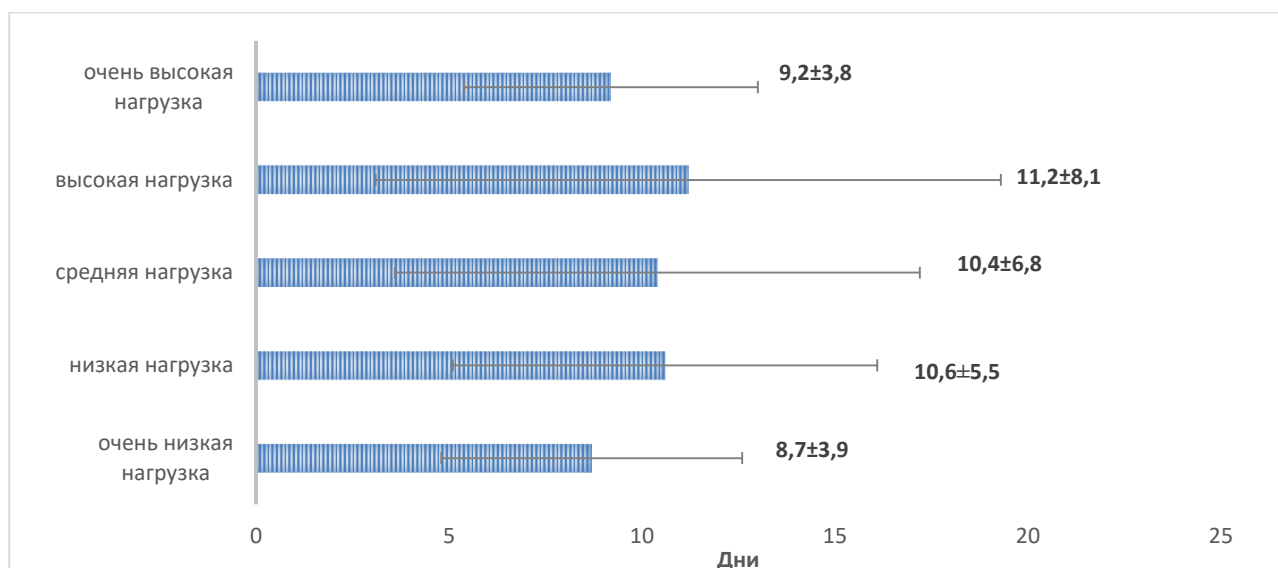


Рисунок 21 – Длительность вирусывыделения в зависимости от количества копий РНК SARS-CoV-2 в назофарингеальных мазках у детей с COVID-19

Средний койко-день при геноварианте SARS-CoV-2 Omicron составил $7,1 \pm 6,8$; 5; [3–9] и был достоверно ниже ($p=0,026$), чем при геноварианте Delta – $11,4 \pm 11,7$; 7,5; [6,3–10] дней, что связано с течением заболевания (Таблица 12).

Таблица 12 – Средний койко-день при различных геновариантах SARS-CoV-2 ($p=0,026$)

Геновариант SARS-CoV-2	Койко-дни
Omicron	$7,1 \pm 6,8$; 5; [3–9]
Delta	$11,4 \pm 11,7$; 7,5; [6,3–10]

Таким образом, анализ структуры циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2 и их влияния на клиническое течение COVID-19 у детей на территории РФ и в г. Москве в период 2021-2022 гг. показал, что в наблюдаемый период имела место смена доминирующих геновариантов SARS-CoV-2 с Delta на Omicron с последующей сменой циркуляции сублиний BA.1, BA.2, BA.5 Omicron, отличающихся по клинико-эпидемиологическим характеристикам и, в соответствии с классификацией ВОЗ, относящихся к вариантам, вызывающим озабоченность (VOC-LUM).

У детей с COVID-19, ассоциированной с сублиниями BA.1, BA.2 и BA.5

геноварианта Omicron, в клинической картине заболевания отмечаются различия в частоте регистрации клинической формы ринофарингита – от 38,1% до 64,2%. Ринофарингит чаще встречался в группе детей с COVID-19, обусловленной сублинией BA.5 Omicron, при этом в этой же группе в 10 раз реже регистрировались пневмонии ($p < 0,05$).

Достоверна разница между клиническими формами COVID-19 у детей в зависимости от циркулирующих сублиний BA.1 и BA.5 геноварианта Omicron: формы ОРВИ (ринофарингит, ларинготрахеит, обструктивный бронхит) и вирусные пневмонии; формы ОРВИ (ринофарингит, ларинготрахеит, обструктивный бронхит) и гастроинтестинальная форма при геноварианте Omicron ($p < 0,05$).

Возрастная структура детей с COVID-19, вызванной геновариантом Omicron, также имела различия, а именно, в группе сублинии BA.5 геноварианта Omicron преобладали дети младшего возраста ($p < 0,01$). У 19,5% детей с сублинией BA.2 геноварианта Omicron регистрировались сочетанные формы.

Тяжесть заболевания не коррелировала с максимальной вирусной нагрузкой SARS-CoV-2 в назофарингеальных мазках у детей, 36,4% больных со среднетяжелой формой COVID-19 имели низкую и очень низкую нагрузку РНК SARS-CoV-2. Длительность вирусовыделения РНК SARS-CoV-2 в назофарингеальном мазке с низкой вирусной нагрузкой (10^3 – 10^4 ГЭ/мл) составила $10,65 \pm 5,5$ дней, а у детей с очень высокой вирусной нагрузкой (10^6 – 10^8 ГЭ/мл) – $9,2 \pm 3,8$ дней. Корреляционный анализ не выявил достоверных зависимостей между тяжестью заболевания и количеством копий РНК вируса в назофарингеальном мазке, как и между длительностью вирусовыделения и количеством копий в мазке, определенном методом ПЦР с применением МАНК.

ГЛАВА 5. КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ COVID-19 У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ. ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

В период наблюдения с марта 2020 г. по май 2022 г. 3393 детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), госпитализированных в стационар, было установлено, что заболевание протекало в нескольких клинических вариантах. Результаты анализа течения заболевания показали, что в детском возрасте наиболее часто встречалась клиническая форма ОРВИ – острый ринофарингит, реже – вирусная пневмония, вызванная SARS-CoV-2, гастроинтестинальная форма и мультисистемный воспалительный синдром, связанный с COVID-19 (Рисунок 22).

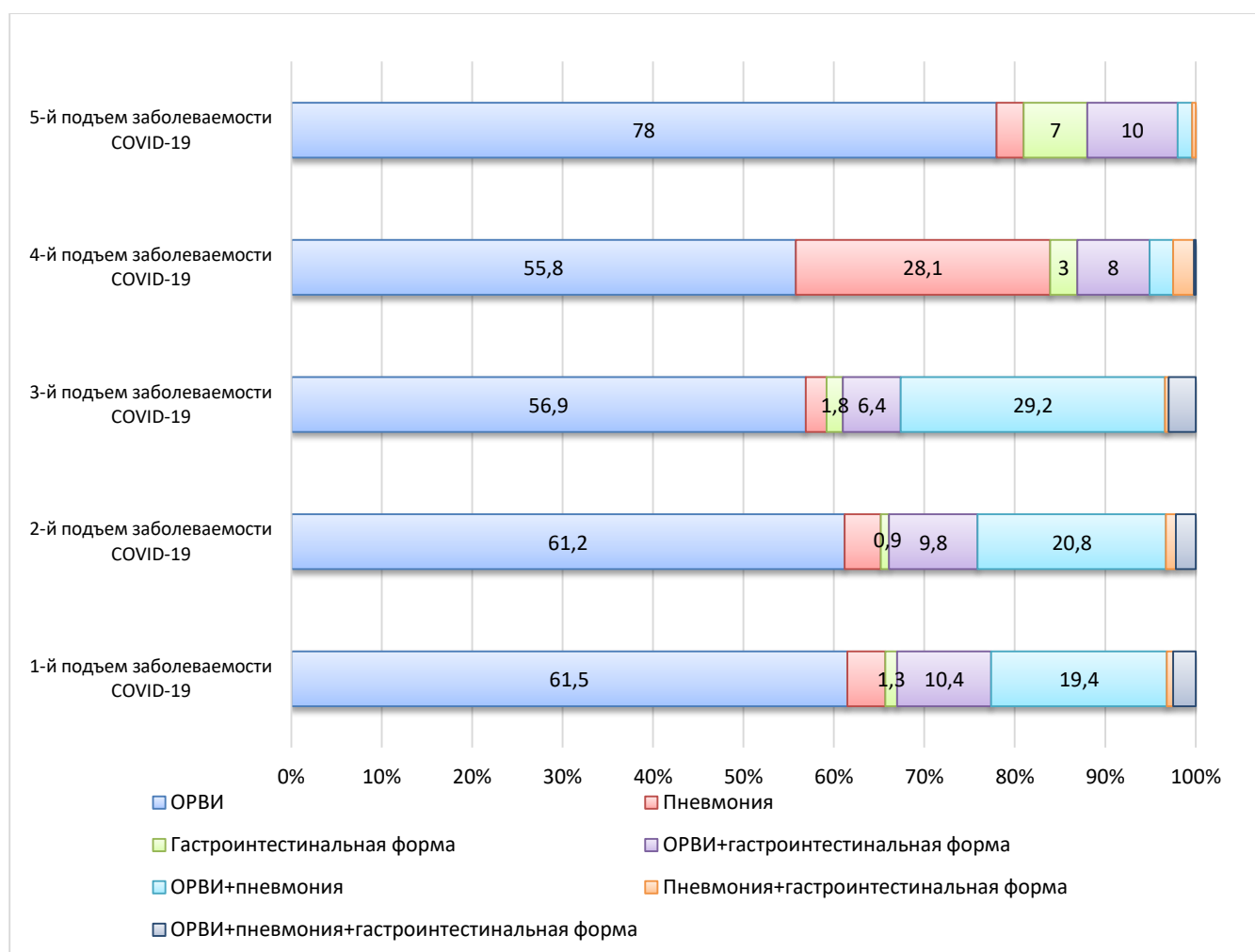


Рисунок 22 – Клинические формы COVID-19 у госпитализированных детей в период I–V подъёмов заболеваемости COVID-19

В структуре клинических форм COVID-19 у детей в период I–V подъёмов заболеваемости преобладали клинические формы ОРВИ – 92%. 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) приходится 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%.

В нашем исследовании детей с COVID-19 мы обнаружили, что одна клиническая форма заболевания (моноформа) была идентифицирована в 73,7% случаев, а у оставшихся 26,3% детей мы наблюдали сочетанные формы. MIS-C, связанный с COVID-19, регистрировался у 2,88% 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%) детей, энцефалопатия – у 34 (1%) пациентов; аносмия или гипосмия фиксировалась у 586 (17,2%) детей.

1297 (38%) детей с COVID-19 имели осложненное течение заболевания, из них подавляющее большинство (87,2%) пациентов имели осложнения бактериального происхождения, в том числе: у 392 (30,22%) детей был 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 ст. – у 116 (8,94%) детей, острый респираторный дистресс-синдром – у 23 (1,77%) пациентов и полиорганная недостаточность – в 9 (0,69%) случаях (Рисунок 23).

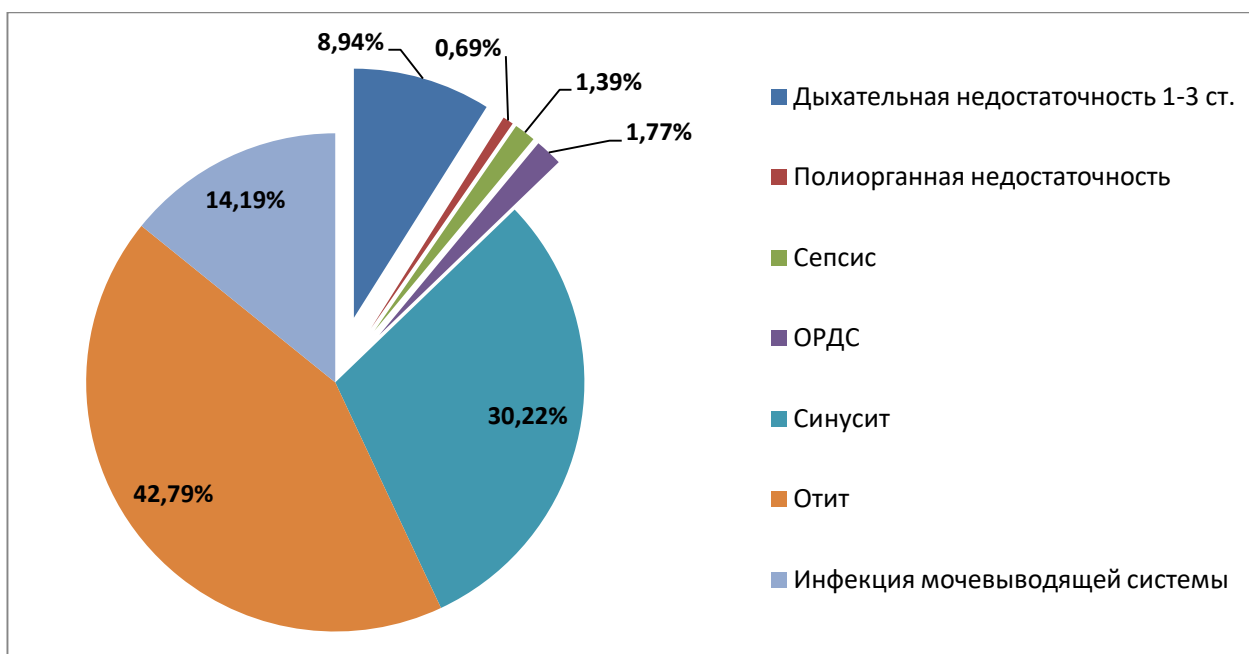


Рисунок 23 – Частота осложнений COVID-19 у детей, %

5.1. Вирусная пневмония, вызванная SARS-CoV-2

Согласно проведенному анализу клинических случаев у детей с COVID-19, охватывающему период с марта 2020 г. по май 2022 года, вирусная пневмония, вызванная SARS-CoV-2, установлена у 899 (26,5%) детей из 3393 госпитализированных. Выявлены различия частоты развития вирусной пневмонии в периоды эпидемических подъёмов, вызванных различными циркулирующими геновариантами SARS-CoV-2 (Таблица 13). Этиология пневмоний, обусловленных SARS-CoV-2, устанавливалась путем исключения других этиологически значимых бактериальных и вирусных возбудителей лабораторными методами (респираторная панель методом ПЦР, ИФА на *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, микробиологические). Диагноз «пневмония» подтверждался методами лучевой диагностики. В связи с особенностями детского возраста детям в возрасте до 6 лет проводилась рентгенография органов грудной клетки за исключением тяжелого поражения нижних дыхательных путей, вызванного SARS-CoV-2. Преимущества обзорной рентгенографии легких – большая пропускная способность и отсутствие необходимости в анестезии. Для

детей грудного и младшего возраста возможно применять УЗИ легких в качестве дополнительного инструментального метода.

Таблица 13 – Частота встречаемости вирусных пневмоний, вызванных SARS-CoV-2, в различные периоды подъёмов заболеваемости COVID-19

Подъём заболеваемости COVID-19	I (n=454)		II (n=814)		III (n=747)		IV (n=778)		V (n=600)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Вирусные пневмонии, моноформы + сочетанные, всего (n=899), из них:	122	26,9%	229	28,1%	260	34,8%	258	33,2%	30	5%
– Подтверждение по МСКТ, из них:	16	13,1%	126	55%	193	74,2%	174	67,5%	4	13,3%
– КТ–1	11		90		110		103		4	
– КТ–2	3		17		50		56		0	
– КТ–3	2		16		28		11		0	
– КТ–4	0		3		5		4		0	
– Подтверждение по рентгенографии ОГК	106	86,9%	103	45%	67	25,8%	84	32,5%	26	86,7%

Детям старше 6 лет с COVID-19 проводилась МСКТ органов грудной клетки, которая является более диагностически информативной для определения объема и локализации поражения легочной ткани. Спиральная компьютерная томография ОГК позволила проводить дифференциальную диагностику между вирусным и бактериальным поражением легких.

Как показано в таблице 13, в I подъём заболеваемости COVID-19 вирусная пневмония регистрировалась у 122 (26,9%) пациентов, преимущественно с применением рентгенографии ОГК (у 86,9% детей) и у 13,1% детей с подтверждением по результатам МСКТ (КТ–1 – у 11 детей, КТ–2 – у 3 пациентов, КТ–3 – у 2 детей).

В период II подъёма заболеваемости COVID-19 вирусная пневмония регистрировалась у 229 (28,1%) детей, из них в 45% случаев с применением рентгенографии и в 55% случаев по результатам МСКТ (КТ–1 – 90 детей, КТ–2 – 17 детей, КТ–3 – 16 детей, КТ–4 – 3 ребенка).

В периоды III и IV подъёмов заболеваемости COVID-19, ассоциированных с циркуляцией геноварианта Delta, вирусная пневмония выявлялась в 34,8% и 32,3% случаев соответственно. В эти периоды подъёма заболеваемости чаще применяли МСКТ ОГК, что позволяло более информативно определять изменения в легких у детей, а именно объем поражения, который составлял до 50–90%.

В V подъём заболеваемости COVID-19, ассоциированный с циркуляцией геноварианта Omicron, вирусная пневмония встречалась значительно реже, в 5% случаев, и была выявлена преимущественно (в 86,7%) с помощью рентгенографии ОГК, проведенной в соответствии с возрастным составом больных. Если в III-IV подъёмы заболеваемости регистрировались пневмонии с объемом поражения КТ–3-4, то в V подъём – только КТ–1 и только у детей из группы риска тяжелого течения, пневмония у которых имела сочетанный вирусно-бактериальный характер (Рисунок 24).

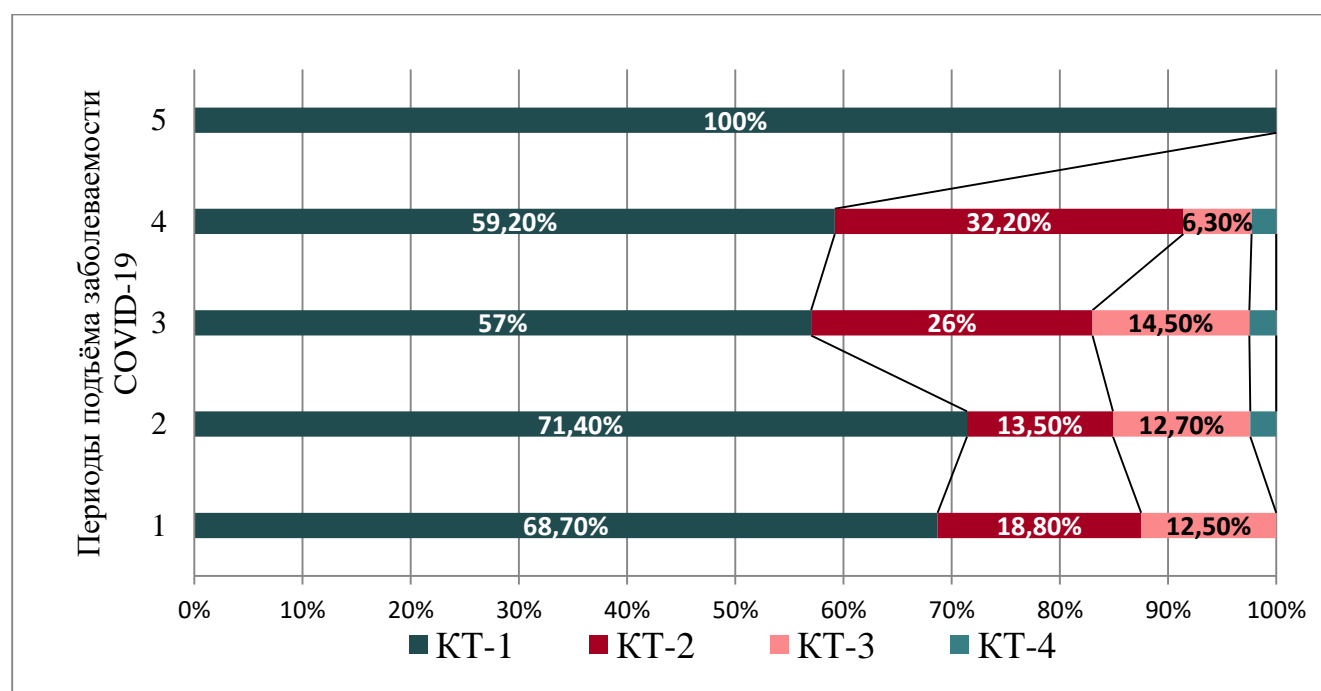


Рисунок 24 – Объем поражения легких по результатам МСКТ ОГК детей с вирусными пневмониями, вызванными SARS-CoV-2, в I–V подъёмы заболеваемости COVID-19

Микробиологическое исследование мокроты у детей очень редко позволяет установить этиологическую роль микроорганизма в силу трудностей получения этого биоматериала. В основном из полученного биоматериала (аспират из трахеи, БАЛ) у госпитализированных детей с COVID-19 с бактериальными осложнениями вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, были идентифицированы патогенные виды микроорганизмов: *Klebsiella pneumoniae* – 11,4%, *Pseudomonas aeruginosa* – 9,9%, *Streptococcus viridans* – 9,2%, *Staphylococcus epidermidis* – 9,1%, *Staphylococcus aureus* – 8,0%, *Staphylococcus spp.* – 5,3%, *Stenotrophomonas maltophilia* – 3,7%, *Acinetobacter baumannii/haemolyticus* – 2,9%, *Enterobacter aerogenes* – 1,9% и грибы *Candida albicans* – 6,1%. Стартовая антимикробная терапия назначалась в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ «Внебольничные пневмонии у детей», а коррекция проводилась в соответствии с чувствительностью выделенного микроорганизма и клинической картиной.

Характерными маркерами вирусного поражения легких на МСКТ являлись изменения по типу «матового стекла», в том числе в сочетании с консолидацией, расположенные в дорсальных зонах билатерально, преимущественно с субплевральной локализацией. В структуре пневмоний объем поражения КТ-4 регистрировался в периоды II–IV подъёмов, а в V подъём регистрировались пневмонии с объемом поражения легких КТ-1 у детей из группы риска тяжелого течения COVID-19.

Исследования показывают, что разные варианты SARS-CoV-2 могут вызывать различные степени поражения легочной ткани. Геновариант Delta, более распространенный в 2021 г., был связан с более тяжелыми случаями обширного воспалительного процесса в легких (КТ-3-4). Геновариант Omicron SARS-CoV-2, который появился позже, как правило, вызывал менее серьезные симптомы и, следовательно, менее обширное повреждение легких КТ-1 ($p < 0,05$).

Структура клинических форм и частота встречаемости вирусных пневмоний, вызванных SARS-CoV-2, представлены в таблице 14. Наиболее часто (у 17,5% детей) вирусные пневмонии встречались в структуре сочетанных форм, а

моноформа – вирусная пневмония, вызванная SARS-CoV-2, – встречалась только у 9% детей.

Таблица 14 – Частота встречаемости вирусных пневмоний, вызванных SARS-CoV-2, в различные периоды эпидемических подъёмов COVID-19

Подъёмы заболеваемости COVID-19	I		II		III		IV		V	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Вирусные пневмонии, вызванные SARS-CoV-2 (n=899), из них:	122	13,6%	229	25,5%	260	29%	258	28,6%	30	3,3%
<i>– моноформы, из них:</i>										
– пневмония, из них:	19	4,2%	33	4%	17	2,3%	219	28,1%	18	3%
– пневмония без ДН	15	3,3%	28	3,4%	13	1,7%	206	26,5%	12	2%
– пневмония с ДН	4	0,9%	5	0,6%	4	0,6%	13	1,6%	6	1%
<i>– сочетанные формы, из них:</i>										
– ОРВИ + пневмония	88	19,4%	169	20,8%	218	29%	20	2,6%	10	1,6%
– пневмония + гастроинтестинальная форма	3	0,7%	9	1,1%	3	0,4%	18	2,3%	2	0,4%
– ОРВИ + пневмония + гастроинтестинальная форма	12	2,5%	18	2,2%	22	3%	1	0,2%	0	0%

Проведено изучение клинико-лабораторных особенностей течения пневмоний, вызванных SARS-CoV-2, у детей разного возраста (Таблица 15, Таблица 16).

Основными клиническими симптомами вирусной пневмонии у всех детей были симптомы интоксикации: 65% детей, особенно старшего возраста, жаловались на головные боли, 48% детей имели высокую лихорадку или нормальную температуру тела до субфебрильных цифр (52%). Сухой кашель был очень распространен (90%) у госпитализированных детей, влажный кашель встречается реже (4,6%).

Таблица 15 – Клинические проявления вирусных пневмоний, вызванных SARS-CoV-2, у детей в возрастном аспекте (n=899)

Возраст	0–1 год (n=108)		1–3 года (n=99)		4–7 лет (n=102)		8–14 лет (n=214)		старше 15 лет (n=376)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Симптомы интоксикации	108	100%	99	100%	102	100%	214	100%	376	100%
Лихорадка, в т.ч.:	108	100%	99	100%	102	100%	214	100%	376	100%
– субфебрильная	56	51,9%	48	48,5%	54	53%	123	57,4%	189	50,3%
– фебрильная	52	48,1%	51	51,5%	48	47%	91	42,6%	187	49,7%
Общая слабость	108	100%	99	100%	102	100%	214	100%	376	100%
Головные боли	0		0		76	74,5%	167	78%	343	91,2%
Кашель сухой	96	88,9%	84	84,8%	85	83,3%	195	91,1%	355	94,4%
Кашель влажный	12	11,1%	15	15,2%	17	16,7%	19	8,9%	21	5,6%
Боли в грудной клетке	0		0		5	5%	23	10,7%	38	10%
Дыхание жесткое	108	100%	99	100%	102	100%	214	100%	376	100%
Физикальные изменения в легких, в т.ч.:	58	53,7%	49	49,5%	52	51%	113	52,8%	202	53,7%
– хрипы сухие	53	51%	45	45,5%	44	43,1%	102	47,7%	189	50,3%
– хрипы влажные	5	4,6%	4	4%	8	8%	11	5,1%	13	3,5%
Дыхательная недостаточность, в т.ч.:	8	6,9%	9	7,8%	12	10,3%	32	27,6%	55	47,4%
– ДН 1 ст. (n=32)	4		4		5		7		12	
– ДН 2 ст. (n=57)	3		3		5		18		28	
– ДН 3 ст. (n=27)	1		2		2		7		15	
2-стороннее поражение легких	25	23,1%	26	26,3%	37	36,3%	162	75,7%	270	71,8%
1-стороннее поражение легких	83	76,9%	73	73,7%	65	63,7%	52	24,9%	106	28,2%

Вирусные пневмонии, вызванные SARS-CoV-2, характеризовались минимальными физикальными проявлениями: при аускультации у 48,1% детей выслушивались сухие хрипы, у 4,6% детей – влажные хрипы; физикальные изменения в легких отсутствовали у 47,3% детей. Ослабление дыхания, отсутствие хрипов при аускультации легких при наличии катаральных симптомов, длительного сухого кашля, лимфаденопатия отмечались у 25% детей.

У детей старше 12 лет инфекция COVID-19 дебютировала со снижения обоняния (гипосмия), потери запаха (аносмия) и/или изменения вкуса (дисгезия). После этого у них возникала лихорадка, малопродуктивный кашель, реже затрудненное дыхание при отсутствии физикальных изменений в легких. На боль в грудной клетке жаловались 2% детей старшего возраста.

Вирусная пневмония с дыхательной недостаточностью протекала у 13% детей с COVID-19: у 6,9% детей в возрасте до года, у 7,8% детей в возрасте от 1 года до 3 лет, у 10,3% детей в возрасте от 4 до 7 лет, у 27,6% детей в возрасте от 8 до 14 лет. У детей подросткового возраста чаще регистрировалась ДН (47,4%), в т.ч. у 37% детей отмечалась ДН 2-3 ст., особенно у детей с экзогенным ожирением и метаболическим синдромом с объемом поражения легочной ткани КТ–3-4.

Для детей младшего возраста было характерно одностороннее поражение легких, а у детей старшего возраста отмечались двухсторонние изменения в легочной ткани. Возможно, это связано с методами визуализации, так как на МСКТ ОГК можно более детально оценить объем и локализацию поражения паренхимы легкого.

Как видно из Таблицы 15, у детей с пневмонией с ДН наиболее частыми симптомами были кашель и общий интоксикационный синдром (лихорадка и слабость – в 100% случаев). Дети старшего возраста указывали на боли в грудной клетке, которые, возможно, были связаны с субплевральным поражением легких.

Лабораторные показатели при вирусных пневмониях у детей с COVID-19 в возрастном аспекте имели свои особенности (Таблица 16).

Таблица 16 – Лабораторные показатели при вирусных пневмониях, вызванных SARS-CoV-2, у детей в возрастном аспекте

Показатель	0–1 год	1–3 года	4–7 лет	8–14 лет	старше 15 лет	Референсные значения
Лейкоциты	9,1±3,7 [3,7; 19]	8,25±3,1 [2,4; 17,7]	8,4±3,37 [2,9; 21,2]	5,84±2,25 [2; 13,1]	5,19±1,8 [1,8; 13,9]	4–9×10 ⁹ /л
Лимфоциты	47,7±19,2 [13,3; 90,6]	46,45±19,3 [11,1; 84,5]	31,8±15,6 [4,5; 76,4]	34,25±11,4 [9; 58,9]	33,6±10,8 [3,9; 64,3]	37–60%
Ферритин	401,8±468,5 [78,3; 1338,2]	71,59±26,1 6 [35,17; 113,8]	178±133,7 [16; 512,5]	270,3±207,8 [22,5; 958,9]	232,4±152, 1 [22; 779,4]	10–150 нг/мл
СРБ	9,1±6,3 [0; 49,7]	18,9±18,8 [0,1; 112,4]	24,87±30,6 [0; 269,7]	20,02±19,9 [0,1; 153,9]	19,63±19,2 [0,1; 175,1]	0–5,0 мг/л
D-димер	1523,2±107 3,7 [0; 6229]	1459±1445 [0; 8552]	1652,2±14 28 [190; 10000]	1205,7±991, 5 [109,3; 10000]	1100,4±93 8,3 [0; 10000]	0–500 нг/мл

В клиническом анализе крови у детей старшего возраста отмечались лейкопения – 5,19±1,8×10⁹/л [1,8; 13,9] и умеренный лимфоцитоз – 33,6±10,8% [3,9; 64,3]. У пациентов грудного возраста были нормальные показатели количества лейкоцитов – 9,1±3,7×10⁹/л [3,7; 19] и отмечался лимфоцитоз – 47,7±19,2% [13,3; 90,6].

У младенцев до года с пневмонией, вызванной вирусом SARS-Cov-2, уровень маркеров воспаления острой фазы значительно выше, чем в других возрастных группах. Это говорит о том, что у грудных детей более интенсивный воспалительный ответ организма на внедрение вируса SARS-CoV-2 в отличие от других возрастных групп: С-реактивный белок 19,1±6,3 мг/л [0; 49,7]; ферритин 468,5±401,8 нг/мл [78,3; 1338,2]; D-димер 1523,2±1073,7 нг/мл [0; 6229], что было расценено как бактериальное осложнение и явилось показанием для назначения антибактериальной терапии и антикоагулянтов.

У подростков с COVID-19 вирусная пневмония, связанная с SARS-CoV-2, протекала как у взрослых пациентов, и терапия проводилась по протоколу лечения

взрослого пациента. Чаще всего эти пациенты нуждались в назначении рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 (тоцилизумаб). Показанием для такого назначения были: поражения легких более 50% и/или и при наличии 2-х и более признаков прогрессирования заболевания: $SpO_2 < 93\%$, прогрессирующая одышка в течение первых 2-3 дней; стойкая фебрильная лихорадка в течение 2-3 дней; высокие показатели острофазных маркеров: рост уровня СРБ в 3–9 раз, уровень ферритина в сыворотке крови ≥ 2 норм, уровень ЛДГ в сыворотке крови $\geq 1,5$ норм на 3–5 дни заболевания; число лейкоцитов $< 3,0 \times 10^9/\text{л}$; абсолютное число лимфоцитов крови $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$.

Развитие тяжелых вирусных пневмоний, вызванных геновариантом Delta SARS-CoV-2, у детей с ДН в III и IV подъёмы заболеваемости COVID-19 обусловило более тяжелое течение COVID-19, что требовало назначения комплексной интенсивной терапии.

При высоком распространении варианта Omicron в V подъём заболеваемости, особенно среди детей, количество случаев вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, значительно снизилось, достигнув 5% с минимальным объемом поражения (КТ–1).

Клинический пример №2

Мальчик О.Г., 16 лет, поступил 18.05.2021 по каналу СМП в приемное отделение ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ с направляющим диагнозом: J06.9 Острая инфекция верхних дыхательных путей. Внебольничная левосторонняя пневмония. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)? Мультисистемный воспалительный синдром, связанный с COVID-19?

Сопутствующий диагноз: C91.0 Острый лимфобластный лейкоз, L1-L2 вариант по FAB, B-II-иммунологический вариант. Пересадка костного мозга в мае 2013 г. Хроническая реакция трансплантат против хозяина.

Жалобы при поступлении: кашель, подъем температуры тела до 39,4 °С, слабость, сыпь, склерит. Анамнез заболевания: заболел 16.05.2021 с появления

вышеуказанных жалоб. Наблюдался амбулаторно, получал жаропонижающие, курантил, витамины группы D и C, амиксин, дексаметазон, без эффекта. Экспресс-тест на SARS-CoV-2 Ag от 18.05.2021 – положительный. Обследование в поликлинике: СРБ – 145,8 мг/л, ферритин – 450 нг/мл, МСКТ амбулаторно от 18.05.2021 – левосторонняя пневмония КТ-1. Анамнез жизни: ребенок от второй беременности, протекала без особенностей, роды в срок, самостоятельные. Вес 5050 г., рост 57 см. Раннее развитие по возрасту. Аллергическая реакция на косточковые, дуб, березу. Хронические заболевания: острый лимфобластный лейкоз в 2012 г., L1-L2 вариант по FAB, B-II–иммунологический вариант. В 2013 г. – трансплантация костного мозга. Прививки: по возрасту. Перенес ОРВИ, пневмонию, ветряную оспу. Травм и операций не было. Эпидемиологический анамнез: Контакт с инфекционными больными в школе (карантин по COVID-19 до 27.05.21). Состояние при поступлении в инфекционное отделение средней тяжести, симптомы интоксикации умеренные. Сыпь по всему туловищу пятнисто-папулезного характера, яркая на фоне пятен гиперпигментации (после пересадки костного мозга). Склеры инъецированы, конъюнктивы гиперемированы. Лимфатические узлы шейные мелкие. Диффузная гиперемия слизистых ротоглотки. Миндалины до 1 см. ЧДД 24 /мин; SPO₂ 97%; в легких дыхание жесткое, хрипов нет. Кашель: сухой, навязчивый. Носовое дыхание: затруднено. ЧСС 136 /мин; тоны сердца звучные, ритмичные. По остальным органам и системам без особенностей. В клиническом анализе крови: относительный нейтрофиллез – 87,8%, лимфоциты – 10,8%, моноциты – 1,4%, лейкоциты – $7,5 \times 10^9$, эритроциты – $4,24 \times 10^{12}$, тромбоциты – 68×10^9 , СОЭ – 35 мм/ч. ОАМ – умеренная протеинурия. В биохимическом анализе крови отмечено повышение острофазных маркеров воспаления: ферритин – 650 нг/мл, КФК–МВ – 44,1 Ед/л, ЛДГ – 840,7 Ед/л, СРБ – 194,57 мг/л, остальные показатели в норме. ПЦР назофарингеального мазка – РНК SARS-CoV-2 обнаружена. ИФА на антитела IgG к SARS-CoV-2 – 0,39 (<10), класса IgM – 0,32 (<2). Коагулограмма: нарастание уровня фибриногена – 5,16 г/л, D-димера – 2558 нг/мл.

Учитывая данные жалоб и анамнеза заболевания, клинико-лабораторного и инструментального обследования, ребенку установлен основной клинический диагноз: U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов), левосторонняя полисегментарная пневмония, средней степени тяжести.

Сопутствующий диагноз: C91.0 Острый лимфобластный лейкоз, L1-L2 вариант по FAB, B-II-иммунологический вариант. Пересадка костного мозга в мае 2013 г. Хроническая реакция трансплантат против хозяина.

Проводимая терапия: антибактериальная (Цефтриаксон 1 г в/в 2 раза в сутки), патогенетическая (Дексаметазон 8 мг в/в 2 раза в сутки; Гепарин натрия 15 000 МЕ в/в через инфузомат), симптоматическая (Клемастин 2 мг в/в 2 раза в сутки, инфузионная терапии глюкозо-солевыми растворами).

На фоне лечения у ребенка отмечалось нарастание симптомов интоксикации в виде сохраняющегося кашля и субфебрильной лихорадки, сохранение высыпаний, нарастание симптомов ДН (ЧДД 26 в минуту, сатурация O₂ 89–91%), нарастание лактата по данным КЩС (4,9), в связи с чем для дальнейшего наблюдения и лечения ребенок переводится в ОРИТ в тяжелом состоянии.

По данным ЭКГ от 21.05.2021 – синусовая тахикардия. ЭХО-КГ, УЗИ плевральных полостей от 21.05.2021 – в норме. УЗИ ОБП от 21.05.2021 – эхо-признаки гепатомегалии, диффузных изменений поджелудочной железы.

Спиральная компьютерная томография ОГК от 21.05.2021: в S3 справа округлый субплевральный инфильтрат, диаметром 10 мм с нечетким контуром. Во всех сегментах левого легкого – инфильтраты сливного характера с нечеткими контурами. Язычковые сегменты неоднородно консолидированы. Объем поражения правого легкого – 5%, левого легкого – 75%. В задних отделах левой плевральной полости – свободная жидкость в виде полосы, толщиной 3 мм. Заключение: Рентгенологическая картина двухсторонней пневмонии (КТ-4). Рентгенологическая картина по сравнению с 18.05.2021 с отрицательной

динамикой за счет увеличения протяженности инфильтративных изменений (Рисунок 25).

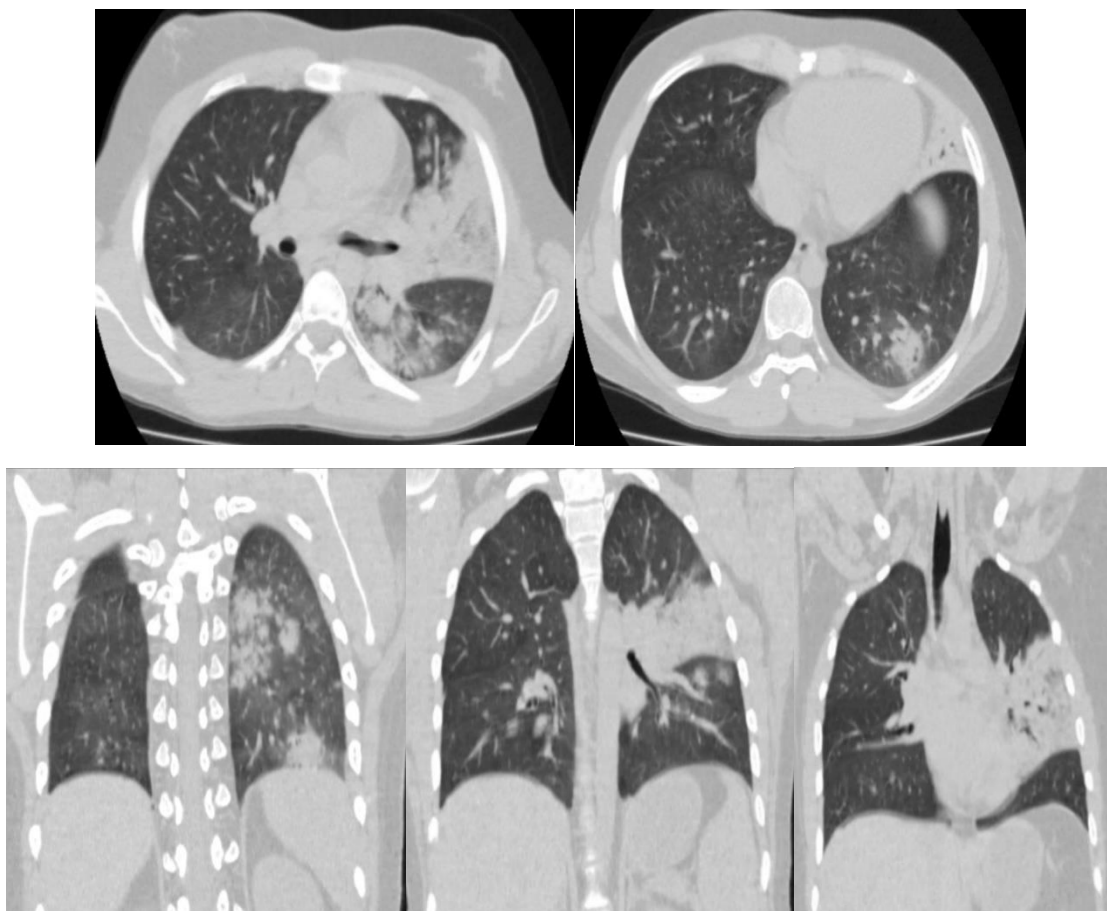


Рисунок 25 – Данные компьютерной томографии на 5 день от начала заболевания (3 сутки от начала терапии). Выраженные двухсторонние инфильтративные изменения в легких (пояснение в тексте)

Проведен телемедицинский консилиум. Рекомендовано применить биологическую терапию тоцилизумабом 480 мг однократно, в связи с нарастанием отрицательной динамики заболевания – увеличением объема поражения легких (75%) и ростом показателей маркеров воспаления. Рекомендовано продолжить терапию ГКС, антибактериальную и антикоагуляционную терапию в прежнем объеме. Местная ингаляционная терапия ИГКС – Будесонид. На фоне лечения отмечается устойчивое снижение показателей СРБ: 194,57 – 90,57 – 34,69 – 1,61 мг/л. Осложнений не было.

Спиральная компьютерная томография ОГК от 31.05.2021: легкие прилежат к грудной стенке по всей поверхности. Пневматизация легких неравномерная. В S3, S4-5, S6 правого легкого определяются разнокалиберные участки уплотнения паренхимы по типу «матового стекла» неправильной формы без явлений консолидации, малой интенсивности. Вовлечение паренхимы легкого около 15%.

Во всех сегментах левого легкого диффузно расположенные массивные зоны аналогичного уплотнения со слабовыраженными ретикулярными изменениями. Вовлечение паренхимы около 75%. Легочный рисунок обогащен, в зоне уплотнений деформирован. В паратрахеальных отделах мягких тканей небольшое количество воздуха.

Заключение: КТ картина соответствует течению двустороннего полисегментарного поражения легких. В сравнении с предыдущими данными отмечается уменьшение интенсивности уплотнения паренхимы легких. Наличие небольшого количества воздуха в паратрахеальных отделах мягких тканей (Рисунок 26).

Цель демонстрации – показать клинический случай с благоприятным исходом у подростка 16 лет с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, на фоне тяжелого коморбидного заболевания с положительным эффектом применения иммунобиологической терапии – ингибитора рецепторов ИЛ-6 – тоцилизумаба (Актемра).

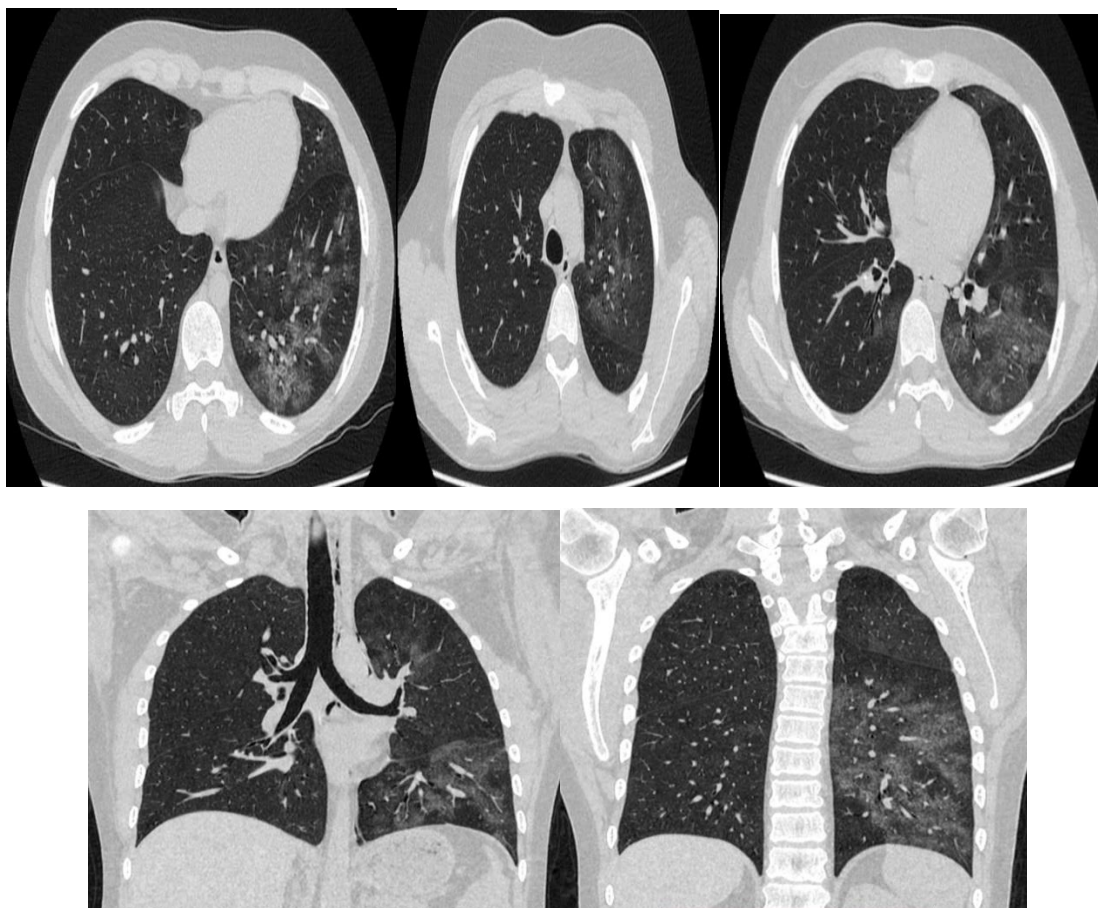


Рисунок 26 – Данные компьютерной томографии с положительной динамикой на 13 день от начала терапии.

Таким образом, в структуре клинических форм вирусная пневмония, вызванная SARS-CoV-2, выявлена у 26,5% детей. Наиболее часто встречались вирусные пневмонии, вызванные SARS-CoV-2, в структуре сочетанных форм – у 17,5% детей, а в качестве моноформ – только у 9% детей. Выявлены различия по объему поражения легочной ткани при пневмониях, вызванных разными геновариантами SARS-CoV-2. В периоды III и IV подъёмов заболеваемости COVID-19, связанных с циркуляцией геноварианта Delta, регистрировались вирусные пневмонии с большим объемом поражения легких КТ–3-4, а во время циркуляции геноварианта Omicron – только КТ–1. Достоверно значимо регистрация моноформных вирусных пневмоний встречалась в IV подъём заболеваемости, связанный с циркуляцией геноварианта Delta, доля моноформ составила 28,1% от всех вирусных пневмоний. Вирусные пневмонии, вызванные

SARS-CoV-2, характеризовались минимальными физикальными проявлениями у 47,3% детей. Дыхательная недостаточность 2–3 степени чаще регистрировалась у детей подросткового возраста (9,5% случаев), особенно у детей с экзогенным ожирением, с объемом поражения легочной ткани КТ–3-4, на ИВЛ – 3% детей.

5.2. Гастроинтестинальная форма COVID-19 у детей

В период исследования с марта 2020 г. по май 2022 г. гастроинтестинальная форма зарегистрирована у 478 детей (14,08%), из которых сочетанная форма встречалась у 11,34% пациентов. Выявлены различия частоты развития гастроинтестинальной формы в периоды подъёма заболеваемости COVID-19, вызванной различными циркулирующими геновариантами SARS-CoV-2, а именно в V подъём заболеваемости COVID-19 гастроинтестинальная форма достоверно чаще (17,3%) регистрировалась ($p < 0,05$) у детей младшего возраста (Таблица 17).

Таблица 17 – Частота встречаемости гастроинтестинальной формы COVID-19 у детей в разные подъёмы заболеваемости в 2020–2022 гг. (n=478)

Подъёмы заболеваемости COVID-19	I		II		III		IV		V	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Моноформы COVID-19 (n=93)										
Гастроинтестинальная форма	6	1,3%	7	0,9%	14	1,8%	24	3%	42	7%
Сочетанные формы COVID-19 (n=385)										
Всего, из них:	62	13,6%	107	13,14%	73	9,77%	81	10,41%	62	10,33%
– ОРВИ+ гастроинтестиналь- ная форма	47	10,4%	80	9,8%	48	6,4%	62	8%	60	10%
– пневмония + гастроинтестиналь- ная форма	3	0,7%	9	1,1%	3	0,4%	18	2,3%	2	0,4%
– ОРВИ + пневмония + гастроинтестиналь- ная форма	12	2,5%	18	2,2%	22	3%	1	0,2%	0	0%

Гастроинтестинальная форма новой коронавирусной инфекции протекала чаще в виде гастроэнтерита – у 254 (53,1%) детей, у 146 (30,5%) детей грудного и

младшего возраста – в виде острого энтерита, у 27 (5,6%) детей старшего возраста – в виде энтероколита и у 51 (10,6%) ребенка – с поражением печени и повышением трансаминаз.

Сочетанные гастроинтестинальные формы чаще всего (62,1% случаев) регистрировались в сочетании с ОРВИ и вирусной пневмонией, связанной с SARS-CoV-2 (Рисунок 27).

В исследование вошли 42 ребенка с COVID-19, у которых при поступлении в стационар подтвердили наличие вируса РНК SARS-Cov-2 в назофарингеальных мазках, а также в образцах стула с использованием метода ПЦР. Дети с COVID-19 поступали в стационар в среднем на 7-й день болезни. У 31% детей отмечался отягощенный анамнез: хронический гастродуоденит, инфекция мочевыводящих путей – по 4,8%; более распространенные состояния были зарегистрированы различные виды аллергии (пищевая, на шерсть животных, поллиноз) – у 9,5%, реже анемия, сахарный диабет I типа, реактивный артрит, наследственная тромбофилия, нейробластома по 2,4%; Родители пациентов отрицали у своих детей прямой контакт с больными COVID-19 за 21 день до развития заболевания.

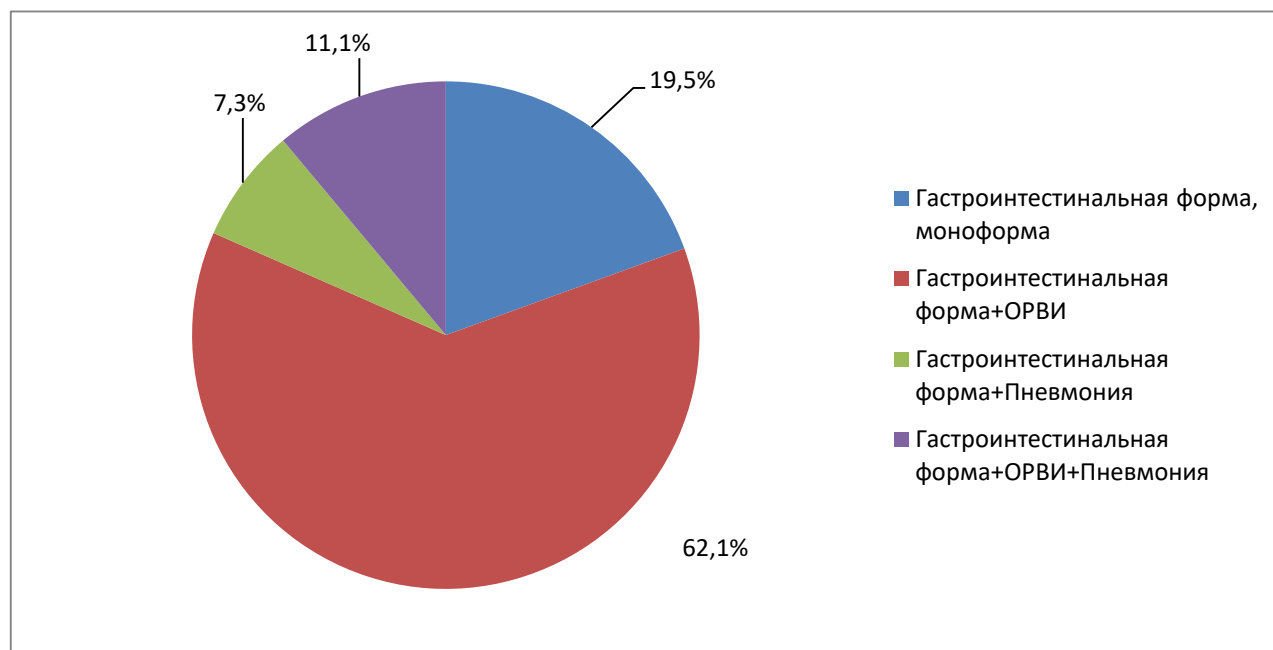


Рисунок 27 – Варианты ассоциирования гастроинтестинальной формы у детей с COVID-19

Наиболее распространенными начальными симптомами гастроинтестинальной формы при COVID-19 в 83,3% случаев были лихорадка (фебрильная – у 33,3%), астения, рвота, боли в животе и водянистая диарея; также регистрировались катаральные явления, а в 33,3% случаев – сухой и малопродуктивный кашель.

Клинические формы COVID-19 у детей распределялись, основываясь на данных о положительных результатах ПЦР-тестов на РНК SARS-CoV-2 в кале, действительно показывает разнообразие проявлений заболевания и распределились таким образом: ринофарингит – у 60% детей, вирусная пневмония – у 26% пациентов, гастроинтестинальная форма – у 14% детей, из которых сочетанная форма встречалась у 12% пациентов (гастроинтестинальная с ринофарингитом – у 7% и гастроинтестинальная с вирусной пневмонией – у 5% детей) (Рисунок 28).

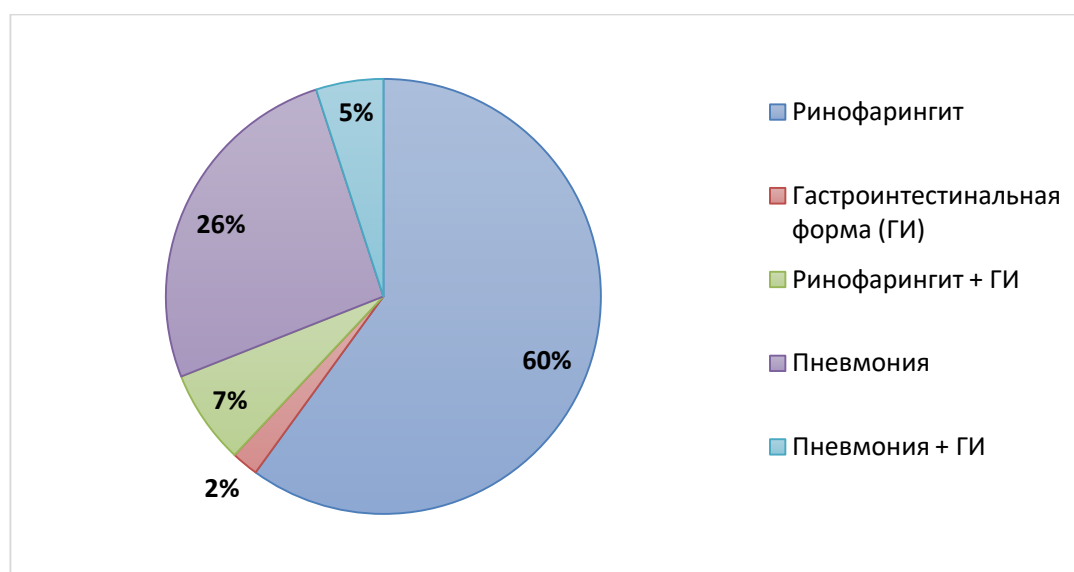


Рисунок 28 – Структура клинических форм у детей с COVID-19 с положительным результатом ПЦР на РНК SARS-CoV-2 в фекалиях

При поступлении в стационар в клиническом анализе крови у 31% детей отмечался лейкоцитоз, у 12% детей – лейкопения. При этом нейтрофилез зарегистрирован в 29% случаев, а лимфоцитоз – у 52% детей. С-реактивный белок был повышен у 17% пациентов. При выписке лейкоцитоз сохранялся у 17%

реконвалесцентов, лейкопения – у 7% детей, нейтрофилез – у 2,4% пациентов, лимфоцитоз – в 48% случаев и моноцитоз наблюдался у 4,8% детей. В копрограмме у одного ребенка с диареей (2,4%) была выявлена непереваренная клетчатка и йодофильная микрофлора.

Длительность основных клинических проявлений представлена на Рисунке 29.

Двое детей находились под постоянным наблюдением хирурга из-за абдоминального болевого синдрома, у которых, также отмечались лихорадка, диарея, рвота и повышение уровня маркеров воспаления, что не исключало наличие острого аппендицита. Этим пациентам было проведено УЗИ и КТ органов брюшной полости. На УЗИ выявили лимфаденопатию и наличие воспалительного процесса по всей брыжейке с утолщением терминального отдела подвздошной кишки. Эти же результаты были выявлены и при проведении КТ. Детям были запланированы диагностическая лапароскопия и при необходимости аппендэктомия, однако оперативное вмешательство не потребовалось по совокупности причин и отчетливой положительной динамике на фоне лечения абдоминального болевого синдрома. Учитывая убедительный характер клинических симптомов по острому аппендициту у некоторых детей с гастроинтестинальной формой COVID-19, важны визуализация органов брюшной полости и проведение лабораторного исследования мазка из носоглотки и ротоглотки методом ПЦР или экспресс-тестом на РНК SARS-CoV-2. Диагностическое значение исследования кала на наличие РНК SARS-CoV-2 у детей позволит выявить этиологическую связь абдоминального болевого синдрома с гастроинтестинальной формой COVID-19.

При выписке у 4,8% реконвалесцентов COVID-19 сохранялась РНК SARS-CoV-2, подтвержденная лабораторно, при этом ПЦР назофарингеальных мазков был отрицательный. Средний койко-дней в стационаре составил 12 дней.

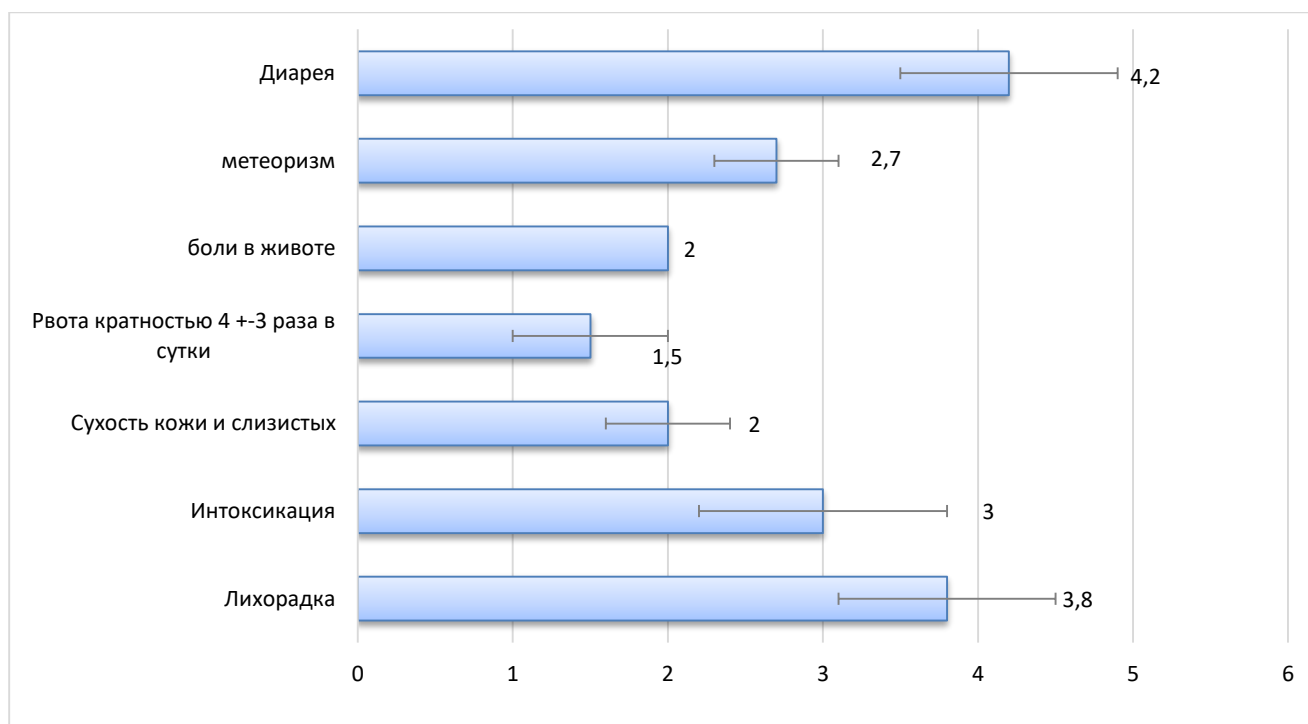


Рисунок 29 – Длительность клинических симптомов гастроинтестинальной формы COVID-19 у детей, дни

В клиническом анализе крови при этом у детей преобладал лимфоцитоз. У всех 42 обследованных пациентов РНК SARS-CoV-2 была обнаружена в двух биологических средах: слизи из носоглотки и в кале методом ПЦР. В эпиданамнезе у всех обследованных детей не было указаний на контакт с больным ОКИ. Указанные факты свидетельствуют о том, что, несмотря на регистрируемый гастроинтестинальный синдром у детей, обнаружение у значительного количества РНК SARS-CoV-2 в фекалиях может иметь важное клинико-эпидемиологическое значение и не исключает фекально-оральный механизм передачи COVID-19.

В структуре клинических форм гастроинтестинальная форма зарегистрирована у 14,08% детей, из которых сочетанная форма встречалась у 11,34% пациентов, чаще протекала в виде острого гастроэнтерита в 53,1% случаев. Выявлены различия частоты развития гастроинтестинальной формы в разные периоды подъёмов заболеваемости COVID-19, вызванных 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.

Таким образом, высокая распространенность желудочно-кишечных симптомов у детей требует включения инфекции COVID-19 в дифференциальный диагноз ОКИ в период пандемии. Гастроинтестинальные нарушения могут быть самыми ранними симптомами COVID-19, предшествовать респираторным симптомам и/или могут проявляться позже во время течения заболевания. Сочетанные формы COVID-19 (респираторные и гастроинтестинальные) у детей протекают более тяжело. У 2-3% детей гастроинтестинальные нарушения могут быть единственным проявлением заболевания. Атипичные желудочно-кишечные проявления COVID-19 могут представлять собой хирургическую диагностическую проблему: атипичный аппендицит, панкреатит, инвагинация и терминальный илеит.

5.3. Мультисистемный воспалительный синдром у детей, связанный с COVID-19

С апреля 2020 г. в ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» у 98 детей с высокими титрами класса IgG к SARS-CoV-2 были зарегистрированы случаи тяжелого заболевания, характеризующегося развитием мультисистемного воспалительного синдрома, связанного с COVID-19 (MIS-C). За весь период наблюдения мультисистемный воспалительный синдром у детей, связанный с COVID-19, составил 2,88% в структуре госпитализированных детей с COVID-19.

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 14 (14,3%) 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 (Таблица 18).

Таблица 18 – Частота регистрации MIS-C у детей в I–V подъёмы заболеваемости COVID-19, абс., %

Подъём заболеваемости COVID-19	I	II	III	IV	V
Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром (MIS-C), n=98	14 (14,3%)	55 (56,1%)	15 (15,3%)	14 (14,3%)	0 (0%)

Наибольшим числом детей с MIS-C характеризовался II подъём заболеваемости COVID-19 – 56,1% детей от общего числа всех зарегистрированных случаев MIS-C. Также во II подъеме отмечался высокий уровень госпитализации в ОРИТ с критической формой болезни – 34 (61,82%) ребенка, доля госпитализированных в ОРИТ детей с этим диагнозом достигла 93% ($p < 0,001$) (Рисунок 30).

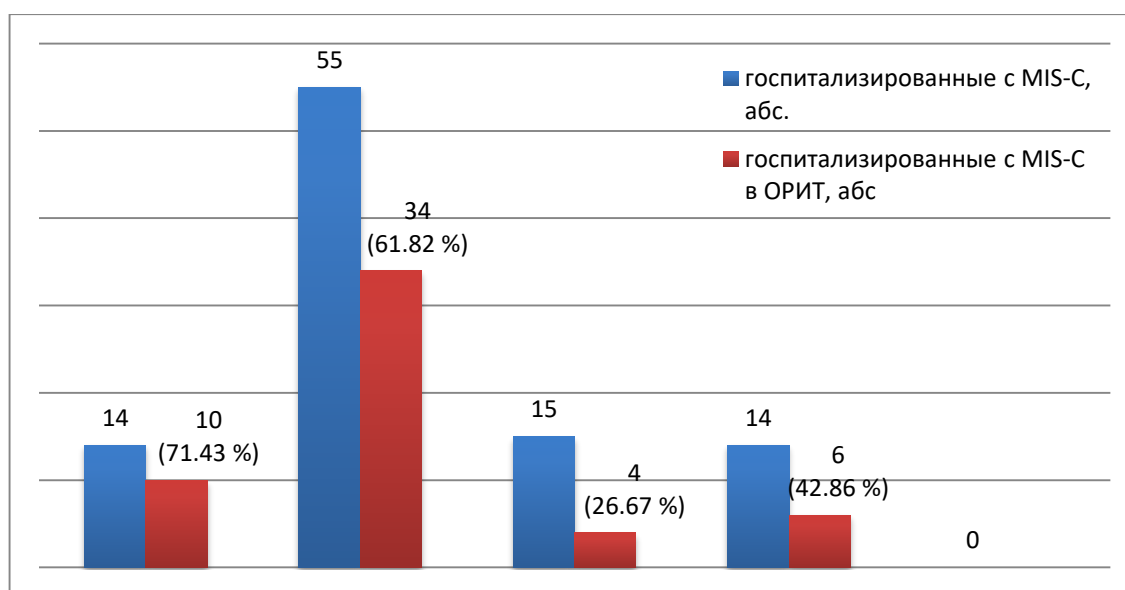


Рисунок 30 – Количество госпитализированных детей с MIS-C в разные подъёмы заболеваемости COVID-19, абс., %

Проведена оценка клиническо-эпидемиологических данных, результатов лабораторно-инструментального обследования и объема проводимой терапии у 98 детей 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 98 пациентов согласно критериям ВОЗ и/или Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC) США [290].

У 85 (87%) детей в анамнезе не было данных о перенесенной ранее новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Перенесенная инфекция была подтверждена при выявлении иммуноглобулинов IgG к SARS-CoV-2. Анамнез 13 (13%) пациентов с MIS-C, напротив, отображал перенесенную и подтвержденную лабораторным тестированием инфекцию COVID-19 (положительный ПЦР-тест, выявление антигена) в легкой форме, и дебют MIS-C у них произошел в течение 3–7 недель после перенесенного заболевания COVID-19.

Среди пациентов исследуемой группы преобладали мальчики – 57 (58%) детей, девочек было 42 (42%). Медиана среднего возраста составила 7 [3,5–11,0] лет. Длительность заболевания на момент госпитализации составила 4 [3–6] дня. Большинство детей (95%) были соматически здоровы, у 2 пациентов имели место иммунодефицитные состояния (ИДС) – несемейная гипогаммоглобулинемия и недифференцированное ИДС; у 1 ребенка отмечено экзогенно-конституциональное ожирение 2-3 степени, у 1 пациента – детский церебральный паралич, в 1 случае – мочекаменная болезнь.

С целью выявления ассоциации MIS-C с SARS-CoV-2 всем детям проведено вирусологическое (ПЦР) и иммунологическое (ИФА) обследование в первые сутки поступления. Положительный результат на РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в назофарингеальных мазках получен у 17 (17,3%) пациентов. Методом ИФА антитела к SARS-CoV-2 выявлены у 97 (100%) пациентов (один пациент из представленной группы не был обследован). Медиана антител класса IgM к SARS-CoV-2 составила 0,5 [0,3–0,7] ОЕ/мл (норма <2,0 ОЕ/мл); медиана антител класса IgG к SARS-CoV-2 составила 186,8 [108,7–255,1] ОЕ/мл (норма <10 ОЕ/мл). В качестве сопутствующих заболеваний верифицированы 7 случаев инфекционных заболеваний: ЭБВИ и ЦМВИ по 2 случая, ОКИ (ротавирусной, аденовирусной и энтеровирусной этиологии) суммарно в 3 случаях.

Клинические проявления MIS-C представлены в таблице 19. Все 98 пациентов (100%) испытывали фебрильную лихорадку, продолжающуюся в течение 3 дней. Проблемы с желудочно-кишечным трактом были у значительного числа пациентов (78,5%): тошнота, рвота, боли в животе и диарея. Полиморфная сыпь, появляющаяся в виде пятен, папул, кровоизлияний и покраснения, наблюдалась у 61 пациента (62,2%), обычно она появлялось на второй или третий день болезни. Конъюнктивит/склерит отмечены у 64 пациентов (65,3%). У 33 детей (33,3%) зафиксирован отек век, лица и конечностей. У некоторых пациентов была вовлечена центральная нервная система, включая общемозговую симптоматику, менингеальные явления, цереброастенический синдром у 26 (26,5%) детей. Кардиоваскулярное поражение выявлено у 34 (34,7%) детей, с острым развитием недостаточности кровообращения в рамках шока – у 17 пациентов (17,3%), перикардита – у 13 (13,2%) пациентов. Острое почечное повреждение диагностировано у 9 (9,2%) больных, в единичных наблюдениях выявлены лимфаденит – в 6 (6,1%) случаях, артрит – в 3 (3,1%) случаях, аппендицит – в 2 (2,0%) случаях, орхит – в 1 (1,0%) случае.

Повышение уровня лабораторных маркеров воспаления выявлено у всех пациентов с момента госпитализации в стационар, что характерно для MIS-C (медианные показатели): СРБ – 165,5 мг/л [96,8–250,3], D-димер – 3447,0 мкг/л [1934,0–5142,7], ферритин – 357,0 мкг/л [173,0–708,0], прокальцитонин – 2,5 нг/мл [0,7–12,6], NT-proBNP – 1722 пг/мл [467,2–5748,0]. Исследование ИЛ-6 было выполнено у 32 пациентов, медиана показателя составила 95,1 пг/мл [70–102]. Лимфопения отмечена у 25 из 98 (25,5%) детей, имеющих количество лимфоцитов менее 10%, тромбоцитопения уровня ниже референсных значений (<160 тыс/мкл) – у 65 (66,3%) детей, в 4 случаях количество тромбоцитов было даже ниже, менее 30 тыс/мкл. Значительное увеличение уровня про-натрийуретического пептида наблюдалось у 26 из 98 (26,5%) детей при условии проведения исследования в остром периоде, прежде чем было дано противовоспалительное лечение, средний уровень составил 1722 пг/мл [467,2–5748,0].

Таблица 19 – Клинико-лабораторная характеристика детей с MIS-C (n=98)

Клинические проявления		абс., %
Лихорадка		98 (100)
Диарея/боли в животе		77 (78,5)
Сыпь		61 (62,2)
Конъюнктивит/склерит		64 (65,3)
Отеки лица/конечностей		33 (33,7)
Пневмония		24 (24,5)
МСКТ органов грудной клетки (КТ-2, -3, -4)		11 (11,2)
Поражение ЦНС		26 (26,5)
Гепато/спленомегалия		86 (87,7)
Мезаденит/асептический перитонит		63 (64,3)
Миокардит/перикардит		34 (34,7)
Шок		17 (17,3)
Острое почечное повреждение		9 (9,2)
Лимфаденит		6 (6,1)
Артрит		3 (3,1)
Аппендицит		2 (2,0)
Орхит		1 (1,0)
Лабораторные параметры		
параметр	норма	значение, Ме [25-й; 75-й перцентили]
ПЦР на SARS-CoV-2 положительный		17 (17,3%)
SARS-CoV-2 ИФА IgM	<2	0,5 [0,3; 0,7]
SARS-CoV-2 ИФА IgG	<10	186,8 [108,7; 255,1]
Гемоглобин, г/л	125–155	108,0 [98,5; 116,0]
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	150–400	125,0 [88,5; 506,5]
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4,0–9,0	17,9 [6,4; 21,9]
Нейтрофилы, %	26–74	84,4 [78,0; 89,6]
АЛТ, Ед/л	0–41	40,0 [23,6; 66,9]
ЛДГ, Ед/л	0–430	540,0 [403,1; 756,6]
СРБ, мг/л	0–5,0	165,5 [96,8; 250,3]
D-димер, мкг/л	0–500	3447,0 [1974,0; 5142,7]
Ферритин, мкг/л	7,0–84	357,0 [173,0; 708,0]
ИЛ-6, пг/мл	<7,0	95,1 [70; 102]
Прокальцитонин, нг/мл	<0,5	2,5 [0,7; 12,6]
NT-proBNP, пг/мл	0–125	1722,0 [467,2; 5748,0]

По итогам УЗИ органов брюшной полости выявлена гепатоспленомегалия у 86 (87,7%) детей, УЗИ-признаки илеоколита подтверждены в 63 (64,3%) случаях. По данным МСКТ органов грудной клетки признаки КТ 2–3–4 выявлены у 11 (11,2%) пациентов. У пациентов с кардиоваскулярными нарушениями по результатам ЭКГ-мониторинга выявлены следующие изменения: синусовая

тахикардия/брадикардия, предсердный эктопический ритм, нарушения процессов реполяризации, АВ-проведения внутрижелудочковой проводимости, АВ-блокады 1 степени, суправентрикулярная экстрасистолия. По данным ЭХО-КГ признаки перикардита выявлены у 13 (13,2%) детей, миокардита – у 21 (21,4%) ребенка, эктазия коронарных артерий – у 1 (1,0%) пациента.

В лечении в отделении интенсивной терапии (ОРИТ) нуждались 54 пациента (55%), им потребовалась кислородная поддержка, а 4 пациента с наиболее тяжелыми симптомами получали механическую вентиляцию (ИВЛ). У 17 пациентов развился кардиогенный шок, в связи с чем они получали инотропную поддержку. Три ребенка (3%) прошли диагностическую лапароскопию, чтобы исключить острую хирургическую патологию.

У 36 (36,7%) пациентов с MIS-C требовалось проведение дифференциальной диагностики с болезнью Кавасаки из-за сходства в клинической симптоматике (сыпь, поражение слизистых, лимфаденопатия, отеки конечностей), однако принимая во внимание старший возраст детей, наличие связи с COVID-19, особенности показателей маркеров системного воспаления и отсутствие поражения коронарных артерий в динамике, диагноз болезни Кавасаки у этой группы пациентов был снят. Транзиторная эктазия коронарных артерий была выявлена только в 1 наблюдении у ребенка 5 лет, что при отсутствии тромбоцитоза позволило снять диагноз болезни Кавасаки.

Дети с MIS-C получали лечение в соответствии с клиническим протоколом лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения г. Москвы (Приказ ДЗМ от 30.09.2020 №1132): внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) (0,4–1,0 г/кг) получили 52 (53%) пациента, системные глюкокортикоиды применялись у 67 (68,3%) пациентов: преднизолон (2 мг/кг в течение 5 дней), либо пульс-терапия метилпреднизолоном (10–30 мг/кг 3 раза), либо дексаметазон (10–20 мг/м²/день); антибиотики и противовирусные препараты всем детям. Тоцилизумаб (по показаниям) однократно в дозе 400 мг внутривенно ввели 5 пациентам. Антикоагулянты: гепарин вводили 88 (89,8%) пациентам, затем

антиагрегантная терапия – ацетилсалициловая кислота (5 мг/кг/день) была дана 49 (50%) пациентам во время госпитализации и рекомендована для дальнейшего применения на амбулаторном этапе всем пациентам.

Эффективность проводимой терапии оценивали по клинико-лабораторным параметрам. Благоприятным прогностическим признаком для больных с MIS-C явилось снижение уровня острофазного маркера воспаления СРБ в первые 3 дня лечения в ОРИТ более чем на 50–75%.

Состояние всех пациентов с MIS-C на фоне проводимой терапии улучшилось, средняя продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии составила 5 [3–7] дней, а средняя продолжительность пребывания в больнице – 17 [13–20] дней. Летальных исходов не было зафиксировано, и все дети были выписаны с улучшением здоровьем, нормальными маркерами воспаления с рекомендациями для дальнейшего наблюдения и реабилитации.

Клинический пример №3

Ребенок Б., 10 лет, поступил в ОРИТ ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ 28.06.2020 в сопровождении бригады ССНМП им. А.С. Пучкова ДЗМ, минуя приемное отделение, переводом из ЦРБ Московской области с направляющим диагнозом: «Новая коронавирусная инфекция (COVID-19). Внебольничная полисегментарная пневмония (К–1). Сепсис. Синдром мультивоспалительного ответа. Гемофагоцитарный гистеоцитоз. Синдром Кавасаки?»

Эпидемиологический анамнез: в конце мая 2020 г. у матери ребенка была диагностирована лабораторно подтвержденная новая коронавирусная инфекция, о чем свидетельствовали наличие антител IgM и IgG к SARS-CoV-2 в ее крови.

Анамнез жизни: ребенок от 1 беременности, протекавшей физиологично, 1 самостоятельных срочных родов. Масса при рождении 3600 г, длина 51 см. Раннее развитие по возрасту. Профилактические прививки проведены согласно Национальному календарю профилактических прививок, но от гриппа не привит. Перенесенные заболевания: ветряная оспа, ОРВИ. Аллергоанамнез не отягощен. На диспансерном учете у специалистов не состоит.

Анамнез заболевания: ребенок заболел 23.06.2020, когда появилась головная боль, утомляемость, слабость, лихорадка до 38°C. На 2 день отмечалась лихорадка до 39°C, а на 3 день температура тела поднялась до 40°C, появилась боль в горле, выросла слабость. Получал парацетамол, ибупрофен без эффекта, в связи с чем был госпитализирован 26.06.2020 (4 день болезни) в ОРИТ ЦРБ Московской области, где был установлен клинический диагноз «Новая коронавирусная инфекция (COVID-19). Двусторонняя пневмония. ДН 2 ст.». Проводимая антибактериальная, инфузионная и симптоматическая терапия была без эффекта. На 6 день болезни переведен в ОРИТ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ». Состояние при поступлении крайне тяжелое, обусловлено выраженными симптомами интоксикации, ДН 2 ст., НК 2б ст., метаболическими нарушениями, водно-электролитным дисбалансом. Температура тела 37,4°C, SpO₂ 89–90%, pSOFA 12 баллов. К особенностям клинической картины заболевания относились длительная лихорадка более 5 дней, интоксикация, развитие полисерозита, присоединение распространенной пятнисто-розеолезной сыпи, что требовало исключения мультисистемного воспалительного синдрома.

В клиническом анализе крови отмечались: тромбоцитопения до $78 \times 10^9/\text{л}$ (норма $150,0\text{--}320,0 \times 10^9/\text{л}$), относительный нейтрофилез – 80% (норма 27–65%) при нормальном числе лейкоцитов – $8,3 \times 10^9/\text{л}$ (норма $4,0\text{--}9,0 \times 10^9/\text{л}$). Общий анализ мочи без патологии.

При исследовании крови выявлены крайне высокие показатели СРБ – 219 мг/л при норме до 10,0 мг/л, D-димера – 1017 мкг/л при норме 0–200 мкг/л, ферритина – 1043 мкг/л при норме 7–142 мкг/л., про-натрийуретического пептида – 19343 пг/мл при норме 0–125 пг/мл, интерлейкина-6 – 103,9 нг/мл при норме 0–7 нг/мл, тропонина I – 0,33 нг/мл при норме 0–0,16 нг/мл, прокальцитонина – 1,84 нг/мл при норме 0–0,05 нг/мл, ЛДГ – 658 Ед/л при норме 120–246 Ед/л, АСТ – 116 Ед/л при норме 0–61 Ед/л, АЛТ – 143 Ед/л при норме 0–30 Ед/л, что позволило с учетом клинических проявлений дифференцировать у ребенка тяжелую форму мультисистемного воспалительного синдрома, связанного с COVID-19, двусторонняя пневмония КТ-3 (объем поражения 50–70%) (Рисунок 31). При

проведении эхокардиографии 28.06.2020. выявлен выпот в полости перикарда толщиной до 2,3 мм, за правыми отделами сердца. Показатели систолической функции левого желудочка на нижней границе нормы (ФИ 60,43%). Не выявлено вовлечения коронарных артерий.

При поступлении также обращало внимание наличие общемозговой симптоматики (головная боль, рвота) и менингеальные знаки, что не позволило исключить поражение ЦНС, заподозрены острый менингит? Менингоэнцефалит?

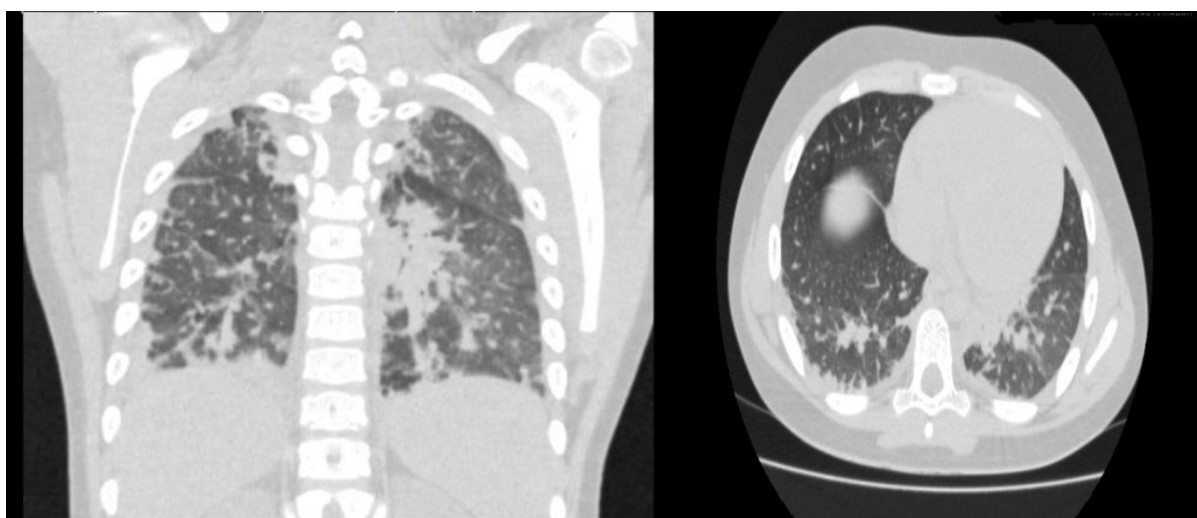


Рисунок 31 – МСКТ органов грудной клетки пациента Б. от 28.06.2020

Проведена люмбальная пункция с исследованием цереброспинальной жидкости 28.06.2020: Цвет – бесцветная. Прозрачность – полная. Цитоз – 98/1 мкм. Лимфоциты – 11%. Нейтрофилы – 87%. Эритроциты – 7 мкм. Белок – 0,55 г/л. Глюкоза – 3,3 мМоль/л. В ликворе методом ПЦР обнаружен РНК SARS-CoV-2, что позволило подтвердить диагноз вирусного (SARS-CoV-2) менингита, однако наличие нейтрофильного плеоцитоза не исключало возможность вирусно-бактериального генеза менингита. Проведено комплексное исследование крови и СМЖ (Таблица 20). Данных за смешанный генез менингита не получено.

При СКТ головного мозга 28.06.2020 данных за объемное поражение головного мозга, внутричерепное кровоизлияние и перелом костей черепа не получено.

При неоднократном исследовании назофарингеальных мазков на РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР получен отрицательный результат. Определен методом ИФА уровень антител к SARS-CoV-2 на 7 сутки заболевания: класса IgM – 1,06 (норма <2) и класса IgG – 98,17 (норма <10).

Основной клинический диагноз: U10. Мультисистемный воспалительный синдром, связанный с COVID-19, тяжелая форма. Двухсторонняя пневмония (КТ–3). Острый менингит (РНК SARS-CoV-2). Осложнения: ДН 2 ст. НК 2–3 ст. Астенический синдром.

Таблица 20 – Исследование СМЖ на возбудителей нейроинфекций методом ПЦР у ребенка с MIS-C и острым менингитом

Параметр	28.06.2020	04.07.2020
РНК SARS-CoV-2	обнаружено	не обнаружено
ДНК цитомегаловируса	не обнаружено	не обнаружено
ДНК вируса Эпштейна-Барр	не обнаружено	не обнаружено
ДНК вируса герпеса VI типа	не обнаружено	не обнаружено
ДНК <i>Neisseria meningitidis</i>	не обнаружено	не обнаружено
ДНК <i>Streptococcus pneumoniae</i>	не обнаружено	не обнаружено
ДНК <i>Haemophilus influenzae</i>	не обнаружено	не обнаружено
ДНК вируса ВПГ I и II типа	не обнаружено	не обнаружено
ДНК <i>Listeria monocytogenes</i>	не обнаружено	не обнаружено
ДНК <i>Toxoplasma gondii</i>	не обнаружено	не обнаружено
ДНК <i>Varicella-Zoster virus</i>	не обнаружено	не обнаружено
ДНК микобактерий туберкулеза	не обнаружено	не обнаружено
ДНК <i>Candida albicans</i>	не обнаружено	не обнаружено
ДНК <i>Candida glabrata</i>	не обнаружено	не обнаружено
ДНК <i>Candida crusei</i>	не обнаружено	не обнаружено
ДНК <i>Enterovirus</i>	не обнаружено	не обнаружено

Лечение в ОРИТ в течение 10 дней проводилось в соответствии с Методическими рекомендациями МЗ РФ [23] и включало комбинированную антибактериальную терапию: меропенем 60 мг/кг/сутки и ванкомицин 40 мг/кг/сутки, высокодозный рекомбинантный интерферон альфа-2b с антиоксидантами 2 млн ЕД в день, ВВИГ в курсовой дозе 1,0 г/кг, ГКС пульс-терапия (метилпреднизолон в дозе 20 мг/кг/сутки) №3, среднемолекулярный гепарин прямого действия в дозе 5–10 Ед/кг/час (целевой показатель АЧТВ 50–60 сек.). Проводилась инфузионная терапия (натрия хлорид раствор 0,9% – 500,0 мл, раствор глюкозы 5% – 500,0 мл, КСl 4% – 50,0 мл, MgSO₄ 25% – 1,5 мл), кислородная и инотропная поддержка с назначением кардиотоников (дофамин 7,5–10 мкг/кг/мин) и вазопрессоров (норадреналин 1 мкг/кг/мин с постепенным снижением дозы).

На фоне проводимой терапии отмечалось купирование лихорадки, интоксикации и экзантемы в течение 3–5 дней. Проявления дыхательной и сердечной недостаточности были купированы в течение 3 дней лечения. При этом наблюдалось медленное, но прогрессивное снижение уровня маркеров мультисистемного воспалительного ответа, сохранялись высокие показатели D-димера и ферритина, нормализовались клинические и биохимические показатели крови (АЛТ, АСТ, прокальцитонин) на 8–10 день лечения. Микрофлора при микробиологическом исследовании крови, ликвора, мочи на стерильность не выделена. Ликвор санирован.

Цель демонстрации – показать особенности течения мультисистемного воспалительного синдрома, связанного с COVID-19, у ребенка с двусторонней пневмонией, с развитием острого менингита, и эффективность комплексной терапии с получением отрицательного результата на РНК SARS-CoV-2 в СМЖ методом ПЦР уже на 7 день лечения.

Применение комплексной противовоспалительной терапии с использованием системных ГКС, ВВИГ на ранних этапах развития заболевания

является высокоэффективным методом купирования системного воспалительного ответа.

Частота развития и тяжесть MIS-C у детей была связана с подъемами заболеваемости COVID-19, которые, в свою очередь, были обусловлены циркулирующими геновариантами SARS-CoV-2 и определяли эпидемический процесс в период 2020-2021 гг. В период циркуляции геноварианта Omicron с января по май 2022 г. MIS-C у детей не регистрировался.

Учитывая проведенный клинико-статистический анализ клинической картины COVID-19 у детей в период с марта 2020 г. по май 2022 г., мы предлагаем к рассмотрению усовершенствованную классификацию клинических форм новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей (Таблица 21).

Таким образом, дети болеют новой коронавирусной инфекцией COVID-19 реже и переносят инфекцию преимущественно в бессимптомной и легкой форме.

Наиболее распространенными симптомами COVID-19 у детей являются лихорадка и респираторный синдром. Однако в 2-3% случаев возможно развитие тяжелых и критических форм заболевания в виде мультисистемного воспалительного синдрома (MIS-C), связанного с COVID-19, с развитием полиорганных проявлений, который встречается только у детей.

Дети, как правило, испытывают более легкую форму болезни. Вирусная пневмония, которая поражает нижние дыхательные пути, встречается реже у детей, чем у взрослых, и симптомы пневмонии не специфичны. Смертность от этого заболевания чрезвычайно редко встречается у детей.

Несмотря на обширные исследования неврологического воздействия, связанного с SARS-CoV-2, многие вопросы остаются без ответа в отношении механизмов заболевания, факторов риска и связи между неврологическими расстройствами и новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Анализ накопленных данных о поражении ЦНС в период пандемии COVID-19, несомненно, необходим для дальнейшей разработки алгоритмов обследования и лечения, создания протоколов лечения и улучшения медицинской реабилитации этой группы пациентов.

Таблица 21 – 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
Осложнения	Пневмония вирусная, вызванная SARS-CoV-2: КТ-3 (50–75% объема) КТ-4 (>75% объема)
	Церебральная форма: менингит, энцефалопатия
	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)	

Клинические формы COVID-19 у детей классифицированы с учетом топики поражения: респираторная форма с поражением верхних дыхательных путей (ринофарингит, ларингит) и нижних дыхательных путей (трахеит, бронхит, бронхиолит), пневмония вирусная, вызванная SARS-CoV-2: КТ-1(<25% объема),

КТ–2 (25–50% объема), КТ–3 (50–75% объема), КТ–4 (>75% объема); 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 ст., полиорганная недостаточность, сепсис, септический шок, ОРДС и бактериальные осложнения: синусит, отит, инфекция мочевыводящих путей. У 26% детей с COVID-19 отмечались сочетанные формы.

Усовершенствование клинической классификации новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей и ее внедрение в практическую деятельность врача поможет избежать диагностических ошибок и более качественно оказывать медицинскую помощь детям.

ГЛАВА 6. COVID-19 У ДЕТЕЙ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

Коморбидные заболевания по данным литературы относят к факторам, определяющим тяжесть течения и исходы новой коронавирусной инфекции у детей. Вместе с тем известно, что дети с коморбидной патологией представляют основную когорту тяжёлых форм COVID-19 в структуре госпитализированных в ОРИТ детей. В связи с этим с этим была поставлена задача – оценить влияние коморбидной патологии у детей на тяжесть клинических проявлений болезни и определить тактику лечения и профилактики.

6.1. Структура коморбидной патологии у детей с различными формами тяжести COVID-19

За период с марта 2020 г. по май 2022 г. в детский стационар было госпитализировано 3393 детей с диагнозом COVID-19, в среднетяжелой форме протекало заболевание у 3095 (91,2%) пациентов, в тяжелой и критической формах – у 275 (8,1%) детей и в легкой форме – у 0,7% детей из учреждений закрытого типа с круглосуточным пребыванием.

Среди госпитализированных в период с марта 2020 г. по май 2022 г. пациентов с COVID-19 1018 (30%) детей имели коморбидную патологию, из них 856 (84%) детей переносили заболевание средней степени тяжести и 162 (16%) ребенка имели тяжелую форму COVID-19. На рисунке 32 представлены основные группы коморбидных заболеваний у детей с COVID-19 в периоды подъёмов заболеваемости с марта 2020 г. по май 2022 г.

Установлено, что в I подъём заболеваемости COVID-19 (с 09 марта по 15 августа 2020 г.), который пришелся на весенний период 2020 г., было госпитализировано со среднетяжелой формой COVID-19 **222 (26%)** ребенка с коморбидным заболеванием. Наиболее часто регистрировались аллергические заболевания (бронхиальная астма, аллергический и атопический дерматиты,

медикаментозная аллергия и т.д.) – у 130 (58,6%) детей, реже неврологические заболевания – у 30 (13,5%) пациентов, иммунодефицитные состояния – у 20 (9%) детей, кардиологические заболевания (ВПС) – у 17 (7,6%) госпитализированных, множественные врожденные пороки развития (МВПР) – у 13 (5,9%) детей, заболевания эндокринной системы (ожирение, сахарный диабет) – у 9 (4%) пациентов, аутоиммунные заболевания (аутоиммунный тиреоидит, ювенильный ревматоидный артрит) – в 3 (1,4%) случаях.



Рисунок 32 – Коморбидная патология у детей с COVID-19 со среднетяжелой формой в I–V подъёмы заболеваемости, %

В период II подъёма заболеваемости COVID-19 (с 01 октября 2020 г. по 28 февраля 2021 г.) было госпитализировано со среднетяжелой формой COVID-19 **227 (26,5%)** детей с коморбидной патологией, одинаково часто встречались аллергические – 102 (45%) случая и неврологические заболевания – 92 (40,5%) случая, затем МВПР (12 детей) и эндокринные заболевания (12 детей) (по 5,3% соответственно), иммунодефицитные состояния – у 6 (2,6%) пациентов, онкологические заболевания – у 3 (1,3%) детей.

В III подъём заболеваемости COVID-19 (с 10 мая по 15 августа 2021 г.) было госпитализировано со среднетяжелой формой 170 (20%) детей с коморбидной

патологией. Структура коморбидных заболеваний у детей с COVID-19 в этом периода была следующей: аллергические заболевания – 82 (48%) ребенка, неврологические заболевания – 53 (31%) детей, эндокринологические заболевания – у 22 (13%) детей, МВПР (5 детей) и онкологические заболевания (5 детей), по 3% соответственно, иммунодефицитные состояния – в 3 (1,8%) случаях.

В период IV подъёма заболеваемости COVID-19 (с 20 октября по 19 декабря 2021 г.) у детей снизилась частота встречаемости коморбидной патологии, было госпитализировано 126 (14,5%) детей. Как и в предыдущие подъёмы, преобладали неврологические – у 48 (38,1%) детей и аллергические заболевания – у 41 (32,5%) ребенка. Заболевания эндокринной системы – у 27 (21,4%) детей, онкологические заболевания – у 6 (4,8%), МВПР и иммунодефицитные состояния по 2 ребенка (1,6%) соответственно встречались с той же частотой.

В период V подъёма заболеваемости COVID-19 (с 16 января по 13 марта 2022 г.) было госпитализировано 111 (13%) пациентов. Этот период характеризовался повторным увеличением частоты коморбидных аллергических состояний – у 63 (21%) детей. Возможно, это связано с тем, что V подъём заболеваемости COVID-19, как и I подъём, пришелся на весенний сезон аллергии. Неврологические заболевания встречались у 35 (11,7%) детей, МВПР – у 6 (2%), заболевания эндокринной системы (сахарный диабет, ожирение) – у 4 (1,3%), иммунодефицитные состояния – у 3 (1,3%) детей.

Таким образом, в период с марта 2020 г. по май 2022 г. в структуре коморбидных заболеваний у госпитализированных детей со среднетяжелой формой COVID-19 наиболее часто регистрировались аллергопатология и неврологические болезни.

Проведен анализ тяжести течения COVID-19 в зависимости от коморбидной патологии и возраста пациента. Установлено, что у 856 (84%) детей заболевание протекало в среднетяжелой форме, и в структуре коморбидной патологии на 1-м месте (48,8%) по частоте встречаемости отмечались аллергические заболевания (бронхиальная астма, аллергический и атопический дерматиты, медикаментозная аллергия и др.), что возможно связано с сезонными особенностями I и V подъёмов

заболеваемости. На 2-м месте по частоте встречаемости (30,1%) отмечались неврологические заболевания (детский церебральный паралич, эпилепсия, гидроцефалия, нейроциркуляторная дистония, неврозоподобные состояния, задержка психического и речевого развития, аутизм, дети с паллиативным статусом и другие). Эндокринная патология регистрировалась у 74 (8,6%) детей – в виде сахарного диабета, ожирения и белково-энергетической недостаточности, множественные врожденные пороки развития (МВПР) – у 38 (4,4%) пациентов, включая генетические заболевания (синдром Дауна, РАС-синдром и др.), затем иммунодефицитные состояния – у 34 (4,0%) пациентов, сердечно-сосудистые (2,0%), онкологические (1,6%) и аутоиммунные заболевания (0,4%) (Рисунок 33).

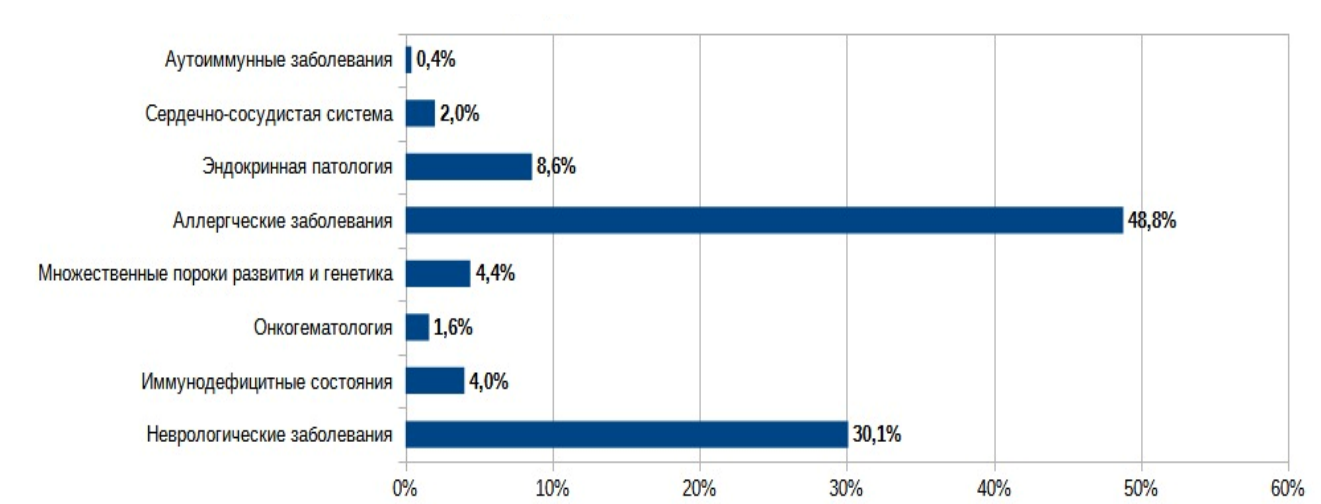


Рисунок 33 – Частота встречаемости коморбидной патологии у детей со среднетяжелой формой COVID-19 в период 2020–2022 гг.

Проведен анализ наличия коморбидной патологии у 275 детей, госпитализированных в ОРИТ. У 54 (19,6%) детей диагностирован педиатрический мультисистемный воспалительный синдром (MIS-C), связанный с COVID-19. Важно отметить, что у детей с MIS-C, госпитализированных с тяжелой и критической формами в ОРИТ, отягощенный преморбидный фон и коморбидная патология регистрировались в единичных случаях. Коморбидные заболевания

зарегистрированы у 73% детей, госпитализированных в ОРИТ. Коморбидная патология не выявлена у 59 детей с COVID-19, находившихся в ОРИТ.

Коморбидная патология в 3 раза чаще встречалась у детей с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ. Как видно на Рисунке 34, преобладала неврологическая патология – 36 детей (22,2%) (эпилепсия – 18 случаев, ДЦП – 8 случаев, внутримозговое кровоизлияние – 2 случая, порок развития ЦНС – 1 случай, спинальная амиотрофия 1 типа Верднига–Гофмана – 1 случай, туберозный склероз – 1 случай и дети с паллиативным статусом – 5 случаев). Эндокринная патология отмечалась у 29 детей (17,9%) (ожирение – у 23 детей, сахарный диабет 1 типа – у 5 детей, надпочечниковая недостаточность – у 1 ребенка).

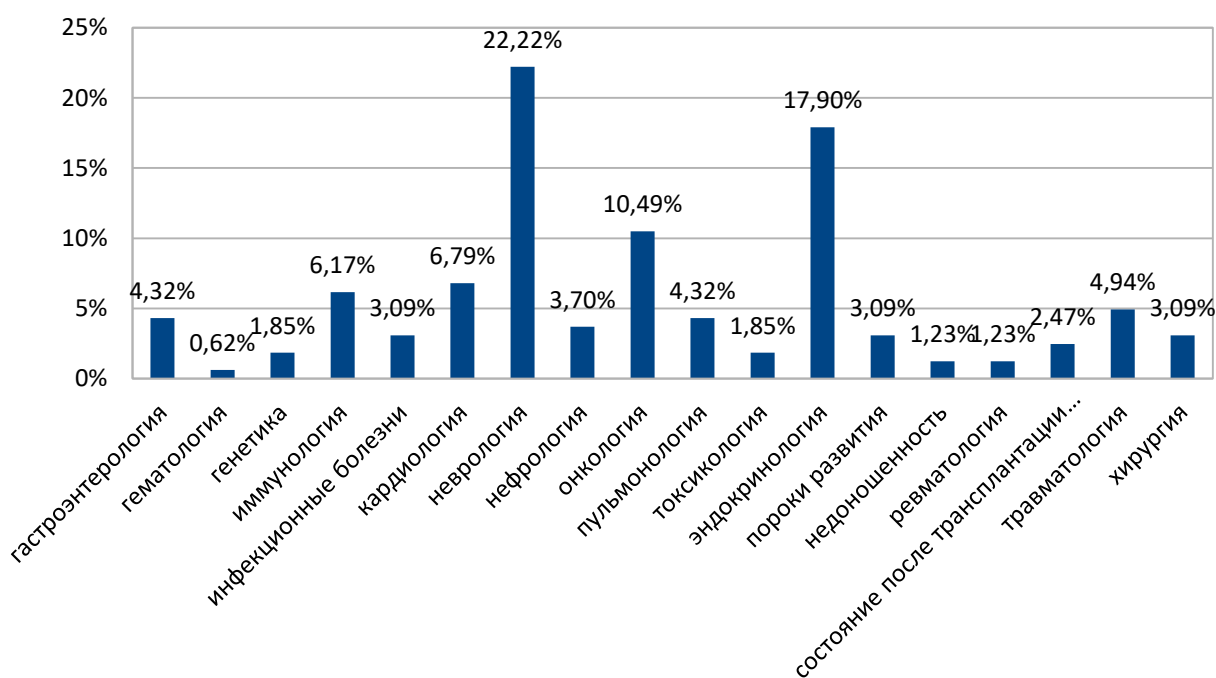


Рисунок 34 – Коморбидная патология у детей с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ в период 2020–2022 гг., %

Обращает внимание, что среди детей, госпитализированных в ОРИТ с тяжелыми формами, увеличился процент детей с онкологическими заболеваниями – 17 (10,4%) детей: у 8 детей были опухоли головного мозга и у 9 детей – лейкоз. Иммунопатология наблюдалась у 10 (6,17%) детей, из них первичные

иммунодефициты встречались у 9 детей. Кардиологические заболевания отмечены у 11 (6,7%) детей: ВПС – в 10 случаях и у 1 ребенка – кардиомиопатия. Коморбидные заболевания хирургического профиля встречались у 13 (8%) детей: 3 ребенка с аппендицитом, 1 ребенок с флегмоной, инвагинация кишечника – у 1 ребенка и 8 детей с травмой. Среди коморбидных заболеваний дыхательной системы (4,3%) редко встречалась бронхиальная астма (2 пациента), интерстициальные заболевания легких – у 2 детей и по 1 случаю муковисцидоза, порока развития легких, врожденного стридора. Гастроэнтерологические заболевания встречались у 7 (4,3%) детей, из них болезнь Крона диагностирована у 2 детей, цирроз печени – в 2 случаях, ВЗК, СКК, БЭН – по 1 случаю. Доля заболеваний почек и мочевыводящей системы составила 3,7% (6 детей), из них ХПН 5 ст. – у 4 детей и у 2 детей – нефротический синдром. Наблюдали 5 (3,1%) детей с тяжелой формой COVID-19 после трансплантации внутренних органов: 4 ребенка после трансплантации почки и 1 ребенок после трансплантации сердца. МВПР были у 5 (3,1%) детей. Инфекционная патология выявлена у 3 (1,8%) детей: ЦМВИ – 1 случай, ОКИ – 2 случая. Поступили также 3 (1,8%) ребенка с острыми отравлениями, которые составили группу токсикологического профиля, из них: отравление психотропными препаратами – 1 случай, отравление уксусной кислотой – 1 случай, синдром Лайелла – 1 случай. Генетические заболевания были у 3 (1,8%) детей, в т.ч. синдром Дауна – 2 случая, РАС-синдром – 1 случай. Доля недоношенных детей среди коморбидной группы тяжелого течения составила 1,2% (2 ребенка, 29 и 33 недели гестации). У 2 (1,2%) детей диагностированы ревматологические заболевания: узелковый периартериит – 1 случай, СКВ – 1 случай.

Таким образом, как показал проведенный анализ коморбидной патологии у детей с COVID-19, дети с онкологическими заболеваниями (10,5%), ПИД (6,17%) и пациенты, принимающие иммуносупрессивную терапию после трансплантации внутренних органов (почки, костный мозг, сердце и др.) и аутоиммунных заболеваний (3,7%), составляют группу риска тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 и нуждаются в госпитализации в ОРИТ. Важно отметить

персонализированный подход к лечению детей с коморбидными заболеваниями и COVID-19. Успешная элиминация вируса SARS-CoV-2 в этих случаях позволяет быстрее приступить к специализированному лечению в профильных медицинских клиниках.

Как видно из исследования, в I подъём заболеваемости COVID-19 у 13 (8%) из 162 детей, госпитализированных в ОРИТ, регистрировалась коморбидная патология. Наиболее часто встречались неврологическая патология у 3 (23,1%) детей: эпилепсия (2) и ДЦП (1); кардиологическая патология – у 2 (15,4,3%) детей, в т.ч. ВПС (1), кардиомиопатия (1); пульмонологическая патология в виде интерстициальной болезни легких (1). Иммунодефицитные состояния, нефрологические, онкологические, эндокринологические, инфекционные заболевания, дети с острыми медикаментозными отравлениями и травмами были представлены единичными случаями и в равной пропорции составили 7,7% (Рисунок 35).

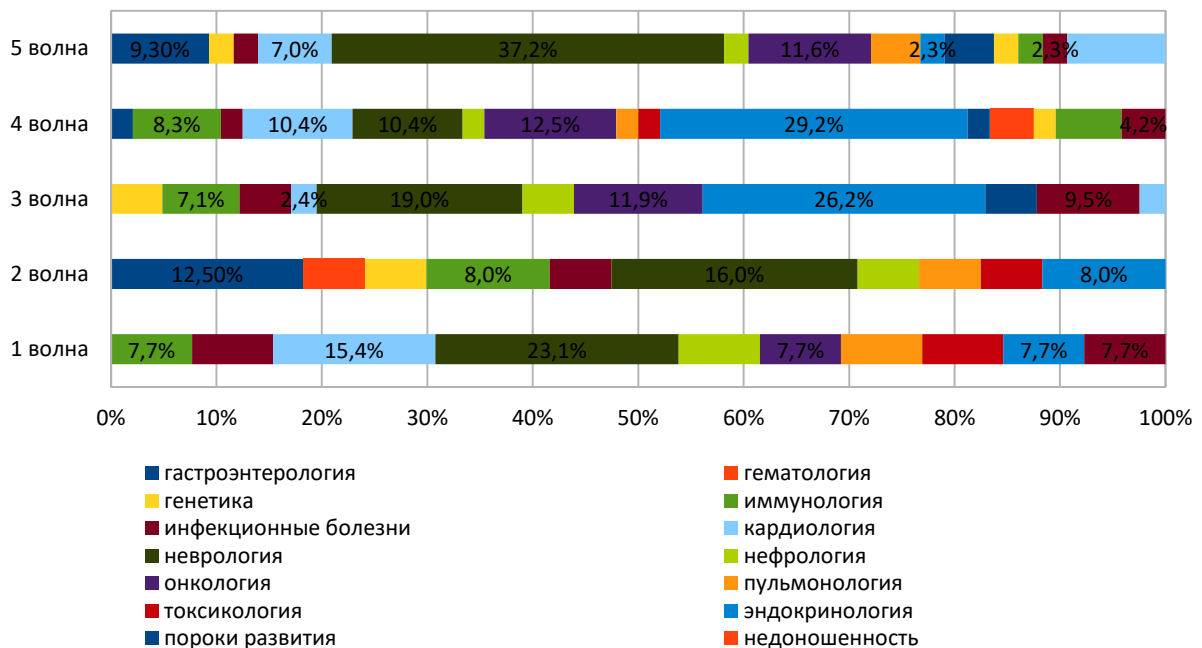


Рисунок 35 – Коморбидная патология у детей с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ, в I–V подъёмы заболеваемости, %

Во II подъёме заболеваемости COVID-19 только у 16 (10%) из числа всех 162 детей, госпитализированных в ОРИТ за весь период наблюдения, регистрировалась коморбидная патология: дети с неврологической патологией – 4 (25%) случая, в том числе с эпилепсией (3) и ДЦП (1), эндокринология (ожирение) – 2 случая, гастроэнтерология – 2 случая, в том числе с СКК (1) и с циррозом печени (1), иммунология 2 случая с ПИД, пульмонология - 2 случая, в том числе респираторный хламидиоз (1) и бронхиальная астма (1), составили по 12,5%. И по одному случаю детей с нефрологическим, гематологическим, генетическим (РАС-синдром) заболеваниями и случай токсического отравления (1) составили 6,3%.

В III подъём заболеваемости COVID-19 42 ребенка (26%) были госпитализированы в ОРИТ с коморбидной патологией. Наиболее часто встречались у 11 (26,2%) детей эндокринологическая патология: ожирение (8), сахарный диабет (3); неврологическая патология у 8 детей (19%): эпилепсия (5), ДЦП (2), внутримозговое кровоизлияние (1); онкологические заболевания у 5 (11,9%) детей: лейкоз (4), опухоль ЦНС (1); травмы 4 (9,5%) детей: сочетанная травма (2), ожог (1) и ЗЧМТ (1); иммунодефицитные заболевания (ПИД) – 3 (7,1%) случая; МВПР отмечались у 2 детей, 2 нефрологических случая заболевания: нефротический синдром (1) и ХПН 5ст. (1); инфекционные заболевания у 2 детей с ОКИ. Дети с синдромом Дауна (1), муковисцидозом (1), трансплантацией почки (1), ВПС (1), инвагинацией кишечника (1) составили по 2,4%.

В IV подъём заболеваемости COVID-19 в ОРИТ было госпитализировано 48 (29,5%) детей с коморбидной патологией, среди которой доминировали эндокринная патология 14 (29,2%) детей в виде метаболического синдрома и ожирения (12), СД (1), надпочечниковая недостаточность (1). Важно отметить, что у детей с ожирением и сахарным диабетом на фоне заболевания COVID-19 тяжесть состояния была обусловлена декомпенсацией фоновой патологии с развитием кетоацидоза. У 6 (12,5%) детей COVID-19 в тяжелой форме протекал на фоне онкологического заболевания: опухоль ЦНС (4), лейкоз (2), реже на фоне ВПС – у 10,4% (5) детей. Неврологические заболевания (эпилепсия, ДЦП, порок развития ЦНС, спинальная амиотрофия 1 типа Верднига–Гоффмана, внутримозговое

кровоизлияние) зарегистрированы у 5 (10,4%) детей. Наиболее тяжело с развитием полиорганной недостаточности COVID-19 протекал у 5 (10,4%) детей с иммунодефицитными заболеваниями, на фоне иммуносупрессивной терапии в связи с трансплантацией органов (костный мозг, почка, печень) – в 3 (6,3%) случаях. Травмы (перелом (1) и ожог (1) отмечались у 4,2% детей, недоношенность (29 и 33 недели гестации) – у 2 (4,2%) детей. В единичных случаях дети с COVID-19 поступали с гастроэнтерологической патологией (болезнь Крона), бронхолегочной (порок развития легких), нефрологической (врожденный нефротический синдром), ревматологической (СКВ) симптоматикой, МВПР, токсикологией в равной пропорции, составляющей 2,1%.

В период смены геноварианта SARS-CoV-2 на Omicron в V подъём заболеваемости COVID-19 в ОРИТ было госпитализировано 43 (26,5%) ребенка с коморбидной патологией. Из них значительная (37,2%) доля детей имела неврологические заболевания, включая эпилепсию (7), детский церебральный паралич (3), туберозной склероз (1) и паллиативный статус (5). У 5 (11,6%) пациентов регистрировались онкологические заболевания: лейкоз (3), опухоли ЦНС (2), гастроэнтерологическая патология у 4 (9,3%) детей: болезнь Крона (1) и Бехчета (1), воспалительная болезнь кишечника (2); хирургия у 4 (9,3%) детей: острый аппендицит (3), флегмона (1) случай; кардиопатология у 3 (7%) детей с ВПС; пульмонологические заболевания у 3 (7%) детей: бронхиальная астма (2) и врожденный стридор (1); у 2 детей МВПР – (4,7%). В единичных случаях встречались генетические (болезнь Дауна) и нефрологические (ХПН 5 ст. на хроническом программном гемодиализе) заболевания, эндокринная патология (СД 1 типа), ревматологические заболевания (узелковый полиартериит), травма и состояние после трансплантации сердца, что составило соответственно по 2,3%.

Дети, госпитализированные в ОРИТ по тяжести хирургического заболевания, включая травмы, не продемонстрировали тяжелого течения COVID-19.

Мы выявили, что наличие коморбидной патологии в 2-3 раза чаще встречалось у детей с тяжелыми формами COVID-19 в ОРИТ; наиболее часто отмечалась неврологическая, эндокринологическая, онкологическая и

иммунопатология. Наибольшую значимость в определении тяжести COVID-19 имела коморбидная патология за счет развития пневмоний, вызванных SARS-CoV-2, в III и IV подъёмы заболеваемости COVID-19, что было связано с циркуляцией геноварианта Delta. В V подъём заболеваемости высокая контагиозность геноварианта Omicron, по сравнению с предыдущими геновариантами SARS-CoV-2, привела к быстрому распространению инфекции среди детской популяции и вовлечению в эпидпроцесс детей с коморбидными заболеваниями и детей грудного возраста.

6.2. Клинико-лабораторная характеристика тяжелых форм COVID-19 у детей с коморбидной патологией

Тяжесть состояния пациента оценивалась на основе клинических и лабораторных данных согласно Методическим рекомендациям МЗ РФ [23].

Учитывались следующие данные:

- 1) ОДН ($SpO_2 < 93\%$, $PaO_2 / FiO_2 < 300$ мм рт.ст.) с необходимостью респираторной поддержки (инвазивной или неинвазивной вентиляции легких): ДН 2 и 3 ст., ИВЛ;
- 2) септический шок (генерализованная бактериально-грибковая инфекция);
- 3) полиорганная недостаточность (ДН и ССН и др.);
- 4) двусторонние изменения в легких на КТ/рентгенографии или картина ОРДС (КТ 3–4);
- 5) нарушение уровня сознания, агитация ($qSOFA > 2$ балла);
- 6) нестабильная гемодинамика, которая потребовала интенсивной терапии.

Нами был проведен анализ частоты встречаемости различной тяжести течения болезни в сравнительном аспекте у больных, поступивших в ОРИТ, с коморбидной (162 ребенка) и без коморбидной (59 детей) патологии. Возрастной

состав детей представлен на Рисунке 36; дети обеих групп были сопоставимы по возрасту, преобладали пациенты в возрасте старше 8 лет.

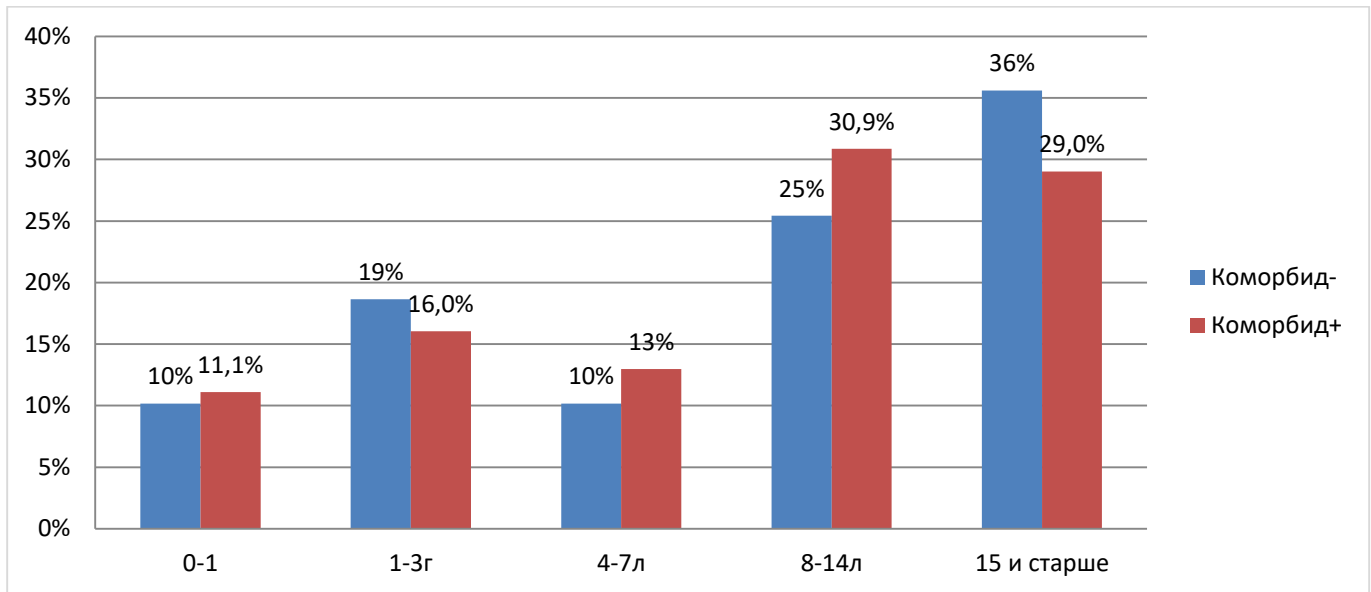


Рисунок 36 – Возраст детей с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ, с коморбидной патологией и без коморбидной патологии, %

Установлено, что у детей с коморбидной патологией достоверно чаще встречалась дыхательная недостаточность на фоне развития двусторонней пневмонии КТ 3-4, ОРДС. Такие осложнения, как сепсис и ПОН, отмечались в нашем исследовании только у больных с коморбидной патологией на фоне иммуносупрессивных состояний (Таблица 22).

У детей с коморбидной патологией в ОРИТ при проведении МСКТ ОГК проявления со стороны легких характеризовались двусторонним поражением с объемом от 50% до 90% на фоне тяжелой дыхательной недостаточности ($p < 0,05$) и ОРДС. Характерными маркерами вирусного поражения были наличие «матового стекла», а также сочетание этих изменений с консолидацией, расположенной в дорсальных зонах билатерально с преимущественно субплевральной локализацией.

Таблица 22 – Показатели тяжести течения COVID-19 у детей с коморбидными заболеваниями, n=221 (p<0,05)

Критерий	Дети без коморбидной патологии, n=59 (26,7%)	Дети с коморбидной патологией, n=162 (73,3%)
ДН 2-3 ст.	15	69
ИВЛ	2	25
Сепсис	0	8
ПОН	2	7
Пневмонии	45	100
КТ 3-4	30	46
ОРДС	0	23
Снижение уровня сознания (qSOFA > 2 балла)	1	2
Нестабильная гемодинамика	10	19
ОПП	2	9

На рисунке 37 представлены особенности поражения легких по данным МСКТ ОГК в периоды подъема заболеваемости, вызванной разными геновариантами SARS-CoV-2.

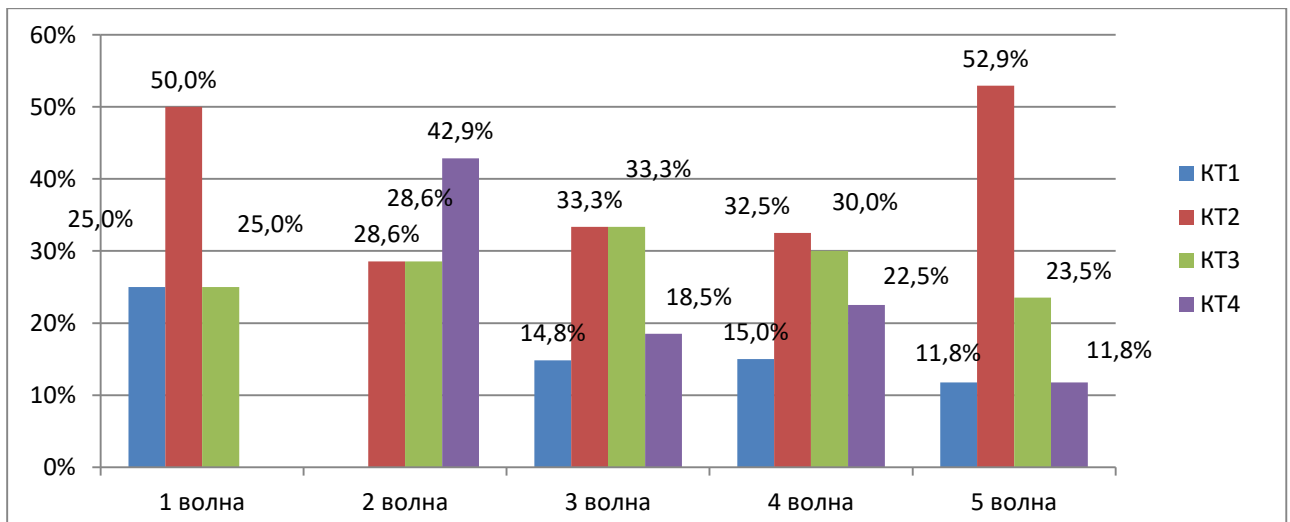


Рисунок 37 – Объем поражения легких по данным МСКТ ОГК в I–V подъёмы заболеваемости COVID-19, %

Установлено, что в I подъём заболеваемости COVID-19 в ОРИТ было госпитализировано 13 детей с коморбидной патологией, из которых у 6 (46%) детей

отмечалось поражение легких объемом КТ–2 с ДН 1-2 ст. на самостоятельном дыхании с дотацией кислорода потоком 2–5 литров в минуту.

Во II подъём заболеваемости COVID-19 в ОРИТ было госпитализировано 16 детей с коморбидной патологией. Двое (20%) детей требовали лечения в ОРИТ, в том числе с острым респираторным дистресс-синдромом, и проведения искусственной вентиляции легких.

В III подъём заболеваемости COVID-19 в ОРИТ было госпитализировано 42 ребенка с коморбидной патологией. В структуре пневмоний у 27 (64,3%) детей с коморбидной патологией в ОРИТ выявлены изменения: КТ–1 – у 4 (14,8%) детей, КТ–2 – у 9 (33,3%) детей, КТ–3 – у 9 (33,3%) детей, КТ–4 – у 5 (18,5%) детей. Наибольшую долю случаев составили пациенты с объемом поражения КТ 3-4 – 14 (51,9%) детей. В ИВЛ нуждались 9 (33,3%) детей, в том числе 5 детей с ОРДС, это самый большой показатель (33,3%) среди всех подъёмов заболеваемости COVID-19.

В IV подъём заболеваемости COVID-19, который был связан с циркуляцией геноварианта Delta, в ОРИТ было госпитализировано 48 детей с коморбидной патологией. Развитие тяжелых форм пневмоний в ОРИТ выявлено у 40 детей с коморбидной патологией, из них КТ–1 – у 6 (15%) детей, КТ–2 – у 13 (32,5%) детей, КТ–3 – у 12 (30%) детей, КТ–4 – у 9 (22,5%) детей. Высокий процент случаев составили пациенты с объемом поражения КТ 3-4 – 21 (52,5%) ребенок. В ИВЛ нуждались 17 (17%) детей, из которых 10 детей – с ОРДС.

Как было показано в подглаве 6.1, начиная с III подъёма заболеваемости, увеличилось число детей, госпитализированных в стационар и соответственно в ОРИТ, с различными коморбидными заболеваниями, в связи с чем была разработана тактика терапии вируснейтрализующими моноклональными антителами к SARS-CoV-2 для профилактики и лечения COVID-19 в группах риска тяжелого течения.

В V подъём заболеваемости COVID-19 в ОРИТ было госпитализировано 43 ребенка с коморбидной патологией. В структуре госпитализированных в ОРИТ у 17 (39,5%) детей вирусные пневмонии составили: КТ–1 – 2 (11,8%) ребенка, КТ–2

– 9 (52,9%) детей, КТ–3 – 4 (23,5%) ребенка, КТ–4 – 2 (11,8%) ребенка. В ИВЛ нуждались 7 (41%) детей.

В структуре вирусных пневмоний у детей, вызванных SARS-CoV-2, у 100 госпитализированных в ОРИТ пациентов с COVID-19 и коморбидной патологией выявлен следующий объем поражения легких: КТ–1 у 13 (13%) детей, КТ–2 – у 35 (35%) детей, КТ–3 – у 28 (28%) детей и КТ–4 – у 19 (19%) детей (Рисунок 38).

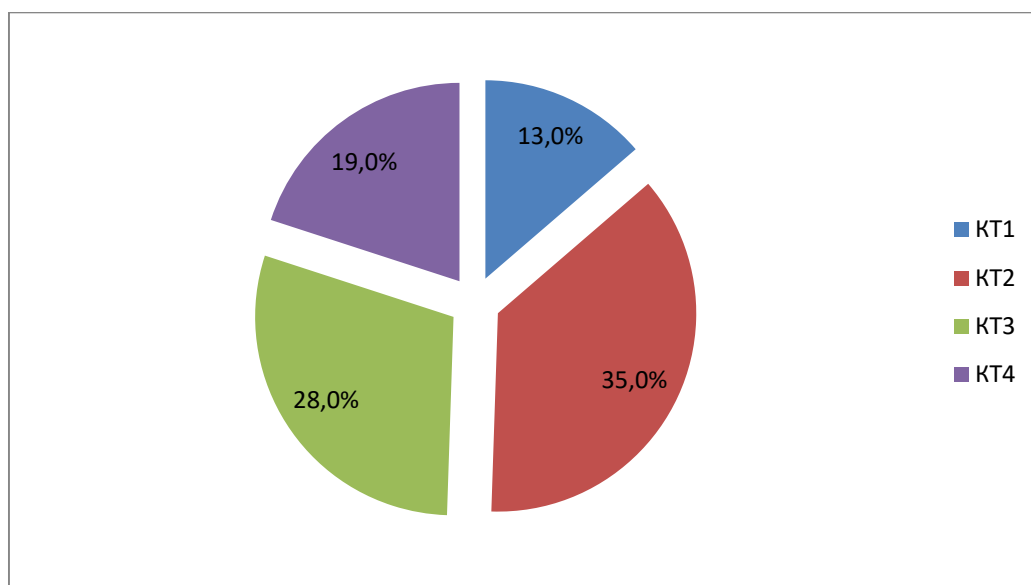


Рисунок 38 – Объем поражения легких по данным МСКТ ОГК у детей с COVID-19 и коморбидной патологией, госпитализированных в ОРИТ, %

Таким образом, в III и IV подъёмы заболеваемости COVID-19 течение пневмоний в 47 (47%) случаях у детей с коморбидной патологией характеризовалось тяжелой ДН 2-3 ст. и значительными выраженными изменениями на МСКТ ОГК с объемом поражения КТ-3-4, что явилось основным показанием для лечения в отделении интенсивной терапии.

Дети с COVID-19 и онкологическими заболеваниями, иммунодефицитными заболеваниями и состояниями, получающие иммуносупрессивную терапию после трансплантации внутренних органов (почка, печень, костный мозг и сердце), госпитализированные в ОРИТ в связи с развитием тяжелых пневмоний КТ–3–4,

полиорганной недостаточностью и септическими осложнениями, требовали большего внимания и междисциплинарного подхода к тактике ведения.

Для подростков 14–17 лет, заболевших новой коронавирусной инфекцией, избыточный вес и ожирение ($ИМТ \geq 30-35$) являются наибольшей опасностью. Чем выше ИМТ, тем больше вероятность риска тяжелого течения COVID-19.

В ходе проводимого исследования наблюдалось повышение уровней острофазных маркеров воспаления у всех пациентов с COVID-19 независимо от наличия коморбидной патологии. Значения уровней СРБ в 60–70 раз превышали нормальный диапазон (0–5,0 мг/л), D-димера – до 20 раз (0–500 мкг/л), ферритина – до 15 раз (7,0–84,0 мкг/л). Вышеуказанные повышенные уровни маркеров воспаления показывают, что все пациенты с COVID-19 испытывали системный воспалительный ответ.

У 6 детей ($3,9 \pm 1,6\%$) развилась генерализованная бактериальная инфекция, что требовало проведения вено-венозной гемодиализации. Среди пациентов с тяжелой и критической формами COVID-19 16 ($10,3 \pm 2,4\%$) детей требовали проведения искусственной вентиляции легких, в то время как 11 ($7,1 \pm 2,1\%$) детей нуждались в кардиотонической поддержке и 7 ($4,5 \pm 1,7\%$) детей – в гемодиализе.

В целом потребность в госпитализации или переводе в ОРИТ возникла у 16% детей, поступивших в стационар с коморбидными заболеваниями. Средний возраст детей составил $9,5 \pm 5,5$ лет. Потребность в переводе в ОРИТ была ожидаемо выше среди детей с коморбидными заболеваниями, увеличиваясь с каждым подъёмом заболеваемости COVID-19. Максимальный уровень отмечался среди детей в возрасте старше 8 лет, особенно у детей школьного и подросткового возраста.

Вместе с тем статистически значимых изменений по данному показателю между отдельными периодами внутри возрастных групп не выявлено.

С течением пандемии COVID-19 все чаще риску развития тяжелого течения COVID-19 подвергались дети с коморбидной патологией, включая детей с онкологическими заболеваниями, после трансплантации органов, ревматологическими заболеваниями, принимающих иммуносупрессивную терапию (ретуксимаб, метотрексат и др.) и с иммунодефицитными

заболеваниями/состояниями. Влияние COVID-19 на утяжеление течения коморбидных заболеваний выявлено у 25% детей, госпитализированных в ОРИТ, преимущественно с иммунопатологией и сахарным диабетом. У всех детей с ослабленной иммунной системой развились генерализованные бактериальные и инвазивные грибковые инфекции, что еще больше усложняло их выздоровление от COVID-19. Сроки госпитализации составляли $45 \pm 7,5$ дней, с последующей реабилитацией, летальные исходы у детей не зафиксированы.

Дети с коморбидной патологией с большей вероятностью нуждаются в интенсивной терапии, так как ранее существовавшие проблемы со здоровьем увеличивают риск развития тяжелых и критических форм новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей. Особое значение среди коморбидных заболеваний имеют неврологические заболевания, ожирение, метаболический синдром, онкологические и иммунодефицитные заболевания.

Таким образом, наше исследование, проведенное с марта 2020 г. по май 2022 г. показало, что доля пациентов с тяжелым и крайне тяжелыми формами COVID-19, у которых имелась коморбидная патология, составила около 5% от числа всех госпитализированных. Самый высокий уровень госпитализации среди детей без коморбидной патологии был замечен в период циркуляции геноварианта Delta.

ГЛАВА 7. ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ ИЗ ГРУПП РИСКА ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19

Применение инновационных методов лечения обеспечивает современные возможности лечения детей с COVID-19 из групп риска тяжелого течения и приводит к благоприятному течению и скорейшему выздоровлению, минимизируя потребность в лекарствах, особенно у детей с иммунодефицитными состояниями.

7.1. Опыт совершенствования терапии COVID-19 у детей групп риска тяжелого течения с применением вируснейтрализующих моноклональных антител к SARS-CoV-2

Это наблюдательное неинтервенционное исследование эффективности и безопасности ВНА у детей групп риска тяжелого течения проведено в соответствии с Клиническим протоколом ДЗМ [10].

Под наблюдением находилось 128 детей со среднетяжелой и тяжелой формами COVID-19 с коморбидной патологией в период с ноября 2021 г. по май 2022 г. Средний возраст пациентов составил $10,7 \pm 4,8$ лет, медианный возраст – 12 лет.

Всем 128 детям проводилась терапия ВНА, из них 39 (30,5%) получили Сотровимаб, в то время как 89 (69,5%) детей – комбинацию Бамланивимаб + Этесевимаб. Важно отметить, что эта терапия начиналась не позднее 7–10 дня с момента появления первых симптомов болезни. Препараты зарегистрированы в РФ. Согласно инструкциям по применению препаратов Сотровимаб 500 мг назначался внутривенно однократно детям в возрасте старше 12 лет весом более 40 кг и комбинация Бамланивимаб 700 мг + Этесевимаб 1400 мг – внутривенно однократно детям с рождения из расчета разовой дозы Бамланивимаба 12 мг/кг и Этесевимаба 24 мг/кг массы тела.

Средний возраст детей, получивших комбинацию Бамланивимаб + Этесевимаб, составил $9 \pm 6; 10; [4-16]$ лет, а детей, получивших Сотровимаб, – $14 \pm 4; 14; [13-16]$ лет.

Распределение детей по возрастным группам: от 0 до 1 года – 4,3%, от 1 года до 3 лет – 12%, от 4 до 7 лет – 13,7%, от 8 до 14 лет – 33,3%, старше 15 лет – 36,8%.

Гендерное распределение в возрастных группах было практически пропорциональным: мальчики – 69 (53,9%) пациентов и девочки – 59 (46,1%) пациентов (Рисунок 39).

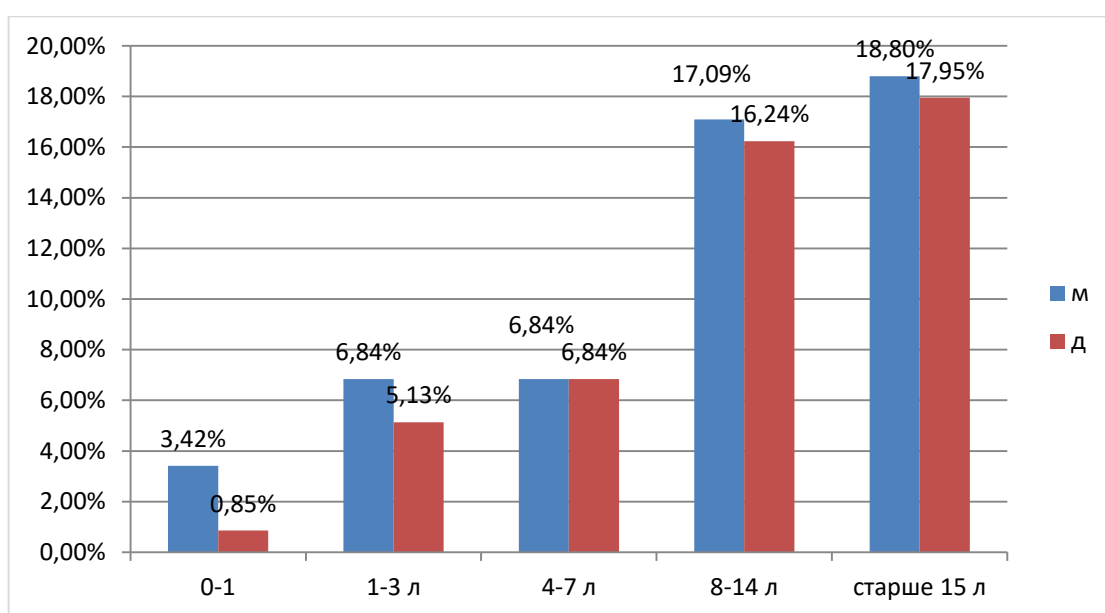


Рисунок 39 – Гендерно-возрастная структура детей с COVID-19 из групп риска, получивших ВНА, % от общего числа

У 86 (67,2%) детей заболевание COVID-19 протекало в среднетяжелой форме и у 42 (32,8%) детей – в тяжелой форме.

У детей, получивших комбинацию Бамланивимаб + Этесевимаб, средний койко-день составил $12,8 \pm 10; 10; [7-15]$ дней, у получивших Сотровимаб, – $12 \pm 9; 10; [7-11,5]$ дней.

Структура коморбидной патологии у детей с COVID-19 из групп риска тяжелого течения, получившие лечение ВНА, представлена в Таблице 23.

Таблица 23 – Структура коморбидной патологии у детей с COVID-19 из групп риска, пролеченных ВНА

Профиль	Диагнозы (n)	Количество пациентов профиля (n=128), абс., %
Гастроэнтерология	Язвенный колит (4) Болезнь Крона (4)	8 (6,2%)
Гематология	Тромбофилия (1) Гемофилия (2) Геморрагический васкулит (1) Хроническая идиопатическая нейтропения (1) Иммунная тромбоцитопеническая пурпура (1) Аутоиммунная гемолитическая анемия (1)	7 (5,5%)
Иммунология	Первичный иммунодефицит (4) Синдром Ди-Джорджи (1) ВИЧ-инфекция (1)	6 (4,7%)
Кардиология	Врожденный порок сердца (5) Дилатационная кардиомиопатия (2)	7 (5,5%)
Оториноларингология	Ларингомалация (1)	1 (0,8%)
Неврология	ДЦП (12) Демиелинизирующие заболевания (1) Невропатия (1) Миастения (2) Эпилепсия (4) Психоз (1)	21 (16,4%)
Нейрохирургия	Кистозная трансформация ГМ (1) ЗЧМТ (2)	3 (2,3%)
Нефрология	Хроническая болезнь почек (7) Быстро прогрессирующий гломерулонефрит (1)	8 (6,2%)
Онкология	Острый лейкоз (12) Лимфома Беркитта (3) Диффузная В-клеточная лимфома (1) Опухоли головного мозга (4) Опухоли брюшной полости (3) Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (1)	24 (18,8%)
Паллиатив	Паллиатив (6)	6 (4,7%)
Пульмонология	Бронхиальная астма (5) Муковисцидоз (3) Синдром Вильмса-Кэмпбелла (1)	9 (7%)
Ревматология	Системная красная волчанка (4) Ювенильный ревматоидный артрит (3)	7 (5,5%)
Трансплантация	Трансплантация почки (1), сердца (1), печени (1), костный мозг (1)	4 (3,1%)
Эндокринология	Ожирение (8) Сахарный диабет (7) Несахарный диабет (1) Диффузный токсический зоб (1)	17 (13,3%)

Как видно из Таблицы 23, наибольшую долю составили пациенты с онкологическими заболеваниями – 24 (18,8%) ребенка.

Заболевания эндокринной системы наблюдались у 17 (13,3%) детей. Они включали: 8 случаев ожирения, обусловленного избыточным поступлением энергетических ресурсов, с ИМТ ≥ 30 , 7 случаев сахарного диабета с показателями уровня гликированного гемоглобина HbA1c $\geq 7\%$ и по 1 случаю несахарного диабета и диффузного токсического зоба.

Доля пульмонологической патологии составила 7% (9 детей) – бронхиальная астма (5 случаев), муковисцидоз (3 случая), синдром Вильмса-Кэмпбелла (1 случай). Гастроэнтерологические патологии отмечены у 8 (6,2%) детей – по 4 случая язвенного колита и болезни Крона.

Ревматологические заболевания отмечены у 7 (5,5%) детей, в том числе: системная красная волчанка (4 ребенка) и ювенильный ревматоидный артрит (3 ребенка). Нефрологические патологии наблюдались у 8 (6,2%) пациентов.

Доля детей с паллиативным статусом составила 4,7%; в основном, это были пациенты, имеющие коммуникации (трахеостома, гастростома, ВПШ, вентиляция под положительным давлением, не связанная с COVID-19 и другими условиями).

Кроме того, у части детей отмечались и другие коморбидные заболевания. Гематологические патологии были зафиксированы у 7 (5,5%) детей, в том числе гемофилия – 2 случая, тромбофилия, геморрагический васкулит, хроническая идиопатическая нейтропения, иммунная тромбоцитопеническая пурпура и аутоиммунная гемолитическая анемия – по 1 случаю.

Иммунодефицитные состояния наблюдались у 6 (4,7%) детей, из них: первичный иммунодефицит – у 4 пациентов, синдром Ди-Джорджи и ВИЧ-инфекция – по 1 случаю.

Доля детей с трансплантированными органами составляла 3,1%, а именно по 1 случаю трансплантации почки, сердца, печени и костного мозга. 1 (0,8%) ребенок с ларингомалацией также получил ВНА.

Клинические формы COVID-19 у детей групп риска были представлены в виде острого ринофарингита у 68 (53,1%) пациентов; вирусной пневмонии,

вызванной SARS-CoV-2, – у 60 (46,9%) пациентов, из них вирусная пневмония с ДН отмечалась у 42 (70%) пациентов и вирусная пневмония без ДН – у 18 (30%) пациентов.

Лечение вируснейтрализующими моноклональными антителами было начато, в среднем, в течение 2–5 дней после появления симптомов и в первый день госпитализации. Эффективность биологической терапии оценивалась, прежде всего, по динамике клинической симптоматики и лабораторных показателей воспаления на фоне лечения.

Клинические симптомы у всех детей групп риска тяжелого течения COVID-19, получивших ВНА, в динамике на фоне терапии представлены на Рисунке 40.

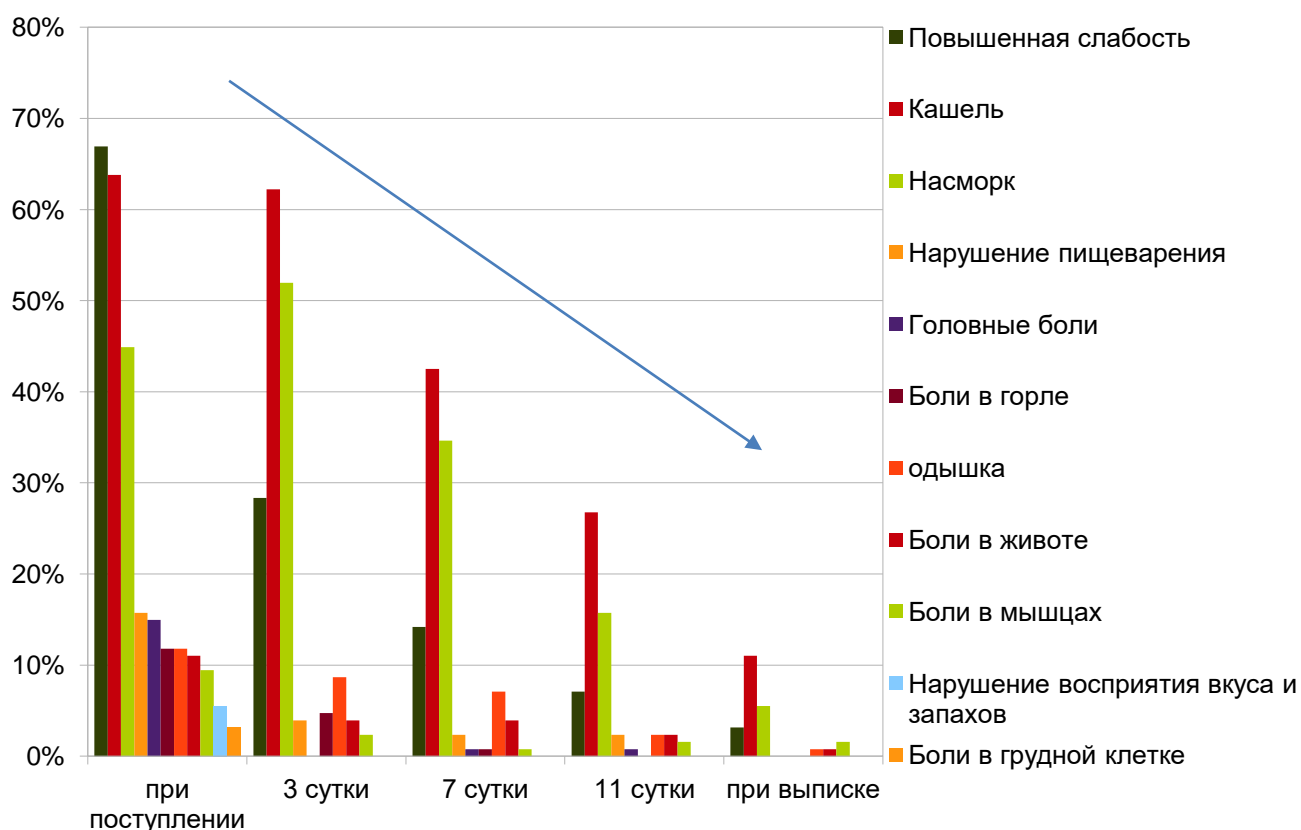


Рисунок 40 – Динамика клинических симптомов у детей, получивших ВНА, %

У 68 детей из группы риска с клинической формой COVID-19 в виде ринофарингита заболевание протекало в среднетяжелой форме (100%). Основными симптомами до начала терапии были: фебрильная лихорадка – у 93,7% детей, субфебрильная лихорадка – у 6,3% детей; 25 детей (36,8%) демонстрировали

симптомы общего интоксикации, включая повышенную слабость; 25 (36,8%) детей беспокоили боли в горле; 7 (10,3%) детей испытывали нарушения восприятия вкусов и запахов; 23 (34%) детей – головные боли, 8 (11,8%) детей – боли в мышцах и у всех детей (100%) был насморк (Таблица 24).

Таблица 24 – Динамика клинической симптоматики у детей, получавших ВНА, с ринофарингитом, вызванным SARS-CoV-2

Клиническая симптоматика	День начала терапии		3 день терапии		7 день терапии		11 день терапии	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Повышение температуры тела	68	100%	2	3%	0	0%	0	0%
Насморк	68	100%	62	91,2%	44	64,7%	0	0%
Боли в горле	25	36,8%	6	8,8%	1	1,5%	0	0%
Нарушение восприятия вкуса и запахов	7	10,3%	4	5,9%	3	4,4%	2	3%
Общая слабость	25	36,8%	13	19,1%	0	0%	0	0%
Головные боли	23	34%	1	1,5%	1	1,5%	0	0%
Боли в мышцах	8	11,8%	1	1,5%	1	1,5%	0	0%

На 3 день после введения ВНА отмечалась положительная динамика: только лихорадка до субфебрильных цифр отмечалась у 2 (3%) детей, явления ринита – у 62 (91,2%) детей, першение и боль в горле и осиплость голоса – у 6 (8,8%) детей, миалгия и головная боль – у 3% детей, также в 2 раза снизились показатели уровня СРБ и в 1,5 раза – уровня D-димера. На 7 день после приема ВНА у всех детей нормализовалась температура тела, остаточные явления насморка наблюдались у 44 (64,7%) детей, дисгевзия – у 3 (4,4%) детей и у одного ребенка сохранялась головная боль, миалгия и боль в горле (1,5%). На 11 день лечения только у 2 пациентов (3%) сохранялось нарушение восприятия вкусов и запахов

Среднетяжелая форма вирусной пневмонии регистрировалась у 18 (30%) детей, тяжелая форма вирусной пневмонии с ДН регистрировалась – у 42 (70%)

детей с COVID-19. Наиболее распространенными симптомами, наблюдаемыми у этой группы детей до начала лечения, были высокая лихорадка – у 51 (85%) ребенка; у всех 60 детей присутствовал кашель; боль в груди испытывали 12 детей (20%) (Таблица 25).

Таблица 25 – Динамика клинических проявлений у детей с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, получивших ВНА

Клинические проявления	День начала терапии		3 день терапии		7 день терапии		11 день терапии	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Повышение температуры тела	60	100%	13	21,7	12	20%	4	6,7%
Одышка	60	100%	11	18,3	9	15%	3	5%
Кашель	60	100%	54	90%	50	83,3%	24	40%
Боли в грудной клетке	12	20%	0	0%	0	0%	0	0%
Общая слабость	60	100%	23	38,3%	18	30%	7	11,7%
Головные боли	26	43,3%	0	0%	0	0%	0	0%
Боли в мышцах	14	23,3%	2	3,3%	1	1,7	0	0%
Нарушение пищеварения	20	33,3	5	8,3%	3	5%	3	5%
Боли в животе	14	23,3%	5	5,3	2	3,3	0	0%

Все пациенты обеих групп получали противовирусную терапию, пациенты с вирусной пневмонией и ОРВИ с показателем уровня D-димера ≥ 500 нг/мл получали антикоагуляционную терапию. Больные с признаками системного воспаления (СРБ ≥ 20 мг/мл, ферритин ≥ 400 мкг/л, лейкопения/лимфопения) получали ГКС. При присоединении бактериальной инфекции получили antimicrobные препараты.

В соответствии с протоколом лечения детей с COVID-19 для исключения пневмонии всем детям была проведена лучевая диагностика. Изменения на

рентгенографии или МСКТ ОГК, характерные для вирусной пневмонии, были выявлены у 60 детей из 128 обследованных. Физикальные изменения в легких у детей с вирусной пневмонией без ДН, вызванной SARS-CoV-2, имели скудные данные у 10 (55,5%) детей – при аускультации легких выслушивались сухие хрипы на фоне ослабленного дыхания; отсутствие хрипов при аускультации легких наблюдалось у 8 (44,5%) детей при наличии катаральных симптомов и сухого кашля. Вирусная пневмония с ДН, вызванная SARS-CoV-2, у 42 (70%) детей характеризовалась тяжелым течением за счет развития дыхательной недостаточности и прогрессирования коморбидной патологии: ДН 1–2 ст. – у 19 (31,7%) детей и ДН 2–3 ст. – у 23 (38,3%) детей. Результаты МСКТ ОГК распределились таким образом: диагностирован объем поражения легких КТ–1 у 37 (61,6%) детей, КТ–2 – у 17 (28,4%) детей, КТ–3 – у 6 (10%) детей.

Динамика регресса клинических симптомов в группе детей из групп риска с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, после введения ВНА: на 3 день после приема ВНА отмечалась фебрильная температура тела у 8 (13,4%) детей и субфебрильная температура тела у 5 (8,3%) детей, общая слабость фиксировалась у 23 (38,3%) детей, миалгия – у 2 (3,3%) пациентов, сухой кашель – у 54 (90%) детей, головная боль и жалобы на боль в грудной клетке у всех детей были купированы, физикальные изменения в легких наблюдались у 86% детей, дыхательная недостаточность сохранялась у 11 (18,3%) пациентов (ДН 1 ст. – у 7 (11,6%) детей и ДН 2 ст. – у 4 (6,7%) детей). На 7 день после приема ВНА отмечалась фебрильная лихорадка у 4 (6,7%) детей и субфебрильная лихорадка – у 8 (13,3%) детей, сухой кашель фиксировался – у 50 (83,3%) пациентов, общая слабость наблюдалась у 18 (30%) детей, миалгия – у 1 (1,7%) ребенка, физикальные изменения оставались в легких у 62% пациентов, дыхательная недостаточность 1 степени сохранялась у 9 (15%) детей. На 11 день лечения только у 4 (6,7%) детей фиксировалась субфебрильная лихорадка, слабость наблюдалась – у 7 (11,7%) детей, скудный сухой кашель присутствовал у 24 (40%) детей. Дыхательная недостаточность 1 степени сохранялась у 3 (5%) пациентов и полностью регрессировала на 12-13 день после применения ВНА, у детей с объемом

поражения легких КТ–3 до начала терапии на 11 день после приема ВНА объем поражения легких стал менее 20%.

Клинические наблюдения показывают положительную динамику у детей с COVID-19 при лечении ВНА. Катаральные явления обычно купировались, а температура тела нормализовалась в течение 2-4 дней после начала лечения ВНА. Кроме того, отмечалось купирование дыхательной недостаточности и улучшение рентгенологической картины легких, что свидетельствовало о восстановлении легочной ткани. В динамике оценивались лабораторные исследования крови, и наблюдалось отсутствие ухудшения показателей в клиническом и биохимическом анализах крови за исключением D-димера и ферритина. Как видно из Таблицы 26, к 7–11 дню после введения ВНА эти показатели нарастают в 1,5–2 раза за счет сохраняющихся изменений в свертывающей системе крови (D-димер) и за счет особенностей обмена железа у детей с коморбидной патологией (ферритин). Лейкопения была у 24% пациентов, тромбоцитопения – у 22%, моноцитоз – у 15% пациентов. Изначально были повышены уровни СРБ, лактатдегидрогеназы и D-димера во всех случаях.

Учитывая отсутствие различий в лабораторных показателях периферической крови до назначения ВНА у больных с ринофарингитом и вирусной пневмонией, динамика лабораторных показателей на фоне лечения ВНА рассмотрена нами в группе детей с коморбидной патологией в целом.

Отмечалась положительная динамика лабораторных показателей у детей из групп риска со среднетяжелой и тяжелой формами COVID-19, получивших ВНА (Таблица 27). Это исследование показало, что у детей с вирусной пневмонией перед началом терапии были более высокие показатели гемоглобина, эритроцитов и нейтрофилов, и сохранялся повышенный уровень гемоглобина до 1 недели после терапии ВНА. У детей с пневмонией повышенные уровни показателей биохимического анализа крови сохранялись на 3-й и 7-й дни после введения ВНА и начали снижаться к 11-12 дню лечения.

Таблица 26 – Динамика лабораторных показателей пациентов с клиническими формами COVID-19 – ОРВИ (n=68) и вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 (n=60), получивших терапию ВНА

Исследование	Показатель	при поступлении, абс±m [nmin, nmax]		3 день терапии, абс±m [nmin, nmax]		7 день терапии, абс±m [nmin, nmax]		11 день терапии, абс±m [nmin, nmax]		Референсные значения
		ОРВИ	пневмония	ОРВИ	пневмония	ОРВИ	пневмония	ОРВИ	пневмония	
ИФА крови SARS-CoV-2	IgM	0,15±0,05; 0,15; [0,12; 0,17]	0,97±0,15; 0,38; [0,15; 0,7]			1,07±0,73; 0,97; [0,58;1,45]	4,9±4,28; 4,15; [1,53;7,16]	0,16±4,68; 4,36; [2,18;7,12]	5,82±4,58; 4,57; [2,89;8,16]	0–2
	IgG	0,68±0,7; 0,31; [0,27; 0,83]	86,3±36,5; 1,4; [0,53; 7,2]			65,41±43,78 ; 62,5; [27,9; 100,02]	304,81±298 ,5; 157,9; [68,95; 465,7]	286,7±26,6; 176,9; [142,3; 317]	211,51±150 ,7; 164,9; [133,4; 268,5]	0–10
Клинический анализ крови	Лейкоциты	7,6±6,5; 5,7; [3,8; 8]	6,85±4,1; 5,9; [3,9; 8,5]	8,4±7,2; 5,65; [4,3; 10,1]	8,03±5,4; 6,55; [5,05; 9,02]	8,8±7,5; 7; [4,5;9,65]	9,64±6,25; 8,4; [5,1;11,2]	11,58±8,8; 8,4; [6,5;11,8]	9,41±5,09; 8,0; [6,25; 11,15]	4–9×10 ⁹ /л
	Лимфоциты	29,9±23,7; 26; [10,65; 45,85]	27,7±19,9; 24,4; [12,6; 40,6]	34,8±24,4; 38; [11,3; 51,4]	31,6±25; 22,35; [11,62; 53,55]	38,7±28,62; 38; [18,4;49,7]	25,5±19,14; 33,7; [12,3;44,9]	36,85±27,14 ; 40,6; [17,3;51,7]	29,86±20,1 7; 31; [12,05; 41,05]	37–60%
	Нейтрофилы	46,7±28; 52,5; [21; 69] *	56,5±26; 60; [42,9; 78,5] *	39,2±26,7; 41,25; [18,8; 58,3]	27,3±1,1; 56,1; [32,6; 75,3]	44,5±24,7; 48; [27,27; 59,82]	52,61±24,7; 51; [42,8;71]	42,03±27,9; 42; [22,7;53,7]	48,74±25; 52,9; [33,05; 66,3]	20–54%
	Моноциты	10,6±10; 8; [1,8;14]	7,35±6,5; 6,2; [1,5; 10,15]	7,75±7,1; 6; [1,22; 11,65]	8,2±6,3; 7,4; [1,87;13,07]	9,04±6,84; 9,2; [3,2;12,5]	7,37±5,8; 4,8; [2,9;10,9]	5,59±5,05; 4,4; [1,35;9,7]	7,66±6,99; 6,0; [2,2;11,75]	4–11%
	Тромбоциты	249,7±157; 228,5; [148;293]	200±95,5; 186; [137;234,5]	267,67±164, 5; 244; [151,75; 331]	212,9±112,5 ; 211,5; [136,75; 269]	296±168,2; 253,5; [170,25; 366,25]	273,1±155, 3; 248; [164;326]	283,68±188, 5; 236; [172;752]	303,07±194 ,45; 275; [164;372]	150– 450×10 ⁹ /л

Продолжение таблицы 26

Исследование	Показатель	при поступлении, абс±m [nmin, nmax]		3 день терапии, абс±m [nmin, nmax]		7 день терапии, абс±m [nmin, nmax]		11 день терапии, абс±m [nmin, nmax]		Референсные значения
		ОРВИ	пневмония	ОРВИ	пневмония	ОРВИ	пневмония	ОРВИ	пневмония	
Клинический анализ крови	Эритроциты	4,3±0,7; 4,3; [4;4,8]*	5,9±1,3; 4,7; [4,1;5,1]*	4,28±0,72; 4,36; [3,96;4,67]	6,32±0,11; 4,75; [3,68;5,5]	5,98±0,12; 4,38; [3,84;4,65]	4,56±1,0; 4,54; [3,9;5]	5,94±0,16; 4,31; [3,78;4,62]	4,54±0,77; 4,56; [4;5,14]	4–5×10 ¹² /л
	Гемоглобин	114±21; 116; [101;128] *	126±28; 129; [110;147] *	114,23±20,0 ; 112; [101;127,25]	123,1±38; 118,5; [99,25;148, 75]	113±20; 110; [96,3;128,7] *	125,4±26,5; 123; * [107;137] *	111,94±16,3 7; 113; [98;121]	124,74±23,5 ; 123,4 [107,5;136, 5]	120–140 г/л
	СОЭ	11,56±13,75; 6,5; [5;11]	9,2±8,7; 5,5; [4;12,75]	10,01±8,7; 7; [4;12]	12,4±10,3; 7; [5;16]	16,78±14,1; 13; [7;23,5]	14,26±10,63 ; 10,5; [5;18]	12,11±8,4; 6,0; [5,0;12,0]	11,13±8,18; 10,0; [5,25;15,75]	2–10 мм/ч
Биохими- ческий анализ крови	Общий белок	66,7±9,5; 67; [61,6;72,8]	66,3±8,1; 67,3; [62,7;71,8]	65,9±9,45; 69,2; [61,2;72]	65,4±9,2; 65,1; [60,35;72,4]	64,45±9,0; 64; [58,5;70,3]	65,72±6,5; 65,5; [62,5;70,2]	59,35±9,86; 62,25; [52,85;66,1 5]	64,16±8,19; 64,9; [60,65;69,4]	64–83 г/л
	Альбумин	42,5±7,2; 44,8; 44,8; [39,9;46,7]	42,4;4,7; 43; [40,5;45,6]	41,5±5,71; 42,9; [38,35;45,6 5]	40,63±5,4; 41; [37,1;45]	39,8±5,17; 40; [36,35;43,8]	40,7±4,2; 41,6; [37,65;43,9]	38,25±4,6; 38,65; [36,27;41,7]	40,98±4,75; 40,25; [37,4;44,17]	33–50 г/л
	АСТ	44,7±40,5; 31,5; [23,3;49,2]	49,2±54,7; 34,2; [24,5;56,2]	34,3±22,1; 29,75; [22,8;38,75]	46±12,8; 31,9; [23,7;53,3]	49,7±66,9; 30,4; [21,8;42,2]	46,3±43,6; 35,1; [29,4;54,7]	56,57±48,4; 41,35; [23,25;64,0 2]	63,19±59,34 ; 42,25; [30,8;69,77]	10–40 Ед/л
	АЛТ	33,3±58; 20; [13,6;30] *	51±64,7; 26; [19,5;52] *	25±18,5; 18,7; [12,7;31] *	57±8,9; 28; [19;41] *	34,9±39,7; 21,9; [16,7;34,6] *	60±74,2; 29,8; [21,5;62,5] *	38,3±27,26; 28,1; [20,35;51,6 2]	80,07±19,03 ; 47,2; [24,5;112,1]	10–40 Ед/л

Продолжение таблицы 26

Исследование	Показатель	при поступлении, абс±m [nmin, nmax]		3 день терапии, абс±m [nmin, nmax]		7 день терапии, абс±m [nmin, nmax]		11 день терапии, абс±m [nmin, nmax]		Референсные значения
		ОРВИ	пневмония	ОРВИ	пневмония	ОРВИ	пневмония	ОРВИ	пневмония	
Биохимический анализ крови	ЛДГ	728,25±427,95; 652,7; [464,8;803,85]	777,51±529,37; 629,8; [485;939,77]			713,5±380,27; 651,65; [413,3;880,1]	680,8±476,7; 582,7; [430,2;735,6]	623,2±489,8; 453,6; [387,8;697,75]	725,6±345,544,3; [387;701]	0–500 Ед/л
	Креатинин	53,8±38,2; 46,4; [34,4;59,2]	72,5±76; 54,4; [37,6;77,4]	56,7±8,0; 44,5; [32;57] *	77,5±8,1; 56; [37,8;81,5] *	71,26±32,5; 39; [30,6;54,8]	67,15±43,65; 43,95; 33,5;69]	107,45±240,35; 36,45; [24,27;55,85]	86,46±54,83; 59,0; [23,72;78,7]	54–97 мкмоль/л
	Мочевина	4,8±2,7; 4,2; [3;5,2]	5,47±3,9; 4,4; [3,4;5,5]	4,5±4,0; 3,7; [2,7;4,7] *	7,1±6,9; 5; [3,8;6,5] *	6,8±6,6; 4,2; [3,17;5,75]	7,65±2,3; 5,1; [3,77;7,8]	8,64±1,32; 3,7; [3,3;7,15]	12,93±2,55; 5,5; [3,55;8,7]	2,39–6,39 ммоль/л
	Ферритин	294±75,6; 120,5; [45;274]	423±263,2; 125; [38;281]	256,10±227,3; 99; [50;194,5]	263,32±257,28; 150; [71,75;375,75]	311,47±66,08; 116; [50,5;243,5]	505,07±121,5; 127; [51,25;333,75]	1183±213,7; 211,5; [70,75;972]	360,94±336; 252,5; [94,4;405,25]	10–150 нг/мл
	СРБ	33,4±20,3; 13,4; [7,76;28,4]	33,83±25,8; 14,9; [9,3;24,6]	18,4±12,13; 9,11; [3,67;17,3]	32,16±5,9; 10,7; [4,55;20,3]	25,5±46,1; 10,54; [4,93;15,8]	17,31±27,2; 8,5; [4,32;14,75]	25,15±24,72; 14,62; [9,22;34,42]	25,5±4,22; 10,6; [3,52;23,58]	0–5,0 мг/л
Коагулограмма	Фибриноген	3,2±2; 2,7; [2,2;3,3]	3,2±1,24; 3,0; [2,44;3,86]	2,97±2,0; 2,68; [2,04;3,63]	3,2±1,3; 2,77; [2,36;3,78]	3,38±2,5; 3,02; [1,78;3,73]	2,84±1,14; 2,6; [2,07;3,620]	3,19±2,01; 2,5; [2,07;3,31]	3,11±1,29; 2,91; [2,19;3,49]	1,8–3,5 г/л
	D-димер	1524±1223; 777,2; [310;1665]	1173±1432; 797; [465,5;1409]	1743,13±258,7; 572; [300;2650]	1761,7±273,4; 745; [408;1182]	1884,4±251,4; 796; [340,5;2187,5]	971,35;878,95; 703; [441;1227]	3363,27±383,75; 1684; [659,5;5553,0]	1878,88±311,7; 701; [375;1396]	0–500 нг/мл

* p<0,05

Мочевина и креатинин у детей с ХПН 5 ст. также были выше в группе детей с клинической формой вирусной пневмонии по сравнению с группой детей с клинической формой ОРВИ на 3 день после применения ВНА ($p<0,05$), и к 7 дню лечения этот показатель стал постепенно восстанавливаться до нормальных значений.

Была зафиксирована также достоверно значимая разница лабораторных показателей в группах со среднетяжелой ($n=86$) и тяжелой ($n=42$) формами COVID-19 у детей с коморбидной патологией, получивших терапию ВНА.

Клинический анализ образцов крови от группы детей с тяжелым течением COVID-19, собранных через 7 дней после введения ВНА, выявил статистически значимые изменения, включая лейкопению, анемию и нейтрофилез ($p<0,05$). Биохимический анализ образцов крови из той же группы также показал значительное повышение показателей маркеров острого воспаления. Эти маркеры демонстрировали заметное снижение в последующие дни после введения ВНА ($p<0,05$).

Таблица 27 – Динамика лабораторных показателей пациентов, получивших терапию ВНА, в зависимости от формы тяжести: среднетяжелая (n=86), тяжелая (n=42), $M \pm \Sigma$; (50%); [Q1-Q3]

Исследование	Показатель	при поступлении, абс±m [nmin, nmax]		3 день терапии, абс±m [nmin, nmax]		7 день терапии, абс±m [nmin, nmax]		11 день терапии, абс±m [nmin, nmax]		Референсные значения
		средне-тяжелая	тяжелая	средне-тяжелая	тяжелая	средне-тяжелая	тяжелая	средне-тяжелая	тяжелая	
ИФА крови SARS-CoV-2	IgM	0,84±0,5; 0,51; [0,14;0,51]	0,34±0,31; 0,18; [0,16;0,44]			3,9±2,9; 2,9; [1,07;4,5]	6,5±6,04; 7,12; [3,6;9,6]	4,69±4,65; 3,74; [2,4;4,67]	6,2±5,5; 7,12; [3,6;9,2]	0–2
	IgG	75,6±34,2; 1,2; [0,5;4] *	0,32±0,19; 0,23; [0,21;0,38] *			305±277,18 ; 136,8; [54,76;457]	130,15±113, 22; 109,45; [69,07;180, 87]	353±303; 235; [144;465,7]	152±113,7; 176,9; [102,8;214, 6]	0–10
Клинический анализ крови	Лейкоциты	6,58±4,36; 5,5; [4;7,7]	8,18±7,25; 6,4; [3,4;10,7]	7,11±4,3; 5,6; [4,4;8,7]	9,45±8,47; 6,6; [4,7;10,7]	8,55±4,5; 7,35; [5,12;10,85]	10,85±9,9; 8; [4,5;15,25]	9,4±4,8; 8,15; [6,45;10,87]	11,72±8,9; 8,55; [7,15;12,3]	4–9×10 ⁹ /л
	Лимфоциты	29,67±19,8; 27,8; [16,2;44,8]	26,54±24,94 ; 17,5; [8,6;38,4]	38,02±23,6; 41,5; [18,2;54,2]	27,5±25,5; 7,2; [1,8;47]	37,8±20; 40; [26;49] *	29,3±3,2; 21,4; [4,7;37,3] *	37,12±19,9; 38,95; [25,8;46,7]	28,09±27,2; 18,8; [7,45;42,4]	37–60%
	Нейтрофилы	52,52±25,6; 54,8; [37,5;73,1]	49,8±31,6; 60; [18,2;75,3]	41,97±24,3; 41,3; [27,3;56,5]	48,5±32,4; 59,8; [17,7;75,5]	45±21; 48; [37;58] *	54±30; 57; [35;78] *	46,15±23,3; 46,15; [32,2;57,1]	48,2±30,5; 51,15; [20,07;71,9]	20–54%
	Моноциты	10,4±9,57; 7,9; [1,6;14,4]	6,73±5,57; 5,7; [1,1;10,97]	8,48±7,65; 7,2; [1,8;13]	6,83±5,4; 6,5; [2,3;11,05]	8,57±6,38; 9,1; [3,27;13,57]	7,64±5,9; 6,9; [2,2;11,0]	7,51±6,7; 6,2; [2,1;11,32]	6,2±5,89; 4,35; [1,52;10,2]	4–11%
	Тромбоциты	213±103,6; 189; [146;347]	256,3±183,7 ; 215; [146;347]	241,7±115,2 8; 223; [162;308]	252,9±190,8 ; 203; [123,5;306]	309±145; 283; [212;397] *	252±187; 177; [136;304] *	320±118; 294; [247;368] *	256±250; 173; [109;263] *	150–450×10 ⁹ /л

Продолжение таблицы 27

Исследование	Показатель	при поступлении, абс±m [nmin, nmax)		3 день терапии, абс±m [nmin, nmax)		7 день терапии, абс±m [nmin, nmax)		11 день терапии, абс±m [nmin, nmax)		Референсные значения
		средне- тяжелая	тяжелая	средне- тяжелая	тяжелая	средне- тяжелая	тяжелая	средне- тяжелая	тяжелая	
Клинический анализ крови	Эритроциты	5,6±0,8; 4,8; [4,2;5,1] *	4±0,9; 4,2; [3,5;4,7] *	5,85±0,89; 4,67; [3,9;5,28] *	4,09±0,75; 4,13; [3,48;4,59] *	4,71±0,71; 4,64; [4,31;4,92] *	6,56±0,14; 3,84; [3,46;4,37] *	4,73±0,54; 4,72; [4,34;5,05] *	5,9±0,16; 4; [3,5;4,39] *	4–5×10 ¹² /л
	Гемоглобин	127,5±21; 127; [114;139] *	107±29,6; 105; [94;126] *	123±32; 124; [106;140] *	110±21; 104; [94;122] *	127±23; 128; [115;137] *	106±19; 100; [94;117] *	131±20; 131; [120;138] *	105±11,2; 103; [96;115] *	120–140 г/л
	СОЭ	7,4±5,7; 5; [4;9,5] *	16,4±1,7; 9; [5,5;16,5] *	10,97±11,64 ; 6,5; [5;14]	11,3±10,08; 8,5; [3,75;14,5]	11,7±9,6; 9; [5;14,5] *	21,8±15,3; 17,5; [13,2;25] *	8,2±7,1; 5; [5;10] *	14,7±13,9; 11; [7,5;14,7] *	2–10 мм/ч
Биохими- ческий анализ крови	Общий белок	69,3±7; 69; [65;73,4] *	61±9,5; 61,2; [55;68,3] *	68±7,2; 69; [63;72] *	59±10; 60; [54;64] *	68±7,2; 68; [63,5;71,8] *	60±6,4; 62,5; [54,5;64,6] *	63,9±7,05; 64,9; [63,4;67,9]	59,9±10,14; 60,85; [53;68,87]	64–83 г/л
	Альбумин	44±6; 45; [42;47] *	39,7±5; 40; [35,3;43,6] *	43±4,8; 43; [40;46] *	37±5; 37; [33;40] *	42,3±4,3; 42; [41;45,5] *	37,7±3,8; 37,5; [35,3;40,7] *	41,01±4,6; 40,05; [38,3;44,7]	38,56±4,8; 38,4; [36,3;41,15]	33–50 г/л
	АСТ	40,8±29,7; 31,2; [23,35;51,5]	41,8±30,8; 34,1; [24,45;49,1 5]	35,92±21,88 ; 30; [22,9;42,2]	40,1±29,7; 30,1; [24;52,5]	38,9±4,1; 31,5; [22;42,1]	51,2±43,8; 34,35; [30,45;54,7]	52,9±46,03; 33,8; [20,7;47,2]	68,7±47,4; 54; [33,45;91,7 5]	10–40 Ед/л
	АЛТ	34,9±4,5; 21,95; [16,4;34,9]	35±31; 21,8; [13,2;44,4]	33,43±4,3; 23; [14,6;33,6]	44,67±7,84 21,9; [12,45;40,7 5]	39,55±4,5± 24,5; [16,9;37,2]	56,7±7,8; 29,6; [21;56,7]	38,65±31,51 ; 26,7; [21,5;46]	80,9±96,12; 48,4; [24,15;85,2]	10–40 Ед/л
	ЛДГ	549±252; 500; [382;642] *	847±437; 728; [637;934] *	509±236; 509; [365;585] *	856±443; 735; [580;1065] *			537,7±308,7 ; 446; [373,75;617 ,2] *	767,1±574,8 ; 625,4; [424,4;802, 85] *	0–500 Ед/л

Продолжение таблицы 27

Исследование	Показатель	при поступлении, абс±m [nmin, nmax]		3 день терапии, абс±m [nmin, nmax]		7 день терапии, абс±m [nmin, nmax]		11 день терапии, абс±m [nmin, nmax]		Референсные значения
		средне- тяжелая	тяжелая	средне- тяжелая	тяжелая	средне- тяжелая	тяжелая	средне- тяжелая	тяжелая	
Биохими- ческий анализ крови	Креатинин	62,43±61,0; 51,15; [39,37;64,8 7]	61,44±55,05 ; 43,3; [25,8;77,1]	62,21±6,46; 49,4; [35,8;65,6]	75,75±11,6; 39; [28,2;70,4]	64,16±6,7; 45,2; [33,8;68,7]	79,5±15,3; 35; [27,3;53]	91±9,6; 74; [46,5;86,6] *	89±21,6; 30,7; [18,2;50,8]*	54–97 мкмоль/л
	Мочевина	4,62±2,7; 4,2; [3,15;5,04]	5,7±3,9; 4,4; [3,2;6,87]	5,08±5; 4,1; [3,4;5,3]	6,84±5,9; 4,2; [3,1;5,7]	6,29±8,4; 4,5; [3,4;5,9]	7,7±8,14; 4,95; [3,07;7,9]	7,5±0,84 5,2; [3,2;6,5]	14,62±2,9; 5,4; [3,47;8,35]	2,39–6,39 ммоль/л
	Ферритин	150±18,1; 100; [41,3;150] *	477±97,6; 245; [49;430] *	150±153; 95; [48;158] *	993±487; 214; [113;420] *	312,7±111,6 ; 67,5; [40,25;139, 2] *	567,8±80,5; 266; [173;507,2] *	138±14,3; 66; [43,5;199,5] *	1071±180,8 ; 348; [195;966] *	10–150 нг/мл
	СРБ	20,15±2,7; 11,6; [6;21] *	51±6,9; 17,5; [11,7;56,4] *	22,3±12,5; 8; [3;14,2] *	47,8±5,2; 20; [10,3;80] *	10,67±9,75; 7,52; [3,8;12,7] *	52,15±34,3; 10,5; [8,5;30,5] *	13,08±11,44 ; 4,96; [3,45;13,78]	27,1±26,8; 14,62; [10,5;37,3]	0–5,0 мг/л
Коагулограмма	Фибриноген	3±1,3; 2,71; [2,29;3,45]	3,63±2,32; 2,84; [2,46;4,52]	2,8±0,86; 2,69; [2,11;3,3]	3,62±2,7; 2,94; [2,27;4,22]	2,7±1,15; 2,5; [1,9;3,6]	3,4±2,48; 3,1; [1,8;3,6]	2,53±0,73; 2,34; [2,1;2,96]	3,58±1,9; 2,9; [2,23;5]	1,8–3,5г/л
	D-димер	1020±130; 613; [368;1180] *	2168±286; 1220; [644;2139] *	817±118; 405; [251;706] *	3459±388; 1603; [787;5666] *	1436±252; 506; [298;894] *	2445±2868; 1066; [607;3476] *	806,7±415,2 ; 525; [359,5;903] *	1869,5±233, 9; 1152; [573,25;145 0,25] *	0–500 нг/мл

*p<0,05

В течение периода наблюдения анализ биохимических маркеров крови и коагулограммы выявил значительное снижение уровня воспалительных маркеров острой фазы воспаления (СРБ, ферритина, ЛДГ, D-димера) в ходе лечения. Этот результат предполагает снижение системного воспаления, потенциально связанное с эффективностью вируснейтрализующей активности ВНА.

Одним из важных показателей эффективности ВНА является время, необходимое для нейтрализации вируса. По результатам ПЦР-диагностики назофарингеального мазка в динамике средняя продолжительность выделения вируса составила $7,14 \pm 3,7$ дней, медианный показатель – 7 дней. При этом 7,7% детей имели отрицательный результат ПЦР-диагностики на 3 сутки после введения ВНА, 48,7% детей – на 7 день наблюдения и 81,2% детей – на 11 день. Однако у 18,8% (10) детей положительные результаты ПЦР-диагностики сохранялись до 32 дня (Рисунок 41), в том числе у 3 детей с неврологическими заболеваниями (у 2 пациентов с ДЦП до 12 дня после терапии, у 1 ребенка с паллиативным статусом – до 20 дня после терапии ВНА) и у 7 пациентов с онкологией, из которых у 2 детей была лимфома Беркитта. В этом исследовании с участием детей с лимфомой Беркитта инновационная терапия ВНА продемонстрировала стойкость вируса SARS-CoV-2 в течение 32 дней после начала лечения. Необходимы дальнейшие исследования для изучения оптимальной дозировки и времени введения ВНА в этой популяции с учетом потенциальных факторов, таких как вирусная нагрузка и мутация вируса.

Исследование показало, что средняя продолжительность вирусывыделения в мазках с носоглотками детей из групп риска, которые получили комбинацию Бамланивимаб+Этесевимаб, составила $8,5 \pm 3,8$ дня, что на 1,5 дня больше по сравнению с группой, получившей Сотровимаб ($7 \pm 2,6$ дней) ($p < 0,05$).

Результаты сравнительного анализа сроков вирусывыделения на фоне применения препаратов показали, что средняя длительность вирусывыделения в назофарингеальных мазках методом ПЦР на фоне терапии комбинацией Бамланивимаб + Этесевимаб в 2021 г. составила $6 \pm 2,6$ дней, а в 2022 г. увеличилась до $11 \pm 5,1$ дней. При применении Сотровимаба в 2021 г. средний срок

вирусовыделения составил $8 \pm 2,5$ дней, а в 2022 г. он снизился до $6 \pm 2,8$ дней (Рисунок 42).

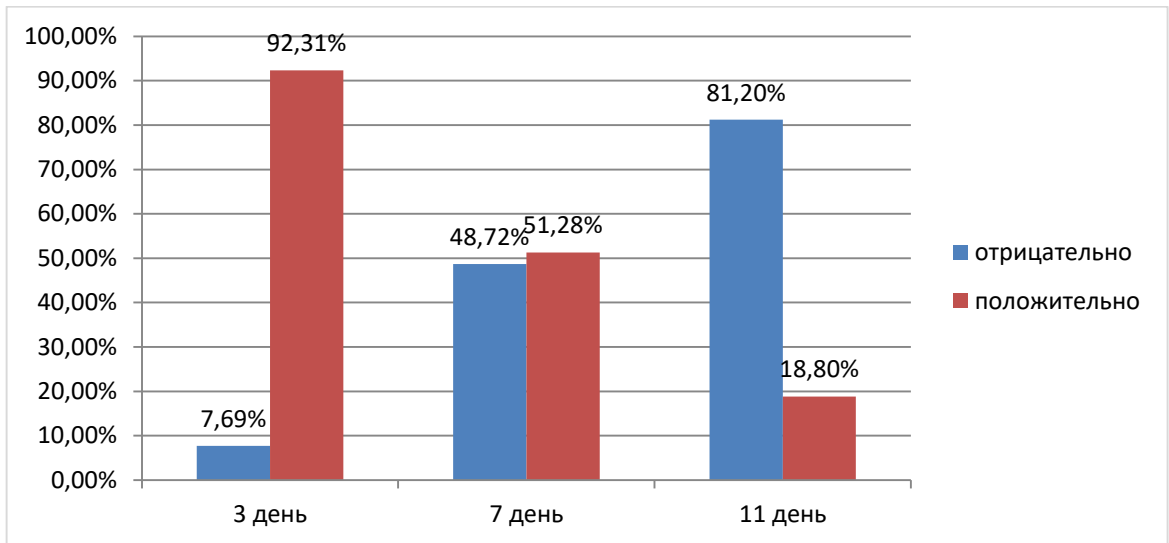


Рисунок 41 – Динамика выделения РНК SARS-CoV-2 после введения ВНА, %

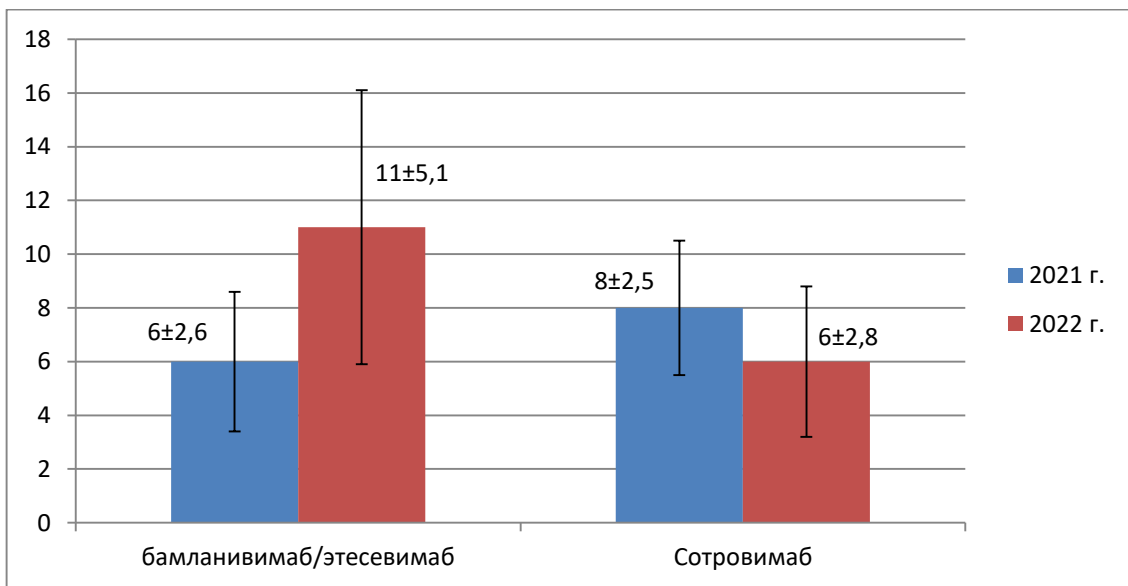


Рисунок 42 – Сравнительная динамика выделения РНК SARS-CoV-2 после введения ВНА в 2021-2022 гг., дни

Таблица 28 – Динамика лабораторных показателей пациентов, получавших терапию (ВНА): комбинация Бамланивимаб + Этесевимаб (n=89) и Сотровимаб (n=39)

Исследование	Показатель	при поступлении, абс±m [nmin, nmax]		3 день терапии, абс±m [nmin, nmax]		7 день терапии, абс±m [nmin, nmax]		11 день терапии, абс±m [nmin, nmax]		Референсные значения
		Бамлани- вимаб + Этесеви- маб	Сотрови- маб	Бамлани- вимаб + Этесеви- маб	Сотрови- маб	Бамлани- вимаб + Этесеви- маб	Сотрови- маб	Бамлани- вимаб + Этесеви- маб	Сотрови- маб	
ИФА крови SARS-CoV-2	IgM	1,20±1,7; 0,18; [0,14;0,63]	0,32±0,22; 0,24; [0,15;0,51]	–	–	5,2±4,5; 3,9; [1,2;8]	2±1,9; 1,9; [0,45;3,18]	5,3±4,9; 3,9; [1,68;8,16]	4,36±1,2; 2,8; [1,5;6,15]	0–2
	IgG	5±1,4; 0,55; [0,27;2,6]	3±1,1; 0,6; [0,3;4]	–	–	271,3±249; 133; [32,7;350]	353±276; 131; [85;312,5]	304,8±278, 5; 214,6; [141,32;366 ,65]	142,32±266 ; 176,9; [142,3;317]	0–10
Клинический анализ крови	Лейкоциты	7,7±5,9; 6; [4,2;8,5]	119±4; 5,6; [3,7;7,8]	8,5±6,7; 6,1; [4;10,5]	7,7±5,7; 6,3; [4,7;8,9]	9,6±7; 7,7; [5;11,2]	8,5±6,8; 6,7; [4,7;10]	10,7±6,1; 8,8; [6,8;12]	9,5±8,2; 7,7; [5,2;9,7]	4–9×10 ⁹ / л
	Лимфоциты	30±22,8; 26,9; [14;45,7]	24,8±20; 19,6; [9,5;38,4]	37,5±24,8; 40; [13;57,2] *	23,8±21; 17,3; [9,2;34,6] *	37±27,5; 35; [13,6;50]	28,5±17,8; 31; [12,6;45,3]	35,7±23,5; 40; [17,8;46,6]	26.65±22,3; 19,5; [12;35.5]	37–60%
	Нейтро- филы	49,7±26,8; 54,8; [33;72,4]	55±30; 64,4; [37;80,4]	42,6±26; 40; [26;61,2]	48,2±30,7; 56; [20;74,3]	43,5±24; 48; [26,4;59,4]*	57,3±24,5; 56; [47;76,3] *	43,68±25,7; 45,3; [26,3;58,5]	50,7±27,3; 53; [33,2;74]	20–54%
	Моноциты	8,4±0,9; 6,3; [1,3;12,6]	8,7±7,1; 8; [3;12,4]	7,3±6,4; 6,2; [1,5;11,6]	9,3±8,4; 8; [1,8;13,2]	8,3±6,5; 8; [2,2;12,3]	8±6; 7,5; [3;12,4]	6,5±6; 4,4 [1,7;11]	7,5±6,9; 6,7; [1,45;11,3]	4–11%
	Тромбоциты	228±135; 202; [146– 278]	221±129; 208; [142– 283]	250±153; 214; [147– 318]	245±133; 222; [143– 300]	289±162; 245; [174– 359]	267±163; 255; [141– 356]	335±198; 294; [186– 430] *	210±141; 211; [119– 280] *	150–450×10 ⁹ /л

Продолжение таблицы 28

Исследование	Показатель	при поступлении, абс±m [nmin, nmax]		3 день терапии, абс±m [nmin, nmax]		7 день терапии, абс±m [nmin, nmax]		11 день терапии, абс±m [nmin, nmax]		Референсные значения
		Бамлани- вимаб + Этесеви- маб	Сотрови- маб	Бамлани- вимаб + Этесеви- маб	Сотрови- маб	Бамлани- вимаб + Этесеви- маб	Сотрови- маб	Бамлани- вимаб + Этесеви- маб	Сотрови- маб	
Клинический анализ крови	Эритроциты	5,37±0,85; 4,4; [4,14;4,95]	4,5±0,9; 4,5; [3,9;5,14]	5,58±0,84; 4,54; [3,96;5,1]	4,23±0,85; 4,1; [3,63;4,73]	4,47±0,92; 4,5; [3,95;4,87]	6,91±0,15; 4,21; [3,73;4,61]	6,84±0,13; 4,52; [4;5] *	4,11±0,78; 4; [3,51;4,72] *	4–5×10 ¹² /л
	Гемоглобин	119±25; 122; [105;135]	122±27; 125; [104;134]	120±31,7; 117; [103;133]	112±22,5; 108; [97;128]	123±75; 123; [100;137] *	110±18; 108; [99;122] *	121,3±22,7; 120; [103;134,5]	115,6±19,3; 120; [97,5;132]	120–140 г/л
	СОЭ	10,8±9; 6; [4;11]	13,4±11,6; 6,5; [4;14,5]	10,3±9,2; 8; [3,7;13,2]	12,5±10,4; 8; [6;16]	15,9±14; 11,5; [6,2;20]	15,3±10,3; 13,5; [5,2;23,5]	11±1,2; 6; [5;12]	12,9±8,8; 11; [7;15,5]	2–10 мм/ч
Биохими- ческий анализ крови	Общий белок	67±8,9; 67; [62,8;73,4]	65±9; 66,8; [61;70]	66,7±8,8; 68; [62;72,4] *	63,2±10; 61,2; [55;71,7] *	66±8,1; 65; [62;71,1]	63,4±6,7; 64; [59,2;68]	62,2±9,74; 64; [57,65;69,2]	62,4±8,1; 63,8; [59,7;66,4]	64–83 г/л
	Альбумин	42,9±6,5; 44; [40;46]	41±5,5; 42,7; [38,7;45,5]	41,6±5,1; 42,5; [39;45,5]	40±6,3; [34,2;44,8]	41±4,7; 41,7; [38,5;44,4] *	38,8±3,9; 38,2; [35,7;41,8] *	40,2±5,36; 40,25; [37;42,3]	39,4±4; 38,65; [37,1;42,9]	33–50 г/л
	АСТ	50±43; 37; [25;57,4] *	55±40; 26,8; [17;34]*	37,7±21; 32,2; [24;44,6]	44,8±5,3; 25,4; [19,2;42]	49,3±6; 34,2; [28,5;47,5]	44,3±4,7; 30; [20;43]	69,5±64,1; 50,3; [32,2;69,7]	46,9±33,4; 34,84; [23,7;64,3]	10–40 Ед/л
	АЛТ	57±38,7; 21,6; [14,7;38]	71,8±48; 23; [18,7;47]	31,5±3,6; 21,8; [13,3;36,2]	59,8±10,1; 26; [17,5;40]	43±4,4; 26,6; [18,2;54,3]	62,7±9; 25,6; [17,7;43]	51,8±51; 42; [24;54,8]	80,7±49; 42,3; [22,7;100,6]	10–40 Ед/л

Продолжение таблицы 28

Исследование	Показатель	при поступлении, абс±m [nmin, nmax]		3 день терапии, абс±m [nmin, nmax]		7 день терапии, абс±m [nmin, nmax]		11 день терапии, абс±m [nmin, nmax]		Референсные значения
		Бамлани- вимаб + Этесеви- маб	Сотрови- маб	Бамлани- вимаб + Этесеви- маб	Сотрови- маб	Бамлани- вимаб + Этесеви- маб	Сотрови- маб	Бамлани- вимаб + Этесеви- маб	Сотрови- маб	
Биохими- ческий анализ крови	ЛДГ			631±456; 512; [387;697]	758±111,2; 502; [387;716]	667±374; 584; [383;790]	755±544; 623; [440;775]	749,7±413; 693; [500;794]	769,6±594; 580; [451;925]	0–500 Ед/л
	Креатинин	50±26,6; 44,3; [34;60] *	90±9,3; 59; [348;90] *	48,2±22,8; 43; [32;61,7] *	103±13,1; 61; [43,4;99] *	45,5±24,8; 36; [28,3;53,7] *	121±17,5; 61,3; [39,5;98,3] *	36±23; 30; [18;49,5] *	165±24,1; 77,7; [53;113] *	54–97 мкмоль/л
	Мочевина	4,4±2; 4,3; [3,1;5,2]	6,5±5; 5; [3,5;7,2]	5,1±0,5; 4,1; [3,2;5,3]	6,9±6,4; 4,4; [3,5;6,6]	5,9±0,8; 4,6; [3,3;6]	9±0,9; 5,4; [3,7;7,8]	10,7±2,6; 3,8; [3,2;6,3] *	12±1,4; 6,4; [5;10,2] *	2,39–6,39 ммоль/л
	Ферритин	247±71; 98; [40;169] *	343,9±255; 170; [83;438] *	166±160; 108; [51;206]	415±92,0; 149; [72;410]	325±104; 102,5; [40;207,8] *	602±90; 223; [94;619] *	741.2±181; 181; [60;321]	593,5±70; 389; [104;574]	10–150 нг/мл
	СРБ	28,7±4,4; 15,5; [8,7;24,5]	44±7,7; 12; [6;41,7]	21,4±3,5; 9,2; [4,2;15,5]	33,3±6,3; 11,4; [3,8;25]	19±3,7; 9,7; [4,5;15]	24,4±3,5; 8,5; [4;21,8]	19,2±2,3; 11,7; [3,6;18]	36±5,14 13; [5,3;45]	0–5,0 мг/л
Коагулограмма	Фибриноген	3,2±1,8; 2,7; [2;3,7]	3,2±1; 3; [2,5;3,6]	3±1,8; 2,6; [2;3,4] *	3,4±1,2; 3; [2,6;4] *	2,8±2; 2,3; [1,6;3,5] *	3,5±1; 3,4; [2,8;3,7] *	2,9±1,5; 2,64 [2,1;3,1]	3,4±1,65; 2,94 [2,2;4,65]	1,8–3,5 г/л
	D-димер	1228±188,7 ; 741; [376;1423] *	1685±190,2 ; 1097; [455;2155] *	1544±242,2 ; 589; [313;1181]	2198±305,9 ; 827; [471;2357]			1943±293; 703; [433;1700]	3758±439; 1238; [392;7429]	0–500 нг/мл

* p<0,05

При применении комбинации Бамланивимаб + Этесевимаб у пациентов с COVID-19, вызванной геновариантом Delta, элиминация вируса происходила на 2 дня раньше, чем при использовании в этот период Сотровимаба. В 2022 г. наблюдается обратная картина – при использовании Сотровимаба у детей групп высокого риска тяжелого течения COVID-19, вызванной геновариантом Omicron, элиминация вируса SARS-CoV-2 в назофарингеальных мазках происходила раньше, чем у детей, получавших лечение комбинацией Бамланивимаб + Этесевимаб, что, вероятно, связано с изменением чувствительности препаратов ВНА к циркулирующему геноварианту SARS-CoV-2 в тот период времени.

До проведения биологической терапии у всех пациентов регистрировались средние показатели гуморального иммунного ответа к вирусу SARS-CoV-2. При среднетяжелой форме COVID-19 показатели иммуноглобулинов к вирусу SARS-CoV-2 составляли: IgM – $0,84 \pm 0,5$; $0,51$; $[0,14-0,51]$ ОЕ/мл; IgG – $75,6 \pm 34,2$; $1,2$; $[0,5-4]$ ОЕ/мл. При тяжелой форме COVID-19 показатели уровня антител к вирусу SARS-CoV-2 составляли: IgM – $0,34 \pm 0,31$; $0,18$; $[0,16-0,44]$ ОЕ/мл; IgG – $0,32 \pm 0,19$; $0,23$; $[0,21-0,38]$ ОЕ/мл. Достоверно ниже разница в уровне иммуноглобулинов IgG к SARS-CoV-2 при тяжелой форме COVID-19 ($p < 0,05$).

После использования ВНА уровень иммуноглобулинов класса IgM к SARS-CoV-2 оставался низким на 11 день лечения у обеих групп детей: $5,3 \pm 4,9$; $3,9$; $[1,68; 8,16]$ ОЕ/мл и $4,36 \pm 1,2$; $2,8$; $[1,5; 6,15]$ ОЕ/мл соответственно. Уровень иммуноглобулинов класса IgG к SARS-CoV-2 значительно вырос через 7 дней лечения и составил в группе детей со среднетяжелой формой $305 \pm 277,18$; $136,8$; $[54,76-457]$ ОЕ/мл, а через 11 дней – 353 ± 303 ; 235 ; $[144-465,7]$ ОЕ/мл. В группе детей с тяжелой формой на 7 день уровень иммуноглобулинов IgG к SARS-CoV-2 составил $130,15 \pm 113,22$; $109,45$; $[69,07-180,87]$ ОЕ/мл, а на 11 день – $152 \pm 113,7$; $176,9$; $[102,8-214,6]$ ОЕ/мл.

Кроме того, как до лечения ВНА, так и на 11 день после применения препарата у детей с коморбидной патологией, в динамике оценивался уровень иммуноглобулинов IgG к SARS-CoV-2 методом ИФА. В 100% случаев на 11 день был выявлен высокий средний уровень антител класса IgG $286,7 \pm 26,6$; $176,9$;

[142,3–317,1] ОЕ/мл, что достоверно значимо по сравнению с исходным уровнем иммуноглобулина класса IgG к SARS-CoV-2 и низким уровнем иммуноглобулинов класса IgM – $5,19 \pm 4,68$; 4,36; [2,18–7,12] ОЕ/мл на протяжении всего острого периода заболевания (Рисунок 43, Рисунок 44).

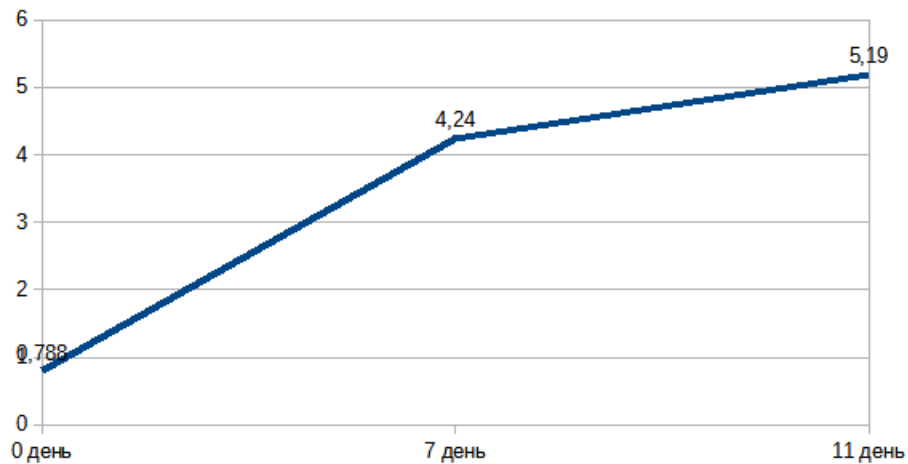


Рисунок 43 – Уровень средних значений иммуноглобулинов класса IgM к SARS-CoV-2 в динамике после применения ВНА

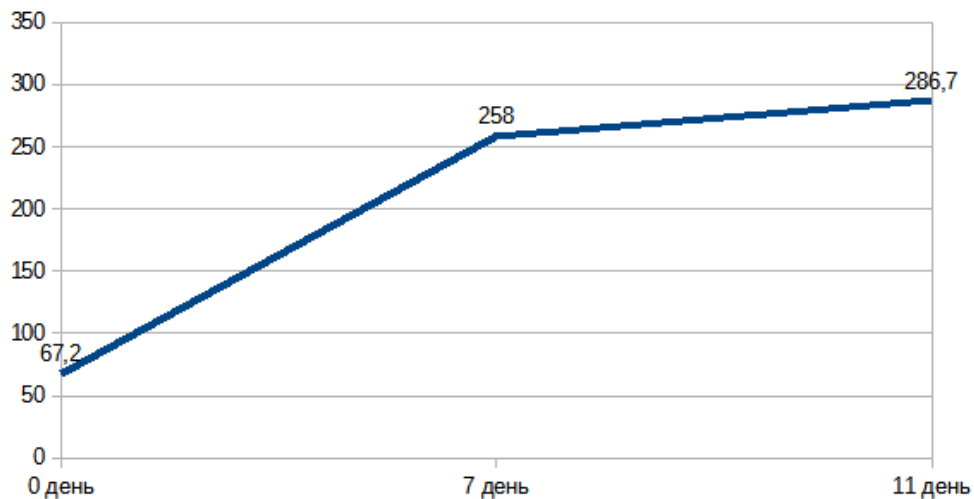


Рисунок 44 – Уровень средних значений иммуноглобулина класса IgG к SARS-CoV-2 в динамике после применения ВНА

У всех 128 детей из группы риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), получивших вируснейтрализующие моноклональные антитела, 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.

Таким образом, детям с высоким риском развития тяжелого течения коронавирусной инфекции (COVID-19) нужно проводить мониторинг состояния здоровья для предупреждения манифестации и прогрессирования как инфекционного, так и основного заболевания. Наши результаты показывают, что введение вируснейтрализующих моноклональных антител, в частности комбинации Бамланивимаб + Этесевимаб, в течение первых 7–10 дней с начала появления симптомов может быть эффективной стратегией для предупреждения дальнейшего развития COVID-19 у детей из группы высокого риска. Элиминация вируса SARS-CoV-2 у большинства детей с коморбидными состояниями на фоне лечения вируснейтрализующими антителами происходит уже на 3–7 день с формированием высокого уровня вируснейтрализующих антител класса IgG к SARS-CoV-2. В разные эпидемиологические периоды подъема заболеваемости у циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2 определяется разнонаправленная чувствительность к ВНА, что диктует необходимость постоянного изучения эффективности (чувствительности) и безопасности применения ВНА.

7.2. Опыт совершенствования терапии COVID-19 у детей групп риска развития тяжелого течения с применением антиковидной плазмы и иммуноглобулина человека против COVID-19

В ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» проведено наблюдательное (обсервационное) неинтервенционное исследование эффективности и безопасности применения антиковидной плазмы у 11 детей с COVID-19 и коморбидной патологией в возрасте 9±5; 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 6±5; 5; [2–11] лет с ноября 2021 г. по июнь 2022 г. в соответствии с методическими рекомендациями и клиническими протоколами МЗ РФ и ДЗМ [25, 55, 76, 79].

Согласно этим документам, в группы риска развития тяжелого течения COVID-19 включены следующие категории пациентов, получивших иммуноглобулин человека против COVID-19 (Таблица 29).

Таблица 29 – Структура коморбидной патологии у детей из групп риска развития тяжелого течения COVID-19, получивших иммуноглобулин человека против COVID-19

Профиль	Диагнозы	Количество пациентов (n=45)
Онкология	Острый лимфобластный лейкоз (1) Миелоидный лейкоз (1) Глиома таламуса (1) Тератоидно-рабдоидная опухоль (1) Глиобластома (2) Диффузная В-крупноклеточная лимфома (1) Пилоцитарная астроцитомы (1) Новообразование области подкорковых узлов и медиобазальных отделов височной доли (1)	9 (20%)
Неврология	Структурная фокальная эпилепсия (1) ДЦП (4) МВПР (6)	11 (24,4%)
Генетика	Врожденный центральный гиповентиляционный синдром (синдром Ундины) (1) Туберозный склероз (1) Синдром Пьера Робена (1) Синдром Бердона (1) Генетическая поломка в гене ГНАО 1 (1)	5 (11,2%)
Кардиология	Артериальная гипертензия (1) Врожденный порок сердца (2)	3 (6,7%)
Нефрология	Нефротический синдром (2) Хроническая почечная недостаточность (1)	3 (6,7%)
Гематология	Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (1)	1 (2,2%)
Иммунология	Первичный иммунодефицит (3)	3 (6,7%)
Пульмонология	Муковисцидоз (1)	1 (2,2%)
Нейрохирургия	Артериовенозные мальформации головного мозга, спонтанное кровоизлияние (1)	1 (2,2%)
Гастроэнтерология	Болезнь Крона (1)	1 (2,2%)
Эндокринология	Ожирение (1) Первичная надпочечниковая недостаточность (2)	3 (6,7%)
Неонатология	Недоношенность 33-34 недели (1)	1 (2,2%)
Ортопедия	Болезнь Шейермана–Мау (1)	1 (2,2%)
Хирургия	Аппендикулярный абсцесс (2)	2 (4,4%)

Средний срок с момента установления диагноза COVID-19 у детей до введения иммуноглобулина человека против COVID-19 составил $6,17 \pm 3,91$; 6; [3–7] дней и антиковидной плазмы – $29 \pm 25,8$; 19,5; [11,75–38,25] дней, что было достоверно раньше для детей, которые получили иммуноглобулин человека против COVID-19 ($p < 0,05$).

Как видно из таблицы 29, исследование выявило более высокую частоту неврологических расстройств среди детей группы риска тяжелого течения COVID-19, которые получали иммуноглобулин человека против COVID-19.

11 (24,4%) детей имели такие заболевания, как церебральный паралич (4), фокальная эпилепсия (1), МВПР (6). У 9 (20%) детей выявлены онкологические заболевания, в том числе лейкоз (2), глиобластоз (2), глиома таламуса (1), тератоидно-рабдоидная опухоль (1), диффузная В-крупноклеточная лимфома (1), пилоцитарная астроцитома (1) и новообразование области подкорковых узлов и медиобазальных отделов височной доли (1). Следующей по численности группой были дети с генетическими заболеваниями – 5 (11,2%) пациентов: по 1 случаю врожденного центрального гиповентиляционного синдрома (синдрома Ундины), туберозного склероза, синдрома Пьера Робена, синдрома Бердона, генетической поломки в гене ГНАО. В группе присутствовали 3 (6,7%) ребенка с кардиологическими заболеваниями, а именно с артериальной гипертензией и ВПР. Эндокринологический профиль был представлен 3 (6,7%) пациентами – 1 ребенком с ожирением и 2 детьми с первичной надпочечниковой недостаточностью. В группу вошли 3 (6,7%) ребенка с нефрологическими патологиями, а именно нефротическим синдромом и ХПН 5 ст. ПИД были зафиксированы у 3 (6,7%) детей, аппендикулярный абсцесс – у 2 (4,4%) пациентов, и в структуре группы отмечалось по 1 случаю идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (2,2%), муковисцидоза (2,2%), артериовенозных мальформаций головного мозга, спонтанного кровоизлияния (2,2%), болезни Крона (2,2%), недоношенности 33-34 недели (2,2%), болезни Шейермана–Мау (2,2%).

Доля детей с паллиативным статусом составила 29%, в основном, это были пациенты, имеющие коммуникации (трахеостома, гастростома, ВПШ, вентиляция под положительным давлением, не связанная с COVID-19 и другими условиями).

Клинические формы заболевания COVID-19 распределились следующим образом: моноформы установлены у 34 детей (75,6%), смешанные формы – у 11 (24,4%) детей. Среди моноформ преобладали пневмонии – 24 ребенка (70,6%), из них ДН отмечалась у 19 детей (79,2%). Гастроинтестинальная моноформа была выявлена у 2 (5,9%) детей. Клиническая картина ОРВИ при COVID-19 была выявлена у 8 (23,5%) детей и проявлялась симптомами ринофарингита у 6 (75%) детей, фарингита – у 1 (12,5%) ребенка и бронхита – у 1 (12,5%) ребенка. Среди смешанных форм одинаково часто встречались сочетания ринофарингит + вирусная пневмония с ДН (6 детей; 54,5%) и гастроинтестинальная форма + вирусная пневмония с ДН (5 детей; 45,5%).

В структуре клинических моноформ COVID-19 у детей, получивших иммуноглобулин человека против COVID-19, пневмонии составили 70,6%, ОРВИ – 23,5% и гастроинтестинальная форма – 5,9% (Таблица 30).

Таблица 30 – Клинические формы COVID-19 у детей, получивших иммуноглобулин человека против COVID-19

Моноформы (n=34)					
ОРВИ			Пневмония		Гастроинтестинальная форма
Ринофарингит	Фарингит	Бронхит	С ДН	Без ДН	
6	1	1	19	5	2
Сочетанные формы (n=11)					
ринофарингит + пневмония с ДН			гастроинтестинальная форма + пневмония с ДН		
6			5		

Клинические проявления COVID-19 у детей, получивших терапию иммуноглобулином человека против COVID-19, были следующими: у 37 (82,2%) детей отмечались катаральные симптомы и признаки интоксикации, такие как

фебрильная лихорадка – у 38 (84,4%) пациентов, субфебрильная лихорадка – у 7 (15,6%) детей, диарейный синдром – у 11 (24,4%) пациентов и абдоминальный синдром – у 8 (17,8%) детей. Длительность клинических симптомов с момента применения иммуноглобулина человека против COVID-19 до купирования проявлений составила: катарального синдрома – 3 [1; 5] дней; лихорадки – 2 [1; 10] дня; дыхательной недостаточности – 4 [3; 9] дня. Достоверных различий в длительности диарейного и абдоминального синдрома не было выявлено.

У 36 детей (80%) состояние было определено как тяжелое и критическое, лечение получали в ОРИТ. У 23 детей (51,1%) с состояниями иммунодефицита заболевание осложнилось развитием генерализованных бактериально-грибковых инфекций с полиорганной недостаточностью и необходимостью проведения ИВЛ за счет прогрессирования дыхательной недостаточности и развития ОРДС.

В структуре пневмоний у детей с COVID-19 и коморбидной патологией, получивших иммуноглобулин человека против COVID-19, преобладали поражения легких: КТ-1 – 10%, КТ-2 – 20%, КТ-3 – 46,7%, КТ-4 – 23,3%.

Таким образом, в 70% случаев поражение легких с развитием тяжелой ДН 2-3 ст. и выраженными изменениями на МСКТ в виде КТ-3–4 явилось основной причиной тяжести COVID-19 у детей с коморбидной патологией, потребовавшей перевода в ОРИТ и введения иммуноглобулина человека против COVID-19 на 2-4 сутки лечения.

При исследовании биохимических показателей крови и коагулограммы в динамике наблюдали снижение уровней СРБ и D-димера. В общем анализе крови до и после терапии иммуноглобулином человека против COVID-19 статистически значимых изменений не выявлено (Таблица 31).

Исследование эффективности иммуноглобулина человека против COVID-19 у детей показало, что количество копий вируса в мазках из носоглотки значительно снизилось после лечения. В течение 3 дней после получения иммуноглобулина человека против COVID-19 75,6% детей показали положительный результат, к 7 дню это число сократилось до 62,2%, а к 11 дню произошла элиминация вируса

SARS-CoV-2 у всех пациентов. Средняя продолжительность вирусывыделения составила 18 [11; 22] дней (Рисунок 45).

Таблица 31 – Динамика иммунологических и лабораторных показателей пациентов, получивших терапию иммуноглобулином человека против COVID-19

Исследование	Показатель	при поступлении, абс±m [nmin, nmax]	3 день абс±m [nmin, nmax]	7 день абс±m [nmin, nmax]	При выписке абс±m [nmin, nmax]	Референсные значения
ИФА крови SARS-CoV-2	IgM	0,7±1,5; 0,3; [0,2;0,4]	3,9±5,9; 1,3; [0,3;4,8]	5,8±13,4; 1,3; [0,3;4,7]	3,5±5,4; 1,1; [0,3;4,5]	0–2
	IgG	26,2±69,8; 1,3; [0,3;4,8]	125±150; 82; [30;173]	161±206; 107; [27,2;202]	165±152; 132; [42;239] *	0–10
	СРБ	66±88; 35,3; [10,4;88,8]	34,7±56,9; 17,4; [6,1;27,8]	20,1±26,5; 8,5; [3,9;21,6] *	24,6±69; 9,8; [6,8;17,4]	0–5,0 мг/л
	D-димер	2107±2523; 1197; [672;2096]		1855±2304; 1117; [600;1850]	1457±1947; 783; [391;1633]	0–500 нг/мл

* p<0,05

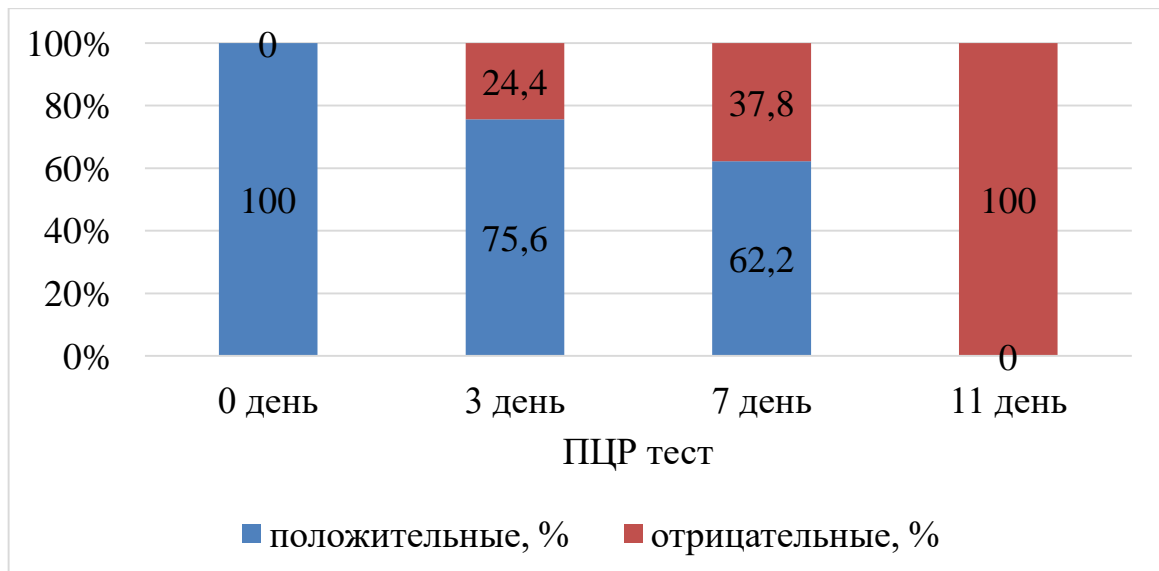


Рисунок 45 – Динамика выделения вируса SARS-CoV-2 после введения иммуноглобулина человека против COVID-19

При внутривенной инфузии иммуноглобулина человека против COVID-19 содержание специфических антител класса IgG к вирусу SARS-CoV-2 составило 21–26 антиковидных единиц на 1 мл (АКЕ/мл), которые элиминируются из плазмы крови со средним значением $T_{1/2}$ 11 суток.

Кроме того, как до лечения антиковидной плазмой и иммуноглобулином человека против COVID-19, так и на 11 день после введения препаратов, в динамике лечения оценивался уровень иммуноглобулинов классов IgM и IgG к SARS-CoV-2 методом ИФА. В 100% случаев на 11 день выявлен высокий уровень антител класса IgG – 132,2 [42,1–239,3] ОЕ/мл, что достоверно значимо по сравнению с исходным уровнем иммуноглобулинов IgG к SARS-CoV-2 – 1,3 [0,3–4,8] ОЕ/мл.

При этом уровень иммуноглобулинов класса IgG к SARS-CoV-2 на 11 день после введения антиковидной плазмы был несколько ниже и составил 119 [72–165] ОЕ/мл по сравнению с уровнем антител класса IgG после введения иммуноглобулина человека против COVID-19 и выше по сравнению с исходными антителами класса IgG к SARS-CoV-2 – 11,9 [0,9–29,6] ОЕ/мл (Рисунок 46).

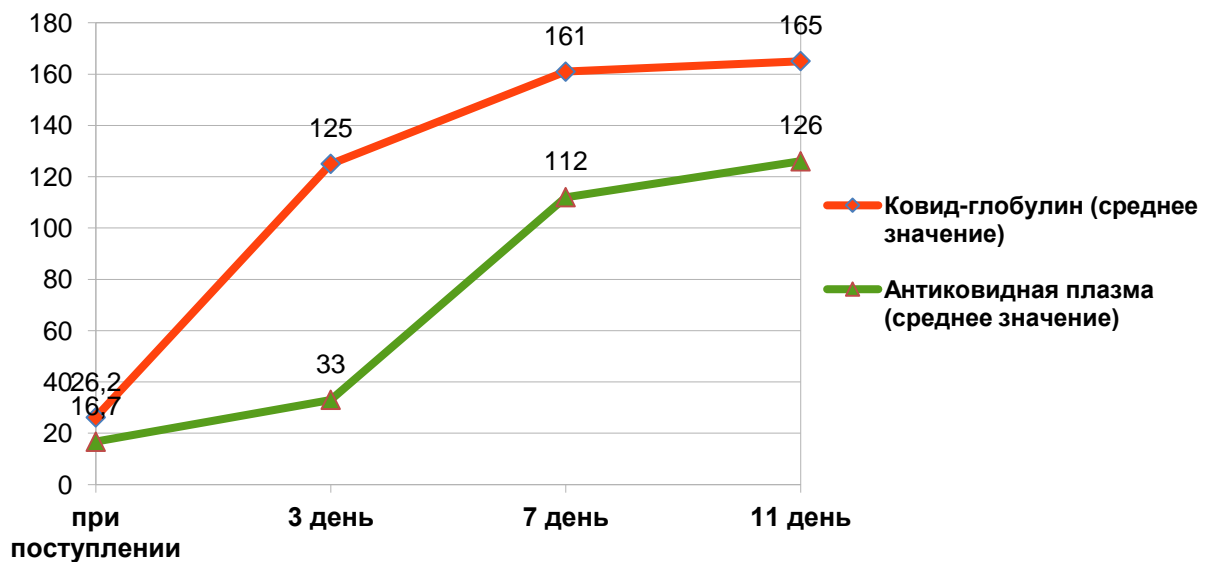


Рисунок 46 – Сравнительная динамика уровня средних значений антител класса IgG после применения антиковидной плазмы и иммуноглобулина человека против COVID-19 ($p < 0,05$)

Уровень антител класса IgM к SARS-CoV-2 (Рисунок 47) после введения антиковидной плазмы был ниже и раньше (к 7 дню после применения) начинал снижаться, что иногда требовало повторного введения антиковидной плазмы. При этом после введения иммуноглобулина человека против COVID-19 отмечалось стойкое нарастание антител класса IgM до 7 дня с последующим постепенным снижением.

Средний койко-день у детей составил при применении: антиковидной плазмы – 27 [21–31] дней и иммуноглобулина человека против COVID-19 – 16 [13–29] дней.

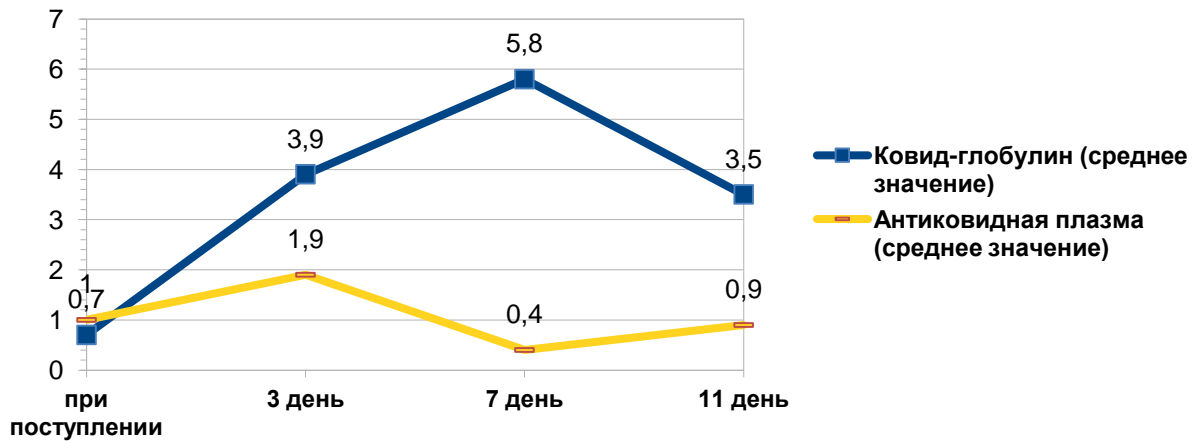


Рисунок 47 – Уровень средних значений антител класса IgM в динамике после применения иммуноглобулина человека против COVID-19 и антиковидной плазмы

Наибольшую долю в структуре коморбидных заболеваний в группе пациентов, получивших антиковидную плазму, составили дети с первичными иммунодефицитами – 4 (36,4%) человека и онкологическими заболеваниями, в том числе с острым миелоидным лейкозом (1 случай), лимфома Беркитта (1 случай), опухолью головного мозга (2 случая). Хроническая болезнь почек 5 ст. зафиксирована у 2 (18,2%) детей, 1 (9%) ребенок был с кровоизлиянием в мозжечок, ВЖК, окклюзионной гидроцефалией (Таблица 32).

Таблица 32 – Структура коморбидной патологии у детей групп риска развития тяжелого течения COVID-19, получивших антиковидную плазму

Профиль	Диагнозы (n)	Количество пациентов профиля, n=11, %
Иммунология	Первичный иммунодефицит (4)	4 (36,4%)
Нейрохирургия	Кровоизлияние в мозжечок, ВЖК, окклюзионная гидроцефалия (1)	1 (9%)
Нефрология	Хроническая болезнь почек (2)	2 (18,2%)
Онкология	Острый миелоидный лейкоз (1), лимфома Беркитта (1) Опухоли головного мозга (2)	4 (36,4%)

Респираторная симптоматика и интоксикация были отмечены у 11 (100%) детей, лихорадка выше 38°C – у 70% пациентов, субфебрильная лихорадка, диарейный и абдоминальный синдромы – у 30% детей. Длительность клинических симптомов с момента введения антиковидной плазмы до их купирования составила: катарального синдрома – 4 [4–12] дней, лихорадки – 5 [2–4] дней, дыхательной недостаточности – 11 [9–12] дней. Достоверных различий в длительности диарейного и абдоминального синдрома не было выявлено.

В структуре пневмоний у детей с COVID-19 и коморбидной патологией, получивших антиковидную плазму, преобладали поражения легких с ДН: КТ–1 – 40%, КТ–3 – 60%.

У всех детей состояние было отмечено как тяжелое или критическое, лечение требовало интенсивной терапии. Исследование подчеркнуло повышенную уязвимость детей с иммунитетом, что привело к более длительной госпитализации и потенциальным осложнениям в виде присоединения нозокомиальной инфекции. Генерализованные бактериальные и грибковые осложнения приводили к развитию полиорганной недостаточности и ОРДС, что требовало интенсивной терапии с поддержкой жизненных функций с помощью ИВЛ (искусственной вентиляции легких).

Никаких существенных различий в клинических показателях анализа крови до и после лечения не наблюдалось. Отмечалось снижение уровня маркеров острофазного воспаления (Таблица 33).

Средняя продолжительность вирусыведения составила 32 [23–40] дня. Отмечена достоверная разница между продолжительностью вирусыведения РНК SARS-CoV-2 после введения антиковидной плазмы и иммуноглобулина человека против COVID-19 ($p < 0,001$) (Рисунок 48).

Разовая доза антиковидной плазмы составила 270 мл с вирус-инактивированной активностью 1/160–1/320, интервал между введениями составил 3–5 дней. Титр антител класса IgG к рецептору связывающего домена (RDB) в антиковидной плазме составил 2,37. Двухкратное введение антиковидной плазмы получили 2 ребенка, 1 ребенок получил трехкратное введение и 8 детей получили препарат однократно.

Таблица 33 – Динамика лабораторных показателей пациентов, получивших терапию антиковидной плазмой

Исследование	Показатель	при поступлении, абс±m [nmin, nmax]	3 день абс±m [nmin, nmax]	7 день абс±m [nmin, nmax]	При выписке абс±m [nmin, nmax]	Референсные значения
ИФА крови SARS-CoV-2	IgM	1±1,6; 0,3; [0,1;1,1]	1,9±3,4; 0,3; [0,1;1,7]	0,4±0,4; 0,3; [0,1;0,6]	0,9±0,6; 0,8; [0,5;1,3]	0–2
	IgG	16,7±18,3; 11,9; [0,9;29,6]	33±45; 22,9; [1,7;38,9]	112±121; 112; [4,3;152]	126±102; 119; [72;165]	0–10
	СРБ	33,1±52,6; 11,1; [3,8;27,4]	60,1±83,2; 12,1; [6,3;82,3]	67,8±71; 56,1; [8,2;97,9]	57,6±104; 10,7; [3,5;68]	0–5,0 мг/л
	D-димер	2290±3369; 917; [229;1712]		1966±2242; 421; [200;3711]	1880±2310; 786; [337;2866]	0–500 нг/мл

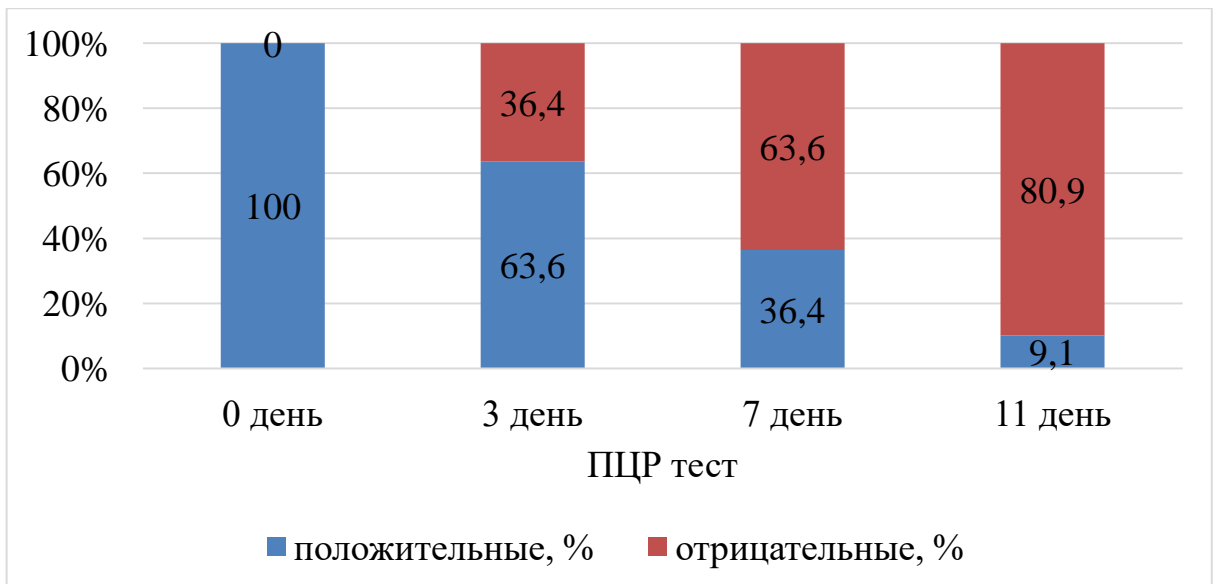


Рисунок 48 – Динамика выделения вируса SARS-CoV-2 после введения антиковидной плазмы

Дети с иммунодефицитными состояниями относятся к уязвимой группе в период пандемии COVID-19. Инфекция может протекать как в тяжелой форме, так и бессимптомно с долгим периодом вирусывыделения. Опасность состоит в длительной персистенции и связанной с ней изоляцией пациентов, а также в возможной эволюции вируса внутри иммунокомпрометированного организма.

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. Длительный положительный результат ПЦР, несмотря на инфузию реконвалесцентной плазмы, может свидетельствовать о том, что данные антитела могут быть неэффективными с точки зрения клиренса вируса. У пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями или иммуносупрессией может наблюдаться длительное выделение вируса.

Таким образом, анализ применения иммуноглобулина человека против COVID-19 у детей из группы риска развития тяжелого течения COVID-19 показал, что на 11 день после введения иммуноглобулина человека против COVID-19 статистически значимо нарастает уровень иммуноглобулинов IgG к SARS-CoV-2

по сравнению с пациентами, получившими антиковидную плазму, что сопровождается формированием устойчивого противовирусного иммунитета ($p < 0,05$).

Клинический пример №4

Ребенок Г., 9 лет, с клиническим диагнозом: U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован. Двусторонняя пневмония (КТ–3), тяжелое течение. ДН 3 ст.

Сопутствующие заболевания: I49.8 Синдром удлиненного интервала QT. E20.8 Гипопаратиреоз первичный. G40.8 Мультифокальная структурная эпилепсия, фармакорезистентная форма.

Период госпитализации в ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ с 01.11.2021 по 10.11.2021 в ОРИТ № 2, затем в инфекционное отделение № 2 с 10.11.2021 по 20.11.2021 (19 койко-дней).

Анамнез заболевания: На момент поступления в стационар ребенок болен 7-е сутки, с 25.10.2021 подъем температуры тела до 38,0–39,0°C, кашель, насморк, лихорадит все дни до фебрильных цифр, с ночи 01.11.21 одышка, боли в груди. Температура тела до 39°C. Мазок назофарингеальный на SARS-CoV-2 методом ПЦР от 30.10.21 положительный. Амбулаторно получал ингаляции с беродуалом, эргоферон, супракс с 29.10.2021, ингаверин, нурофен, хлорофиллипт, тантум-верде, ибуклин, цефекон, без эффекта. По каналу СМП доставлен 01.11.2021 в стационар.

У ребенка отмечены коморбидные хронические заболевания: гипопаратиреоз первичный – получает альфадол-Са, Магне В6. Мультифокальная структурная эпилепсия – лечение кепра 500 мг 2 раза. Синдром удлиненного интервала QT.

При поступлении в ОРИТ состояние расценено как тяжелое за счет выраженного интоксикационного синдрома, ДН 2-3 ст., кислородной зависимости, электролитных нарушений, лихорадка, одышка, вялость, кашель. Температура тела 38,6°C. ИМТ 16,7 кг/кв.м. ШКГ 15 баллов. pSOFA 3 балла. В

сознании, вялая и адинамичная. Менингеальной и очаговой симптоматики нет. Дыхание самостоятельное. SpO_2 93%. Дотация O_2 через лицевую маску 7 л/мин. Дыхание жесткое. Через нос дыхание свободное. Одышка устойчивая, инспираторная. Экскурсия достаточная, симметричная. Аускультативно проводится по всем полям, ослабление выслушивается по нижним полям с обеих сторон, хрипов нет. Кашель редкий, малопродуктивный.

С 01.11.21 по 04.11.21 ребенок получал увлажненный O_2 в объеме 2–4 л/мин через лицевую маску, но несмотря на проведение комплексной терапии (противовирусная, антибактериальная, инфузионная терапия и др.) отмечалась отрицательная динамика в виде нарастания ДН и показателей острофазных маркеров воспаления, и по рекомендации ВК принято решение о введении препарата Тоцилизумаб в дозе 160 мг и расчета 6 мг/кг массы тела внутривенно, однократно 02.11.2021 на фоне проводимой антибактериальной терапии левофлоксацином, гепаринотерапии.

В последующем отмечалась отрицательная динамика за счет нарастания ДН, снижение показателей сатурации, оксигенации крови. В связи с этим девочка переведена 04.11.2021 на ИВЛ (FIO_2 : 70%; SpO_2 97%).

В соответствии с решением ВК от 05.11.2021 ребенку с коморбидным заболеванием и тяжелой формой коронавирусной инфекции COVID-19 после применения ингибитора рецептора ИЛ-6 (Тоцилизумаб) проведена трансфузия иммуноглобулина человека против COVID-19 в дозе 1 мл/кг (27 мл).

После проведения комбинированной терапии тоцилизумабом и иммуноглобулином человека против COVID-19 на фоне положительной динамики на 8-й день пребывания в стационаре выполнена плановая экстубация, налажена дотация O_2 через лицевую маску с потоком 7 л/мин. На 9-й день – купирование симптомов ДН и перевод на увлажненный O_2 в объеме 2–4 л/мин. через лицевую маску. На 10-й день ребенок был переведен в инфекционное отделение №1 в состоянии средней степени тяжести и в дотации O_2 не нуждался.

Рентгенография органов грудной клетки на 8-й день терапии: Рентгенологические признаки течения двусторонней пневмонии, с хорошей положительной рентгенологической картиной.

Компьютерная томография ОГК 18.11.2021: Положительная динамика течения пневмонии по сравнению с предыдущим исследованием. КТ-1. Объем поражения до 25%.

Цель демонстрации: показать эффективность применения комбинированной терапии рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом к человеческому рецептору ИЛ-6 (тоцилизумаб) и иммуноглобулином человека против COVID-19 у ребенка 9 лет с коморбидным заболеванием и тяжелой формой COVID-19, с поздним поступлением в стационар.

В клинических протоколах лечения COVID-19 у детей ДЗМ рекомендовано применение иммуноглобулина человека против COVID-19 для лечения инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в составе комплексной терапии. В официальной инструкции по применению препарата иммуноглобулина человека против COVID-19 у детей противопоказанием являются ограничения по возрасту до 18 лет и старше 60 лет в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности.

Использование иммуноглобулина человека против COVID-19 у детей с COVID-19 все еще изучается. Хотя некоторые данные свидетельствуют о потенциальных преимуществах, особенно в тяжелых случаях, этот препарат не принят повсеместно в качестве стандартного метода лечения.

Учитывая наш опыт применения иммуноглобулина человека против COVID-19, расширены показания к применению у детей, в том числе с тяжелой и критической формой коронавирусной инфекции COVID-19, с целью предотвращения развития осложнений и летальных исходов.

При использовании препарата у детей с COVID-19, особенно с иммунодефицитными состояниями, установлена эффективность, безопасность и способность к нейтрализации РНК SARS-CoV-2 к 11 дню после введения.

Наибольшая эффективность достигается при использовании лекарства на ранних стадиях заболевания.

Разработаны критерии терапии иммуноглобулином человека против COVID-19 у детей с факторами высокого риска развития тяжелых форм COVID-19 в любом возрасте, независимо от дня заболевания и формы тяжести COVID-19.

При лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей из групп риска развития тяжелого течения помимо проведения стандартной (противовирусной, симптоматической, антибактериальной по показаниям) терапии при вирусовыделении SARS-CoV-2, длящемся 10–14 и более дней дополнительно назначают иммуноглобулин человека против COVID-19 по схеме 1 мл/кг массы тела, 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.

При легкой и бессимптомной форме дополнительно к стандартной терапии детям из группы высокого риска развития тяжелой формы 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 сутки после введения.

Предложенная схема лечения детей с «цитокиновым штормом», связанным с COVID-19, и коморбидными заболеваниями предусматривает двухэтапный подход:

- первоначальное лечение – введение рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител к рецептору человека интерлейкина-6 (тоцилизумаб);

- последующее лечение – введение иммуноглобулина человека против COVID-19 в течение 2-3 дней детям с иммунодефицитными состояниями в любом возрасте, независимо от дня заболевания и формы тяжести COVID-19, так как препарат доказал свою эффективность и безопасность применения у детей.

Таким образом, иммуноглобулин человека против COVID-19 может помочь предотвратить развитие осложнений у иммунокомпрометированных детей, подвергающихся риску тяжелого течения COVID-19. Использование иммуноглобулина человека против COVID-19 обеспечивает ценное дополнение к методам лечения детей с COVID-19. Он продемонстрировал эффективность профилактики тяжести заболевания и способствует более благоприятному исходу инфекции. Этот метод лечения оказался как эффективным, так и безопасным, предлагая новые возможности в лечении детей с COVID-19.

7.3. Опыт совершенствования терапии COVID-19 у детей групп риска развития тяжелого течения с применением рекомбинантного гуманизованного моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6

В ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» проведено наблюдательное (обсервационное) неинтервенционное исследование эффективности и безопасности применения у детей с тяжелой и критической формами COVID-19 с коморбидной патологией рекомбинантного гуманизованного моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 у 47 детей с COVID-19 в возрасте от 8 месяцев до 17 лет в период с мая 2020 г. по декабрь 2021 г.

Возрастная структура группы следующая: до 1 года – 1 (2%) ребенок, 1–6 лет – 1 (2%) ребенок, 7–14 лет – 8 (17%), 15–17 лет – 37 (79%) детей, из них 29 (62%) мальчиков и 18 (38%) девочек. 85% детей переносили тяжелую форму инфекции. Эпидемиологический анамнез показал, что 15 (32%) детей имели контакт с людьми, зараженными COVID-19, из них 14 контактировали в семейных очагах, в то время как один ребенок заразился вирусом в коллективе. Тем не менее, сохранялся высокий процент больных с неустановленным эпиданамнезом.

Дети поступали в стационар на $6,6 \pm 3,8$ [2–14] день болезни.

У всех детей с COVID-19 регистрировались явления острого ринофарингита, у 42 (89%) детей была вирусная пневмония, вызванная SARS-CoV-2 с явлениями

ДН 1–3 степени, у одного ребенка – пневмония без признаков ДН. У 4 детей развился MIS-C, связанный с COVID-19, из них у 3 детей он протекал с пневмонией с явлениями ДН. Пневмония у детей носила двусторонний характер. Объем поражения легких КТ–2-3 наблюдался у 7 (15%) пациентов, у 45% детей была диагностирован объем поражения легких КТ–3, тяжелая пневмония с объемом поражения легких КТ–3–4 – у 18 (38,3%) больных. У 26 (55,3%) детей пневмония развилась в ранние (2–7 день) сроки болезни. Гастроинтестинальные проявления развились у 3 (6,4%) пациентов, поражение ЦНС – у 4 (8,5%) детей, перикардит – у 1 (2,1%) ребенка.

У всех 47 детей имелись коморбидные заболевания: эндокринологические – у 26 (55,3%) больных, неврологические заболевания – у 9 (19,2%) детей, онкогематологическая патология – у 4 (8,5%) детей, иммунодефицитные состояния – у 3 (6,5%) детей, трансплантация костного мозга у 1 (2,1%) ребенка, артериальная гипертензия зарегистрирована у 1 (2,1%), синдром Дауна – у 1 (2,1%), бронхиальная астма диагностировано у 1 (2,1%) ребенка и у 1 (2,1%) ребенка отмечен цирроз печени (Рисунок 49).

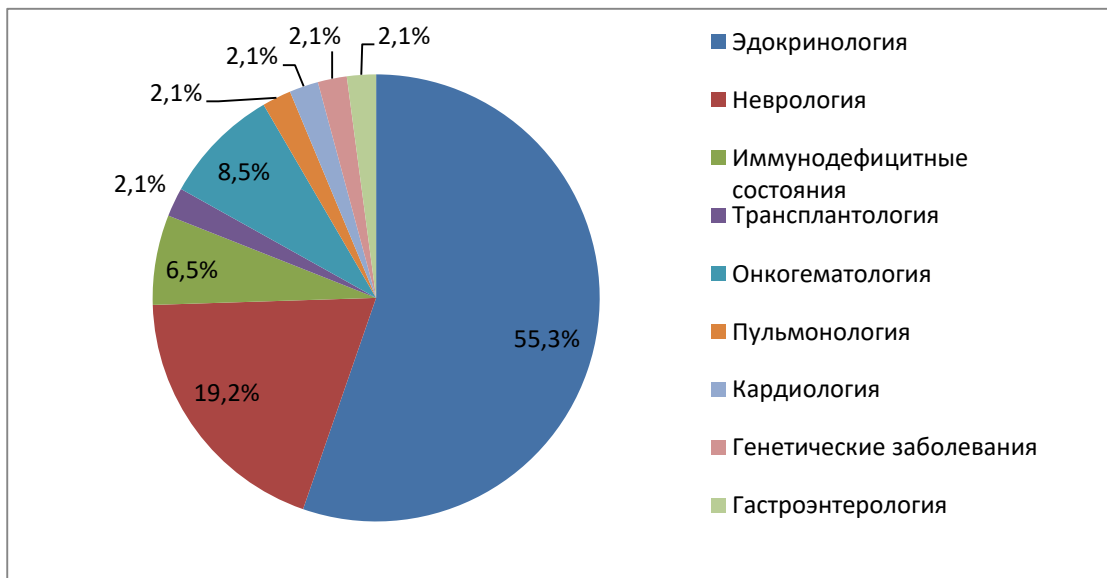


Рисунок 49 – Структура коморбидной патологии у детей с COVID-19, получивших терапию тоцилизумабом, %

Введение тоцилизумаба осуществлялось в среднем на $9,9 \pm 5,5$ [5–18] день от момента начала заболевания с учетом показателей маркеров воспаления. Положительный ПЦР-тест на SARS-CoV-2 был получен в среднем на $5,1 \pm 4,0$ [0–12] сутки от начала болезни у 42 (89%) детей, у 5 (10,6%) пациентов диагноз подтверждался на основании клинических симптомов заболевания и иммунологического обследования (IgM, IgG к SARS-CoV-2).

До проведения биологической терапии препаратом тоцилизумаб у детей регистрировались средние показатели гуморального иммунного ответа к вирусу SARS-CoV-2 – IgM $3,6 \pm 4,3$ ОЕ/мл [0,13–13,29], IgG $64,3 \pm 100,1$ ОЕ/мл [0,15–306,27]. При тяжелых и крайне тяжелых формах COVID-19, связанных с MIS-C, у 4 (8,5%) детей зафиксированы антитела к вирусу SARS-CoV-2 класса IgM – $3,7 \pm 2,4$ ОЕ/мл [0,5–11,53], класса IgG $111,7 \pm 27,6$ ОЕ/мл [47,88–177,9]; при тяжелых и крайне тяжелых формах COVID-19 с развитием пневмонии и ДН различной степени у 43 (91,5%) детей – IgM $3,7 \pm 2,9$ ОЕ/мл [0,09–15,09], IgG $60,4 \pm 11,3$ ОЕ/мл [0,1–413,8]. В ходе лечения и лабораторного обследования на 10–14 день после введения тоцилизумаба зарегистрировано нарастание титров иммуноглобулинов классов IgM, IgG к SARS-CoV-2 ($p < 0,05$).

Биохимический анализ выявил снижение острых маркеров воспаления (Таблица 34).

Значительная часть детей (79%) через 3–5 дней после получения тоцилизумаба показала положительные результаты ПЦР на SARS-CoV-2 в назофарингеальных мазках. Этот показатель снизился до 21% через 10–14 дней после лечения. Средняя продолжительность обнаружения вируса составляла $12,4 \pm 8,3$ [0–31] дня.

Противовирусную терапию (умифеновир, виферон) с учетом тяжести состояния получил 31 (66%) ребенок. Все дети получали антибактериальную терапию на основе результатов бактериологических исследований. Гормональная терапия с системными глюкокортикостероидами (дексаметазон, преднизон, метилпреднизолон) была назначена 44 (94%) пациентам. Патогенетическая терапия

ингаляционными глюкокортикостероидами (будесонидом) была назначена 30 (64%) детям, и все они получали антиагрегантную терапию (гепарин, аспирин).

Дополнительные вмешательства включали переливания компонентов крови у 8 (17%) пациентов, применение внутривенного иммуноглобулина у 14 (30%) детей и иммуноглобулина человека против COVID-19 в 1 (2%) случае. 11 (23%) пациентам требовалась механическая вентиляция в отделении интенсивной терапии со средней продолжительностью $7 \pm 3,4$ [2–12] дней.

Продолжительность лечения в стационаре в среднем составила $18,9 \pm 9,3$ [9–35] койко-дней, из них в ОРИТ – $7,5 \pm 6,1$ [1–21] дней.

Таким образом, исследования показали, что у детей с тяжелой формой COVID-19 и коморбидными заболеваниями может возникать такое серьезное осложнение как «цитокиновый шок». Благодаря применению off-label рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 (тоцилизумаб) у детей этой уязвимой категории, было достигнуто клиничко-лабораторное улучшение в виде снижения маркеров системного воспаления, уменьшения объема поражения легочной ткани. Своевременное комплексное назначение и коррекция антибактериальной и противогрибковой терапии после введения тоцилизумаба, проведение иммунозаместительной терапии (ВВИГ, иммуноглобулин человека против COVID-19) позволили избежать развития тяжелых форм бактериально-грибковых осложнений, ухудшения состояния пациентов и предотвратить летальный исход заболевания, что определяет безопасность и эффективность применения ингибиторов рецепторов ИЛ-6 в педиатрической практике.

Таблица 34 – Динамика лабораторных показателей пациентов на фоне биологической терапии тоцилизумабом

Исследование	Показатель	при поступлении, абс±m [n _{min} , n _{max}]	через 3-5 дней после введения, абс±m [n _{min} , n _{max}]	через 10-14 дней после введения, абс±m [n _{min} , n _{max}]	Референсные значения
ИФА крови SARS-CoV-2	IgM	3,56±4,3* [0,09; 15,09]	13,2±8,5* [0,3; 24,2]	7,2±8,5* [1,37; 24,43]	0–2 ед/мл
	IgG	64,3±100,1* [0,1; 423,81]	113,7±71,7* [28,7; 222,7]	189,6±88,2* [108,24; 321; 72]	0–10 ед/мл
Клинический анализ крови	Лейкоциты	8,1±7,8 [1,1; 54,5]	11,2±6,6 [1,4; 33,8]	11,7±5,4 [1,4; 22,8]	4–9×10 ⁹ /л
	Лимфоциты	22,3±14,1 [4; 74,9]	22,5±16,8 [1; 78]	27,9±17,0 [6,8; 78]	2,7–4,9×10 ⁹ /л
	Нейтрофилы	72,8±15,6 [18,9; 94]	71,5±20,4 [3,7; 98]	65,9±20,7 [3,7; 90,6]	0–5%
	Моноциты	3,8±3,3 [0; 16,9]	3,8±2,0 [1; 9,5]	3,9±2,8 [1; 12]	4–11%
	Тромбоциты	225,2±111,5 [33; 641]	27,65±94,2 [70; 412]	276,1±93,1 [87; 415]	150–450×10 ⁹ /л
	Эритроциты	4,76±0,8 [2,71; 6,22]	4,9±0,9 [2,6; 7,6]	4,9±0,7 [3,06; 5,94]	4–5×10 ¹² /л
	Гемоглобин	135,5±21,0 [84; 178]	148,9±54,3 [91; 465]	150,1±58,5 [110; 465]	120–140 г/л
	СОЭ	13,8±10,2 [2; 40]	13,3±12,3 [2; 45]	10,7±10,5 [2; 45]	2–10 мм/ч
Биохимический анализ крови	Общий белок	69,8±12,7 [8,6; 98,5]	68,9±9,7 [26,1; 81,2]	70±7,7 [57,4; 82]	64–83 г/л
	Альбумин	39,8±6,9 [4,6; 48]	40,2±4,1 [32; 50,9]	40,7±4,2 [33; 52]	33–50 г/л
	Общий билирубин	11,9±13,1 [0,1; 73,1]	10,3±5,3 [2,2; 24]	9,9±7,2 [0,7; 29,2]	3,41–17 кмоль/л

Продолжение таблицы 34

Исследование	Показатель	при поступлении, абс±m [n _{min} , n _{max}]	через 3-5 дней после введения, абс±m [n _{min} , n _{max}]	через 10-14 дней после введения, абс±m [n _{min} , n _{max}]	Референсные значения
Биохимический анализ крови	АСТ	78,1±65,0 [6,6; 278,7]	72,6±91,9 [11,5; 463,7]	56,9±67,5 [10; 350]	10–40 Ед/л
	АЛТ	67,8±61,9* [11; 311,7]	117,1±126,7* [18,7; 516,8]	124,7±127,9* [18,8; 545]	10–40 Ед/л
	Креатинин	79,7±39,7 [2,5; 242]	85,2±43,0 [27; 217]	84,8±41,4 [27; 196]	54–97 мкмоль/л
	Мочевина	5,2±2,6 [1,9; 16,7]	14,4±4,1 [2,4; 253,2]	8,6±4,2 [4,3; 22]	2,39–6,39 ммоль/л
	ЛДГ	1132,3±699,1* [236; 3230,2]	1208,9±829,4* [190; 3491,2]	669,72±467,5* [187; 1767,9]	0–500 Ед/л
	КФК	919,9±2194,8* [15,7; 7996]	113±162,7* [14,5; 534,7]	-	0–181 Ед/л
	Ферритин	676,6±487,4 [30; 1200]	485,4±431,7 [15; 1200]	646,2±401,7 [54,1; 1200]	10–160 нг/мл
	СРБ	81,5±76,5 [0,2; 356,2]	16,6±32,9 [0,36; 173,61]	15,2±29,4 [0,03; 108,1]	0–5,0 мг/л
	ПКТ	0,2±0,4 [0,05; 1,39]	2,0±7,2 [0,05; 27,9]	0,56±0,4 [0,05-0,94]	0–0,5 нг/мл
	NT-proBNP	74,8±72,0 [18,24; 182,3]	-	-	до 125 пг/мл
Коагулограмма	Фибриноген	4,1±1,6 [1,33; 8,54]	2,7±1,2 [1,03; 5,77]	1,7±0,7 [0,79; 3,55]	1,8–3,5 г/л
	D-димер	2061,5±440,2* [102; 9873,3]	1318,4±737,8* [190; 7953]	1272,1±536,9* [192; 7742]	0–500 нг/мл
	ИЛ-6	453,15±35,6* [5; 5000]	127,8±93,6* [5; 412]	-	до 7 пг/мл

*p<0,05

7.4. 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

Начиная с 2020 г., были созданы методы диагностики и терапии, основанные на эпидемиологических данных и клинических особенностях SARS-CoV-2 у детей.

На основании полученных современных данных с учетом существующих нормативных документов, отечественных и зарубежных клинических рекомендаций разработаны актуальные алгоритмы диагностики и лечения детей разного возраста с COVID-19, которые определяют стратегию и объем необходимого лечения. При этом учитываются возраст пациента, разнообразие клинических симптомов, степень тяжести и продолжительность болезни, а также сопутствующие заболевания. Важную роль в разработанных алгоритмах играют случаи с коморбидными состояниями, требующие применения передовых методов лечения для минимизации риска осложнений на ранних этапах инфекции.

Особое внимание в алгоритмах уделено детям с коморбидной патологией, которые требуют применения инновационной терапии для предупреждения развития тяжелых/критических форм новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на самых ранних сроках заболевания.

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 49).

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



Рисунок 50 – 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 51, Рисунок 52).

Алгоритм диагностики и лечения детей со среднетяжелой формой COVID-19

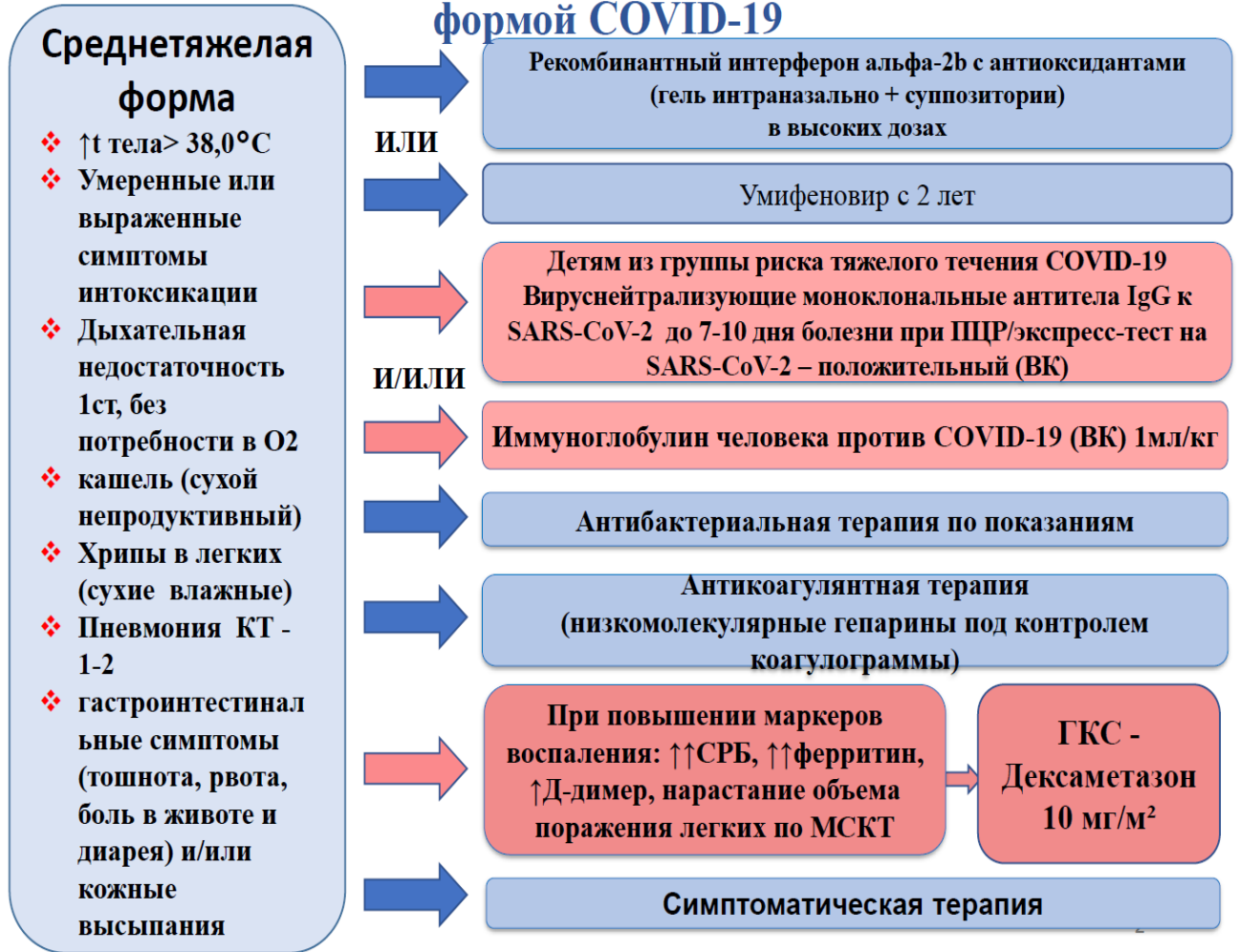


Рисунок 51 – Алгоритм диагностики и лечения детей со среднетяжелой формой COVID-19

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



Рисунок 52 – Алгоритм диагностики и лечения детей с тяжелой и критической формой COVID-19

В период пандемии COVID-19 наиболее сложным вопросом был выбор противовирусной терапии. В начале эпидемии в различных публикациях встречались данные о применении рибавирина, осельтамивира, галавита и др., но их эффективность не была подтверждена в последующих исследованиях.

Интерферон альфа-2b и умифеновир используются в соответствии с Временными методическими рекомендациями (ВМР) Министерства здравоохранения Российской Федерации №2 от 24 мая 2020 г. для лечения легких и среднетяжелых форм COVID-19 у детей. Эти препараты были выбраны на основе доступных на тот момент данных и продолжают применяться до сих пор (Глава 8).

При тяжелой и критической формах разработаны схемы применения инновационной терапии – ВНА, иммуноглобулина человека против COVID-19 и ингибитора рецепторов ИЛ-6 (глава 7). 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.

ГЛАВА 8. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЫСОКОДОЗНОЙ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С COVID-19

Проведено открытое нерандомизированное сравнительное научное исследование эффективности и безопасности применения в высоких дозах рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами (препарат ВИФЕРОН®) в терапии COVID-19 у детей.

Исследование эффективности высоких доз интерферона альфа-2b с антиоксидантами проводилось в 2 этапа.

На I этапе проводилось научное сравнительное исследование эффективности и безопасности высоких доз интерферона альфа-2b с антиоксидантами (ВИФЕРОН) и умифеновира. Из участников исследования были сформированы 2 группы.

Диагноз U07.1 «Коронавирусная инфекция COVID-19», среднетяжелая форма выставляли на основании положительного результата лабораторного исследования (методами ПЦР или ИФА) и наличия клинических симптомов: лихорадки, интоксикации (слабость, вялость, головные и/или мышечные боли и др.), катаральных симптомов, клинических проявлений поражения ЖКТ (боли в животе, диарея).

Все пациенты дополнительно получали симптоматическую терапию в соответствии с действующими на момент исследования методическими рекомендациями «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей», утвержденными Минздравом России.

В основной группе было выявлено сокращение длительности клинической симптоматики COVID-19 по сравнению с показателями в группе детей, получавших умифеновир (Рисунок 53). Статистически значимые различия получены в сроках длительности кашля ($p=0,002$), слабости ($p<0,001$), нарушения обоняния ($p<0,000$), заложенности носа ($p=0,006$), болей в горле ($p<0,000$), хрипов в легких ($p=0,002$), гиперемии зева ($p <0,000$) и боли в ушах ($p=0,017$).

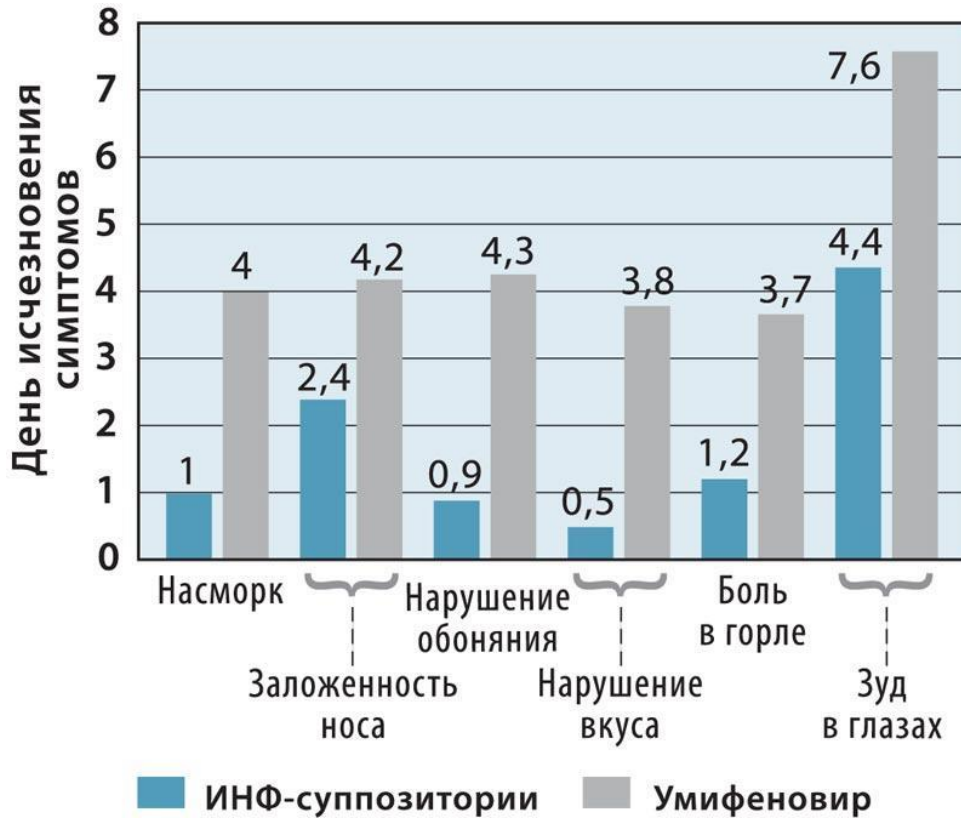


Рисунок 53 – Сравнение продолжительности клинических проявлений в исследуемых группах

Длительность вирусывыделения также статистически значимо различалась между группами: 97,1% пациентов основной группы показали отрицательный результат ПЦР-исследования на SARS-CoV-2 к третьему визиту и 100% – к пятому визиту, то время как в контрольной группе эти показатели составили 71,4% и 92,9% соответственно (Рисунок 54).

Результаты регрессионного анализа показывают, что у пациентов, получавших высокие дозы интерферона альфа-2b в комбинации с антиоксидантами, отмечалась более быстрая элиминация РНК SARS-CoV-2 по сравнению с пациентами, проходящими стандартную терапию ($p < 0,001$) (Таблица 35).

Не было статистически значимой разницы в частоте обнаружения РНК SARS-CoV-2 в фекальных образцах между основной и контрольной группами. До лечения РНК SARS-CoV-2 была обнаружена у 30% пациентов в основной группе и

у 25,7% пациентов в контрольной группе ($p=0,706$). Подобное соотношение сохранялось и к 10-му дню терапии (28,6% и 25,7% соответственно, $p=0,849$).

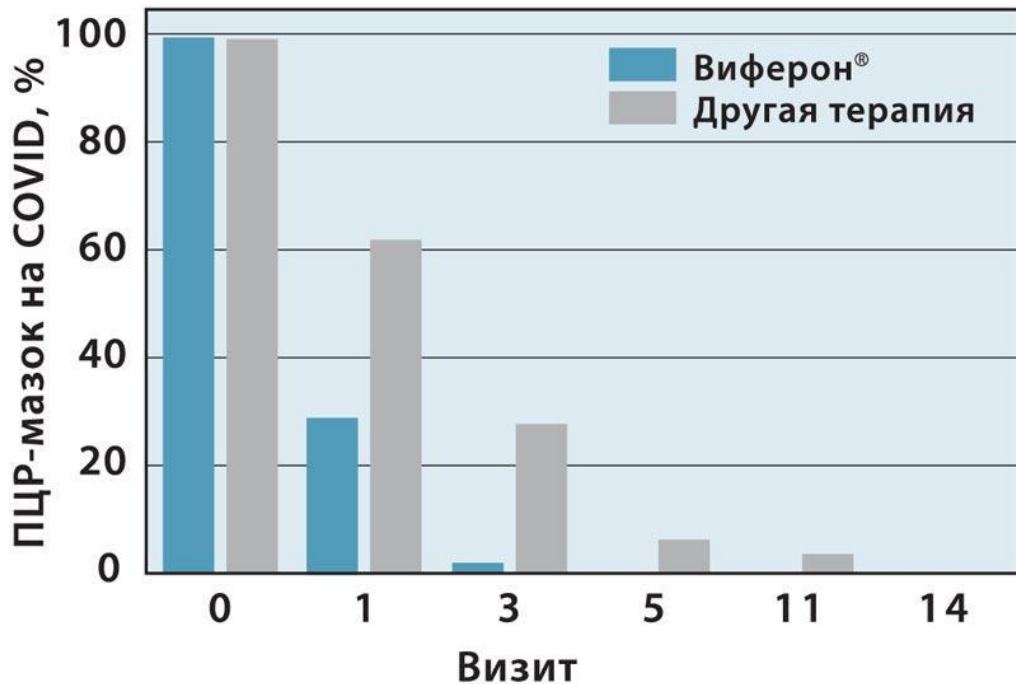


Рисунок 54 – Динамика элиминации вируса SARS-CoV-2 (по результатам полимеразной цепной реакции в образцах из носоглотки)

Таблица 35 – Продолжительность элиминации РНК SARS-CoV-2 в основной и контрольной группах ($p<0,00001$)

Переменная	Стандартная терапия + интерферон альфа-2b в высокой дозе (n=74)	Стандартная терапия + умифеновир (n=70)
Медиана времени элиминации вируса в образцах из носоглотки, дни	4,5 [2,0–10,0]	10,0 [10,0–12,0]

Уровни IgM и IgG к вирусу SARS-CoV-2 в начале исследования не показали статистически значимого различия между группами. Средний уровень антител класса IgM составил $0,53 \pm 0,52$ ОЕ/мл в основной группе и $0,80 \pm 0,77$ ОЕ/мл в контрольной группе ($p=0,495$). Для антител класса IgG средние уровни составили $39,9 \pm 91,51$ ОЕ/мл и $85,62 \pm 142,36$ ОЕ/мл соответственно ($p=0,626$).

Полученные результаты указывали на то, что на начальном этапе исследования различия в иммунном ответе, измеряемом уровнями антител IgM и IgG, между группами не были достаточно велики, чтобы считаться статистически значимыми. Это может быть важным при оценке эффективности терапии, так как предполагается, что обе группы начинали с сопоставимого уровня иммунитета к вирусу.

На фоне терапии уровень антител класса IgM пропорционально вырос к 10-му дню лечения в обеих группах и составил соответственно $4,44 \pm 10,32$ и $4,75 \pm 4,12$ ОЕ/мл ($p=0,12$) (Рисунок 55).



Рисунок 55 – Динамика уровня иммуноглобулинов IgM в исследуемых группах

Результаты регрессионного анализа, указывающие на статистически значимое ускорение нарастания уровня антител класса IgG у пациентов основной группы к концу терапии, являются важным показателем эффективности лечения и подтверждают, что наблюдаемые изменения в уровне антител IgG являются значимыми и не случайными ($p=0,002$). Это может свидетельствовать о более активном иммунном ответе в основной группе по сравнению с контрольной группой или другими сравниваемыми параметрами (Рисунок 56).

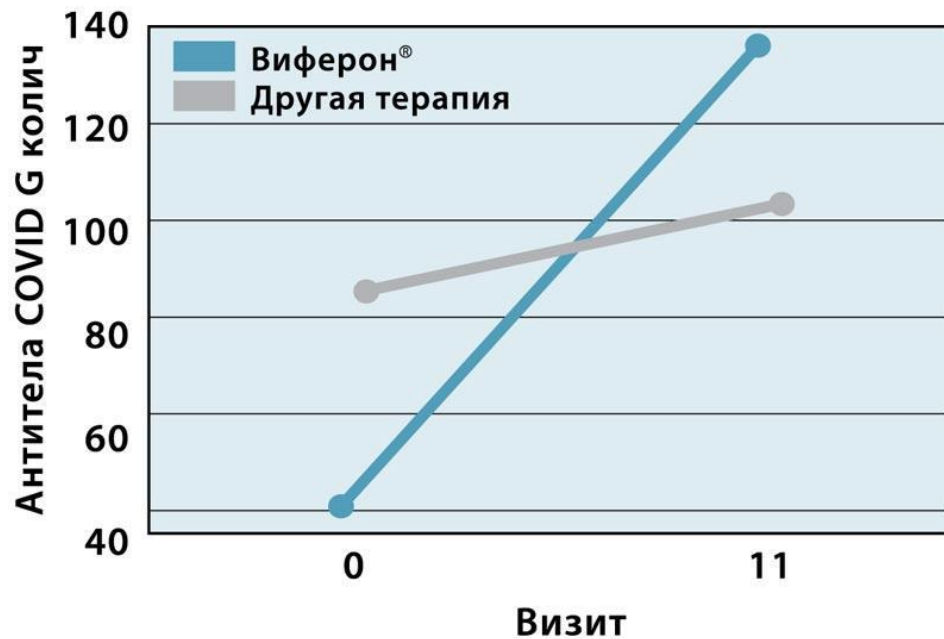


Рисунок 56 – Динамика уровня иммуноглобулинов IgG в исследуемых группах

Данные показывают, что динамика лабораторных показателей воспаления оставалась в пределах нормы на фоне терапии в обеих исследуемых группах. Уровень провоспалительного цитокина ИЛ-6, который является важным маркером воспаления, был следующим:

- в группе интерферонотерапии – $3,43 \pm 4,74$ пг/мл;
- в группе, получавшей умифеновир – $5,58 \pm 9,83$ пг/мл ($p=0,567$).

С-реактивный белок, важный показатель воспаления, показывал снижение в обеих группах:

- в основной группе – $4,91 \pm 2,91$ мг/л;
- в группе сравнения – $5,5 \pm 4,82$ мг/л ($p=0,656$).

Значение достоверности (p) было выше 0,05 в обоих случаях, что указывает на отсутствие статистически значимой разницы между группами и может свидетельствовать о схожести эффекта терапии на показатели ИЛ-6 и СРБ в обеих группах. Это может быть полезно для оценки и сравнения эффективности различных терапевтических подходов.

В течение всего периода наблюдения нежелательных явлений зарегистрировано не было. Применение комбинированной терапии с использованием интерферона альфа-2b может способствовать улучшению

клинической картины у пациентов с COVID-19, что может привести к следующим положительным эффектам:

- более быстрому купированию основных клинических симптомов COVID-19, что может существенно улучшить самочувствие пациентов;
- ускоренному формированию антител класса IgG к SARS-CoV-2, что указывает на развитие иммунного ответа;
- сокращению времени элиминации вируса SARS-CoV-2 из носоглотки, что важно для предотвращения распространения инфекции.

На II этапе исследования проводилось сравнительное исследование эффективности и безопасности обычных и высоких доз интерферона альфа-2b с антиоксидантами (ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные и гель для наружного и местного применения) и умифеновира в терапии COVID-19 у детей.

Всех детей разделили на 3 группы после оценки их соответствия критериям участия и получения согласия от их законных представителей.

Эффективность терапии оценивалась по продолжительности катаральных симптомов COVID-19, времени элиминации SARS-CoV-2 в образцах из носоглотки и другим критериям. Безопасность терапии оценивалась по выявлению нежелательных явлений, нежелательных реакций и по динамике жизненно важных физиологических показателей пациентов.

Всего в исследование было включено 210 пациентов, из них 93 (44,3%) ребенка – в возрасте от 1 года до 7 лет и 117 (55,7%) детей – в возрасте от 8 до 17 лет. Медиана возраста составила 10 лет, роста – 142 см, веса – 39 кг. Коморбидная патология была у 74 (35,2%), контакт с больным COVID-19 зафиксирован у 141 (67,5%), аллергические реакции в анамнезе – у 38 (18,2%).

Набор пациентов продолжался с 23 марта 2020 г. по 11 августа 2021 г. до достижения запланированного размера выборки. Период терапии длился 10 дней, период последующего наблюдения – 14 дней, начиная с первого дня терапии.

В группу пациентов, получавших терапию препаратом ВИФЕРОН® в обычной дозе, было включено больше пациентов из младшей возрастной группы, чем в группах высокой дозы и контроля.

По частоте сопутствующих заболеваний, сопутствующей терапии, аллергоанамнезу и установленному контакту с больными COVID-19 группы пациентов существенно не отличались между собой.

На день включения в исследование ни у одного из пациентов не было зафиксировано нарушения сознания. Частота проявления остальных клинических симптомов в разных группах терапии была сопоставима.

Продолжительность всех катаральных симптомов рассчитывалась как время их полного купирования с начала лечения пациентов.

Медиана времени сохранения хотя бы одного катарального симптома у пациентов в группе высокой дозы была на 3 дня меньше, чем в контрольной группе, и на 4 дня меньше, чем в группе обычной дозы (Рисунок 57).

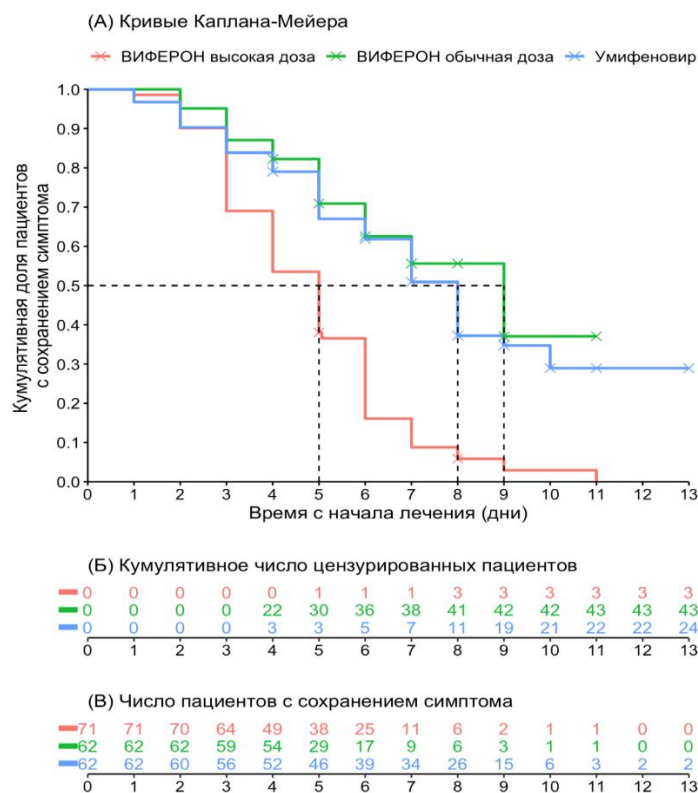


Рисунок 57 – Динамика всех катаральных симптомов в разных группах терапии (пунктирные линии – медианы времени сохранения симптома, крестики – цензурированные наблюдения)

В анализ были включены только пациенты с положительным результатом ПЦР-теста. Медианное время элиминации РНК SARS-CoV-2 у пациентов в группе

«ВИФЕРОН высокая доза» было на 3 дня меньше, чем в контрольной группе детей, получивших умифеновир ($p=0,023$), и на 2 дня меньше, чем в группе детей «ВИФЕРОН обычная доза». Статистическая значимость ($p=0,023$) подтверждает, что наблюдаемое улучшение не является случайным и что высокие дозы «ВИФЕРОН» могут быть эффективным дополнением к стандартной терапии (Рисунок 58).

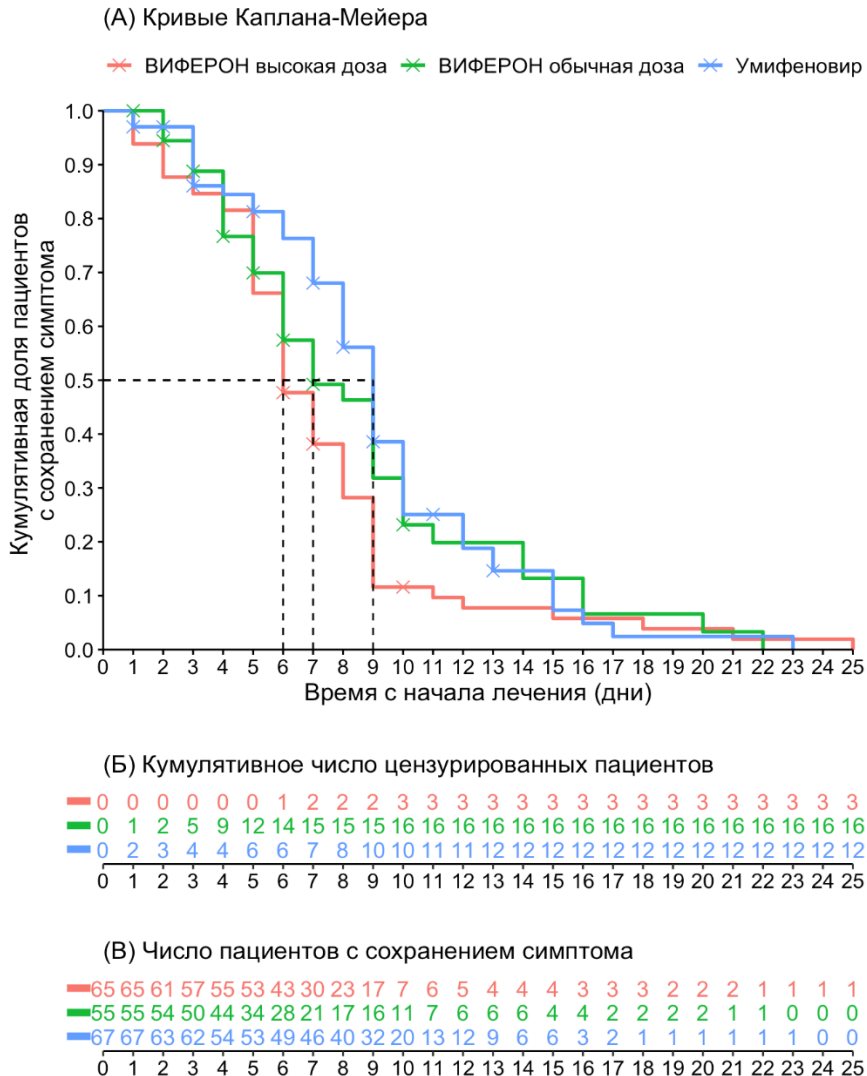


Рисунок 58 – Динамика элиминации SARS-CoV-2 в разных группах терапии

Улучшение динамики общего состояния детей рассчитывалось полуколичественно в баллах на 10 день терапии. За улучшение принималось любое снижение величины показателя «общий балл» к концу терапии (визит 10) по

сравнению со значением в начале лечения (визит 1). По результатам сравнения долей пациентов с улучшением, отличия между группами не выявлены (Таблица 35).

Таблица 35 – Улучшение общего состояния здоровья у пациентов в разных группах терапии на 10 день с начала лечения

Переменная	ВИФЕРОН высокая доза	ВИФЕРОН обычная доза	Умифеновир	Всего пациентов
Улучшение общего состояния на 10 день терапии:				
есть	72 (97,3%)	65 (98,5%)	49 (70,0%)	186 (88,5%)
нет	2 (2,7%)	1 (1,5%)	21 (30,0%)	24 (11,5%)
Всего пациентов	74 (100%)	66 (100%)	70 (100%)	210 (100%)

На 10 день после лечения зарегистрировано разрешение пневмоний, вызванных SARS-CoV-2, у 8 (10,8%) детей из группы «ВИФЕРОН высокая доза», и у 13 (17,5%) детей отмечена положительная рентгенологическая динамика за счет уменьшения объема поражения паренхимы легкого по данным МСКТ ОГК. В контрольной группе детей после лечения умифеновиром разрешение пневмонии наступило у 5 (7,14%) пациентов, и у 22 (31,4%) сохранялись изменения в легких. У 3 (4,5%) детей из группы, получавшей интерферон альфа-2b с антиоксидантами в обычной дозе, выявлено разрешение пневмоний, вызванных SARS-CoV-2, и у 4 (6,0%) детей регистрировалась положительная динамика по данным МСКТ ОГК.

Продолжительность всех клинических симптомов заболевания рассчитывалась как время их полного купирования с начала лечения пациентов.

Медиана времени сохранения хотя бы одного катарального симптома у пациентов в группе высокой дозы была на 3 дня меньше, чем в контрольной группе, и на 4 дня меньше, чем в группе обычной дозы (Рисунок 59).

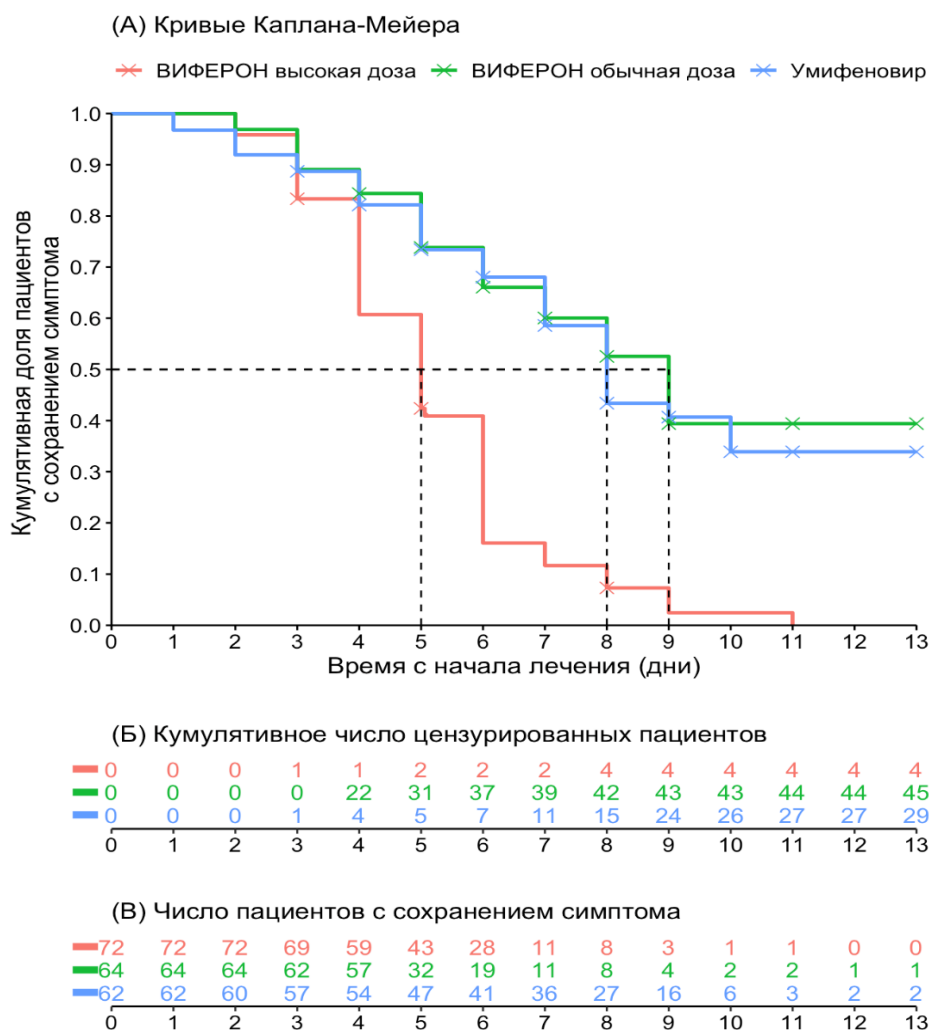


Рисунок 59 – Динамика всех клинических симптомов «общий балл» в разных группах терапии

В каждой группе пациентов наблюдалась положительная динамика показателя «общий балл». На начало лечения максимальное значение показателя в основной группе достигало 5 баллов, в контрольной – 4 балла. К концу периода лечения и периода наблюдения максимальное значение показателя в каждой группе не превышало 3 баллов. Медианы (межквартильный размах) показателя во всех группах к концу периода лечения составили 0 (0–2) баллов, к концу периода наблюдения – 0 (0–2) баллов в основной и 0 (0–0) баллов в контрольной группе.

В период терапии потребность в дополнительном кислороде отмечена у пациентов во всех группах: в группе «ВИФЕРОН высокая доза» у 1 пациента в

течение 1 дня; в группе «ВИФЕРОН обычная доза» у 1 пациента в течение 2 дней; в группе «Умифеновир» у 2 пациентов в течение 3 и 8 дней.

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.

Доли пациентов с положительным результатом ПЦР на содержание вирусного антигена в образцах кала существенно не отличались ни до, ни после терапии.

В группах пациентов, принимавших препараты интерферона альфа-2b, время элиминации SARS-CoV-2 в образцах из носоглотки статистически значимо сокращалось на 3 дня по сравнению с контрольной группой «Умифеновир» ($p=0,0043$) для высокой дозы и на 2 дня – для обычной дозы. Из 5 катаральных симптомов заболевания (кашля, насморка, заложенности носа, гиперемии зева, боли в горле) положительный эффект терапии в группах высокой дозы и обычной дозы по сравнению с контрольной группой был выявлен только для кашля – его продолжительность сократилась на 3 и 1 день соответственно.

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

Доли пациентов с наличием антител классов IgG и IgM к SARS-CoV-2 статистически значимо не отличались между группами до лечения. До начала терапии уровень антител IgG и IgM в каждой группе был ниже соответствующего порогового значения. После курса терапии уровень IgG в группах увеличился на 2

порядка, превысив пороговое значение 10 МЕ/мл; уровень антител в контрольной группе был статистически незначимо выше, чем в основной. Уровень IgM у пациентов групп к концу лечения увеличился на порядок, при этом медианное значение показателя в основной группе было ниже порогового значения 2 ОСЕ, а в контрольной – статистически незначимо выше, чем в основной группе.

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 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.

Таким образом, 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 на 3 дня по сравнению с терапией умифеновиром ($p=0,023$), а в обычной дозе – на 2 дня по сравнению с терапией COVID-19 умифеновиром.

Доли пациентов с улучшением общего состояния здоровья на 10 день от начала лечения были одинаковы в группах противовирусной терапии.

У пациентов, получавших в дополнение к стандартной терапии COVID-19 препараты интерферона альфа-2b обычной дозы, медианная продолжительность кашля была на 1 день меньше, чем у пациентов, получавших умифеновир в дополнение к стандартной терапии, а высокой дозы – на 3 дня меньше.

Длительность симптомов интоксикации и поражения респираторного тракта (с развитием пневмонии) не зависела от характера противовирусной терапии.

Среди пациентов с COVID-19 и anosmией (потеря запаха) выявлено более быстрое выздоровление у детей из групп, получавших препараты интерферона

альфа-2b с антиоксидантами в дополнение к стандартным методам лечения COVID-19, а именно восстановление обоняния произошло на пять дней раньше, чем у пациенты, получавших умифеновир наряду со стандартной терапией.

По профилю безопасности отличий между тремя группами детей, получивших противовирусную терапию COVID-19, не было, используемые препараты безопасны.

Статистически подтверждено, что назначение высокодозных препаратов интерферона альфа-2b с антиоксидантами у пациентов с COVID-19 привели к более быстрому регрессу симптоматики к 11 дню лечения, образованию высокого титра защитных антител IgG к SARS-CoV-2 ($p = 0,002$) и уменьшению вирусывыделения на 3 дня по сравнению с контрольной группой и на 1 день по сравнению с группой интерферона альфа-2b в обычной дозе. Побочные эффекты и нежелательные явления при применении препарата интерферона альфа-2b в высокой дозе не выявлены, что делает этот подход потенциально безопасным для широкого применения и позволяет включить этот препарат в стартовую терапию COVID-19 у детей.

ГЛАВА 9. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИСТЕМЫ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ И ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ COVID-19 В ДЕТСКОМ МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

Перед лицом крупной эпидемии государства могут принять различные подходы. Были идентифицированы три основные категории.

– **Пассивный ответ.** Правительства разрешают собрания и воздерживаются от реализации значительных ограничительных мер, например, Швеция, Индия, африканские страны и Латинская Америка, которые были сосредоточены на защите только пожилых людей.

– **Запаздывающий ответ.** Страны Ближнего Востока, США, Великобритания, Италия, Испания и некоторые другие европейские государства демонстрировали запаздывающий ответ. По данным министра здравоохранения США, своевременные действия двумя неделями ранее могли спасти половину погибших жизней.

– **Опережающий ответ.** Россия, Сингапур, Тайвань и Южная Корея приняли ограничительные меры и распределили ресурсы больниц в начале развития эпидемии. Впоследствии к борьбе с распространением вируса была подключена массовая вакцинация населения.

Потребовалось в короткие сроки перепрофилировать многие непрофильные стационары. В ряде медицинских организаций не была предусмотрена материально-техническая база, которая бы позволяла организовать лечебный процесс с соблюдением необходимых противоэпидемических мероприятий. Не было специальных инфекционных боксов для изоляции больных, санпропускников для персонала и пр. Не хватало госпитальных эпидемиологов с опытом в области инфекционного контроля по созданию и поддержанию безопасной среды. Эти недостатки в конечном итоге представляли серьезную проблему для эффективного ответа на пандемию, потенциально влияя на уход за пациентами и безопасность персонала.

В полной мере оказание стационарной медицинской помощи детям с COVID-19 в г. Москве было организовано, начиная с первого пациента, поступившего 09.03.2020 в ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ».

В детском многопрофильном стационаре проводились: своевременная изоляция ребенка с подозрением на заболевание, вызванное SARS-CoV-2, строгое соблюдение порядков и алгоритмов действия при выявлении больного с COVID-19, схем по отдельной маршрутизации пациентов согласно выделенным зонам, проведение текущей и заключительной дезинфекции, разработанные и утвержденные администрацией больницы в соответствии с особенностями функционирования детского многопрофильного стационара, действующих нормативных документов и санитарного законодательства РФ.

В подъёмы заболеваемости COVID-19 в г. Москве весь инфекционный корпус ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ», состоящий из 5 инфекционных отделений (400 коек, из которых 60 коек в мельцеровских боксах), был задействован в оказании медицинской помощи детям с COVID-19, а при снижении заболеваемости медицинская помощь оказывалась в мельцеровских боксах, расположенных на 1 этаже инфекционного корпуса.

В Российской Федерации в структуре детских стационаров имеются мельцеровские боксы, которые сохранили свою актуальность, особенно в период эпидемии коронавирусной инфекции COVID-19. Уникальностью детского многопрофильного стационара является наличие мельцеровских боксов в приемном отделении и в инфекционном корпусе на 1 этаже, что обычно характерно только для монопрофильных инфекционных больниц.

Профилактические и противоэпидемические мероприятия в отношении COVID-19 в детском многопрофильном стационаре были организованы в соответствии с требованиями к работе в инфекционных стационарах, изоляторах и обсерваторах, изложенных в действующих нормативных и методических документах: СП 3.1.3597-20 «Профилактика новой коронавирусной инфекции COVID-19»; Санитарные правила и нормы СанПиН 2.1.3684-21; Постановление главного государственного санитарного врача РФ от 24.01.2020 №2, приказ ДЗМ

от 30.01.2020 № 65 о мероприятиях по своевременному выявлению, диагностике и профилактике инфекции, вызванной коронавирусом 2019-nCov; Приказ Минздрава России от 19.03.2020 № 198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19»; МР 3.1.0229-21 «Рекомендации по организации противоэпидемических мероприятий в медицинских организациях, осуществляющих оказание медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) (подозрением на заболевание) в стационарных условиях»; письмо Роспотребнадзора от 23.01.2020 № 02/770-2020-32 «Об инструкции по проведению дезинфекционных мероприятий для профилактики заболеваний, вызываемых коронавирусами».

9.1. Организация оказания медицинской помощи при госпитализации больных или лиц с подозрением на COVID-19 в приемном отделении детского многопрофильного стационара

Пациенты, поступившие по каналу скорой медицинской помощи с диагнозом «ОРВИ, COVID-19, контакт с COVID-19», а также обратившиеся «самотеком» с лихорадкой 37°C и выше и с респираторными (катаральными) проявлениями, контактировавшие с заболевшими COVID-19, определяются в мельцеровский бокс. Пребывание пациента в мельцеровском боксе минимизирует его контакты с другими пациентами, а также снижает риск заражения медицинского персонала (Рисунок 60).

Предварительный сбор эпидемиологического анамнеза для принятия решения о размещении пациента в «красную» или «зеленую зону» производится по видеодомофону из диспетчерской.

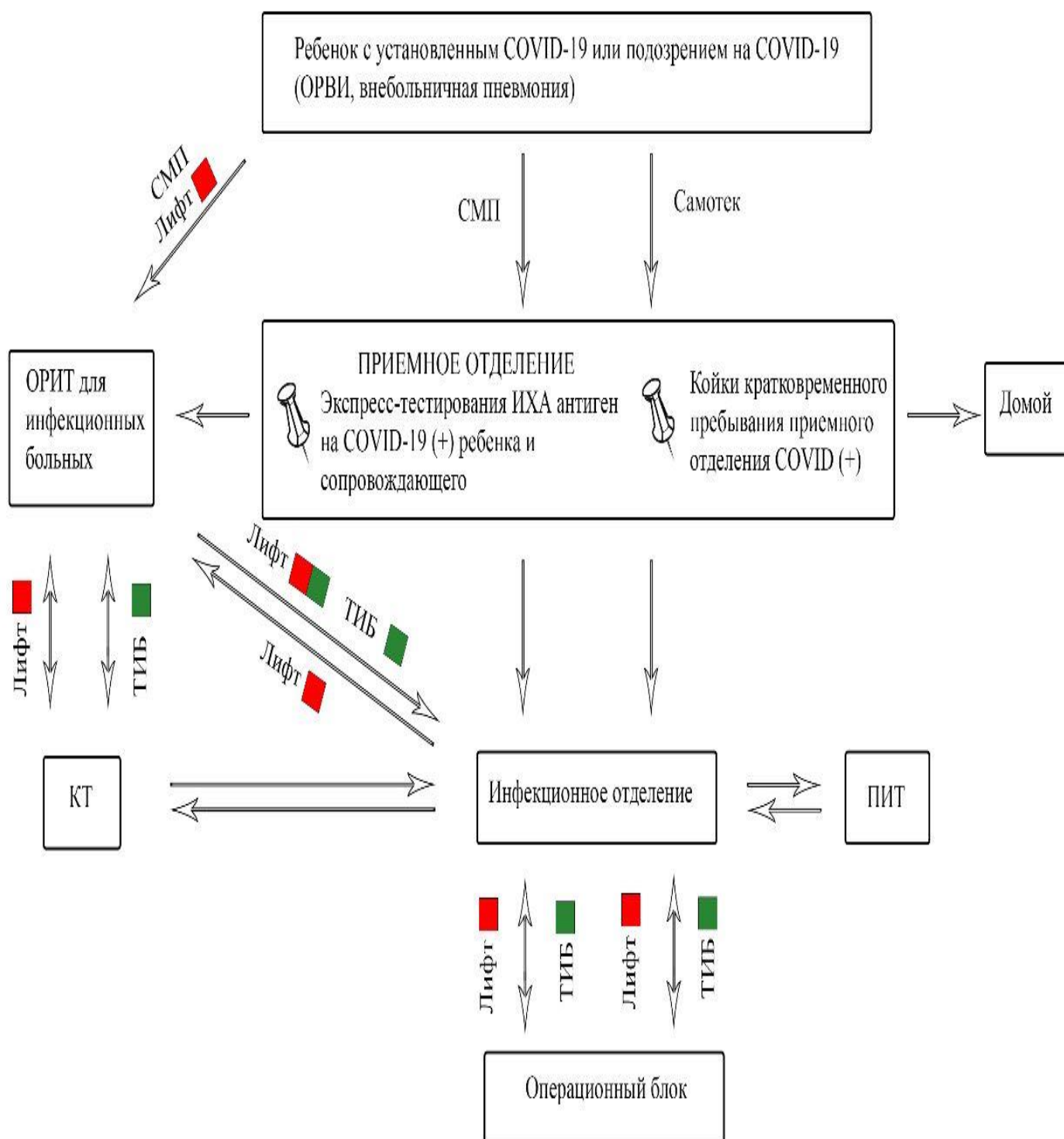


Рисунок 60 – Маршрутизация детей с подтвержденным COVID-19 или подозрением на территории детского многопрофильного стационара в период эпидемии COVID-19

СМП – канал госпитализации «Скорая медицинская помощь»

ТИБ – изолирующий транспортировочный инфекционный бокс

ПИТ – палата интенсивной терапии

Ребенка с температурой тела 37°C и выше, респираторными (катаральными) проявлениями, внебольничной пневмонией рассматривают как подозрительного на COVID-19. Осмотр пациента проводится в мельцеровском боксе приемного отделения.

С целью минимизации контактов в мельцеровском боксе один врач (педиатр или инфекционист) оказывает медицинскую помощь, в нем же выполняются при необходимости все манипуляции (забор крови, инъекции, катетеризация, неинвазивные манипуляции и др.).

В приемном отделении ребенку и родителю по уходу проводится экспресс-диагностика: иммунохроматографическое определение антигена SARS-CoV-2 и антигенов вирусов гриппа А, В в мазках из носо- и ротоглотки.

Врач приемного отделения уточняет у законного представителя ребенка данные эпидемиологического анамнеза ребенка и родителя с учетом страны и сроков пребывания, круг лиц, которые общались с ним, дату последнего посещения ДДУ, школы и др., и осуществляет предоставление информации о пациенте в информационный ресурс учета информации в целях предотвращения распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Данные о пациенте вносятся в единую электронную медицинскую карту стационарного больного, в эпидемиологическую карту АИС ОРУИБ и городской реестр направлений при проведении лабораторного обследования пациента.

При необходимости общение с другими медицинскими работниками приемного отделения происходит с помощью рации.

По каждому случаю заболевания (подозрения) в течение 2 часов направляется экстренное извещение о случае установления диагноза коронавирусной инфекции (COVID-19) в территориальные органы Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (регистрация случая в АИС ОРУИБ) с обязательным указанием клинической формы заболевания, тяжести течения, осложнений при их наличии и результатов лабораторного исследования при постановке диагноза «Коронавирусная инфекция COVID-19».

Сведения о заболевшем COVID-19 вносятся в «Журнал учета инфекционных заболеваний» (форма 060/у).

Для пациентов с COVID-19 и подозрением на COVID-19 в приемном отделении в обязательную документацию входит оформление анкеты на пациента и его законного представителя при сопровождении с целью выявления подробного эпидемиологического анамнеза. Анкеты фотографируют и в режиме онлайн отправляют на электронную почту отдела мониторинга новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) ДЗМ.

Передвижение больных в сопровождении медицинского персонала происходит, согласно разработанной схеме маршрутизации пациентов с COVID-19, из приемного отделения для проведения рентгенологического исследования (МСКТ ОГК), для перевода в ОРИТ.

В исключительном порядке может использоваться транспортировочный изолирующий бокс (ТИБ) для инфекционных больных – надёжное средство биологической защиты, предназначенное для безопасной транспортировки пациентов в период пандемии COVID-19, которое создаёт надёжный барьер между внутренней и внешней средой и обеспечивает высокий уровень безопасности как для пациента, так и для окружающих. Все перемещения новорожденных производятся в транспортном кузове. Кузов должен быть оснащен герметизирующими портами для манипуляций и проведения через стенки кузова необходимых для жизнеобеспечения ребенка устройств.

После клинического осмотра и оформления медицинской документации на санитарном транспорте больницы пациент доставляется в инфекционное отделение в сопровождении законного представителя и врача приемного отделения, который оказывал медицинскую помощь в приемном отделении, и передается постовой медицинской сестре.

Совместная транспортировка нескольких пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 из одного очага допускается при отсутствии противопоказаний по клиническому статусу. Перевозка контактировавших с

больными лиц вместе с больным из разных очагов на одном санитарном транспорте больницы из приемного отделения в инфекционные не допускается.

При выходе из «красной зоны» инфекционного отделения врач обрабатывает себя дезсредством и снимает СИЗ с последующим замачиванием в дезинфицирующем растворе и утилизацией, после чего производят дезинфекцию и обработку мельцеровского бокса приемного отделения.

Санитарный транспорт, доставивший пациента, направляется на площадку для дезинфекции транспорта. Дезинфектор, осуществляющий дезинфекцию транспорта, работает в защитном респираторе и в средствах защиты.

В случае отказа родителей от предложенной госпитализации ребенка, они подписывают отказ от дальнейшего лечения в стационарных условиях, и ребенок передается на амбулаторное лечение в детскую поликлинику по месту жительства с передачей актива. Дети из группы риска развития тяжелого течения COVID-19 предаются под наблюдение врача педиатра в телемедицинский центр ДЗМ. Эвакуация домой ребенка с установленным диагнозом COVID-19 осуществляется на санитарном транспорте больницы.

Всем пациентам и сопровождающим родителям, независимо от профиля отделения, проводится иммунохроматографическое определение антигена SARS-CoV-2 в назофарингеальном мазке, бесконтактным способом измеряется температура тела не только ребенку, но и сопровождающему лицу.

На период повышенной заболеваемости COVID-19 населения была прекращена плановая госпитализация больных с другими диагнозами в стационары и утвержден временный алгоритм плановой госпитализации пациентов в период заболеваемости населения COVID-19 с выделением observational блока в приемном отделении для плановых пациентов в строго отведенное время. Плановые пациенты не инфекционного профиля по направлению ДПП (форма 057/у) с отрицательными тестами на COVID-19 направляются в «зеленую зону» приемного отделения (Рисунок 61).

В обязательном порядке законный представитель заполняет дополнительное согласие на получение ребенком плановой медицинской помощи в стационарных

условиях в период повышенной заболеваемости населения новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

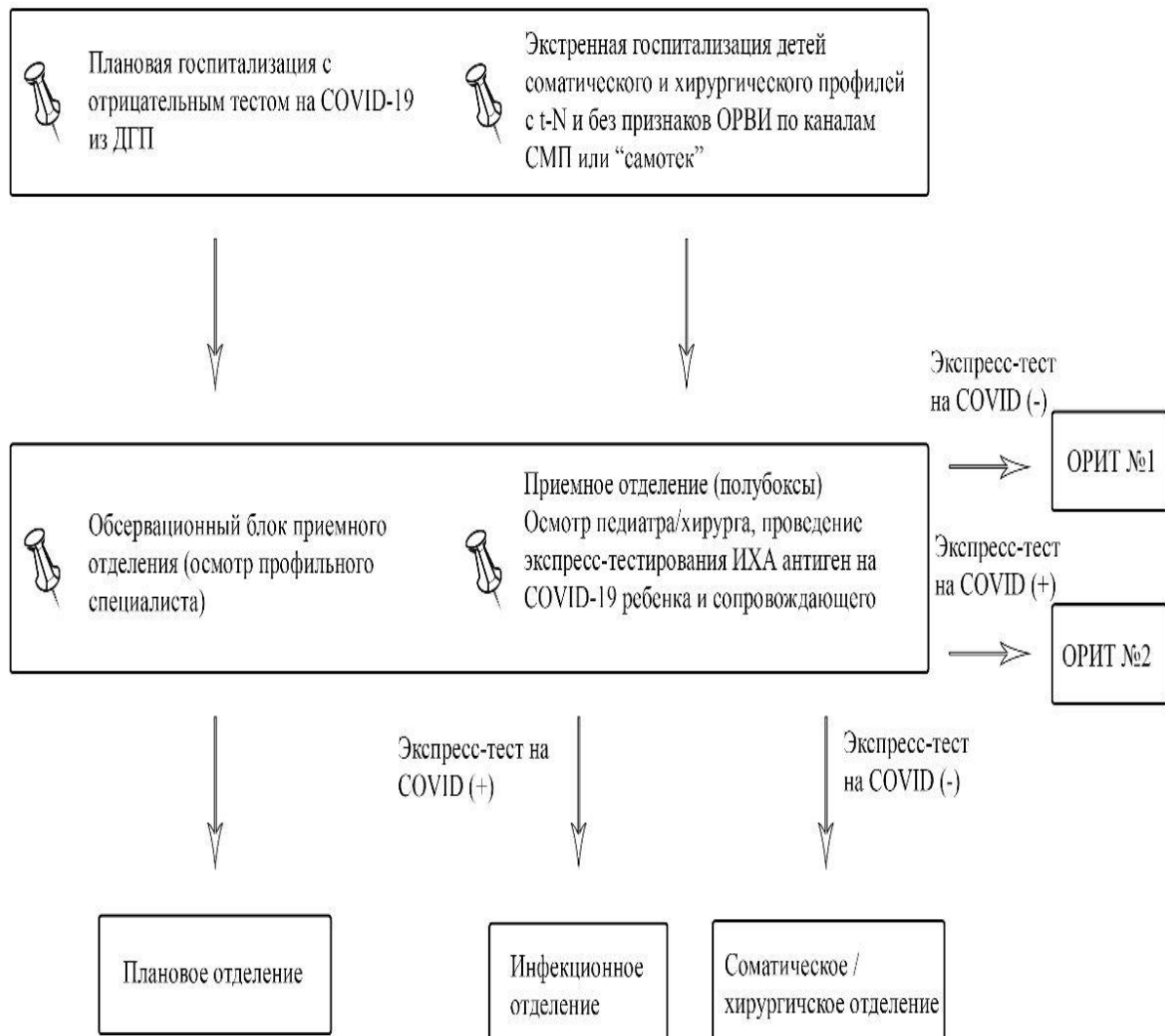


Рисунок 61 – Маршрутизация не инфекционных больных из приемного отделения в многопрофильный стационар в период эпидемии COVID-19

9.2. Оказание медицинской помощи детям с вероятным (клинически подтвержденным) случаем COVID-19 или подозрением на COVID-19 в инфекционном отделении детского многопрофильного стационара

Госпитализации в стационар подлежат дети со среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19 (а также с бессимптомной и легкой) при наличии коморбидного

заболевания, относящегося к группе риска развития тяжелого течения COVID-19 и при отсутствии условий для лечения детей на дому или гарантий выполнения рекомендаций (дети, проживающие в общежитиях, учреждениях социального обслуживания с круглосуточным пребыванием, пунктах временного размещения, социально неблагополучных семьях, с неблагоприятными социально-бытовыми условиями, иногородние дети, проходящие стационарное лечение в иных медицинских организациях, при положительном результате теста на COVID-19).

Пациенты с подозрением на инфекцию COVID-19 (обсервационное отделение) и с подтвержденной инфекцией COVID-19 должны быть разделены (должны находиться в разных инфекционных отделениях). При выявлении новых пациентов с подозрением на инфекцию они могут быть размещены в боксы вместе с другими детьми с подозрением на инфекцию COVID-19.

При положительном или сомнительном анализе госпитализацию больных (лиц с подозрением на заболевание) осуществляют в мельцеровские боксы инфекционных отделений или, при их отсутствии, в полубоксы со шлюзом и санузелом с соблюдением принципа цикличности заполнения боксов и с учетом тяжести состояния больных. Больной транспортируется в маске со всеми мерами предосторожности. Лиц с подозрением на заболевание рекомендуется размещать в одноместных палатах. Дети с подтвержденным диагнозом размещаются в боксах на 2 детей с родителем по уходу при соблюдении гигиенических требований в стационарах инфекционного профиля и размещении коек на расстоянии не менее 1,5–2 метра друг от друга. Самостоятельный выход пациентов за пределы боксов не допускается. Боксы оснащены кнопкой экстренного вызова медицинской сестры и корпоративным номером телефона отделения для связи с сотрудниками (лечащий врач, постовая медицинская сестра) и дежурным администратором больницы. Мобильные телефоны персонала обрабатываются при переносе в «чистую зону» путем проведения их дезинфекции спиртосодержащими средствами.

Всем детям с COVID-19, внебольничной пневмонией, ОРВИ при поступлении с симптомами респираторной инфекции проводится обследование методом ПЦР на возбудителей ОРВИ с определением в мазке из носоглотки

вирусов гриппа А, в том числе субтипов Н1N1, Н3N2, Н5N1; вируса гриппа В, вируса парагриппа 1, 2, 3, 4 типа, аденовируса групп В, С и Е, респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса, риновируса, бокавируса, коронавируса сезонного NL63/229Е (4 тип).

С целью уменьшения риска заноса COVID-19 в инфекционные отделения для лечения больных с ОРВИ и внебольничными пневмониями и своевременной организации лечения, при поступлении проводится дифференциальная диагностика внебольничных пневмоний с помощью методов лучевой диагностики (рентгенография/МСКТ ОГК) и лабораторных исследований (клинического анализа крови, ИФА на антитела к SARS-CoV-2, острофазных маркеров системного воспаления (СРБ, ферритин, фибриноген, ЛДГ), коагулограммы с D-димером, ИФА крови на *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* и микробиологических методов).

Каждая койка в инфекционном отделении оснащена кислородной точкой для проведения индивидуальной кислородотерапии, благодаря чему ребенок сможет получать увлажненный кислород непосредственно в боксе инфекционного отделения, что снизит риски ИСМП.

Инструментальные исследования – УЗИ и ЭКГ проводятся непосредственно в инфекционном боксе на переносных аппаратах, а рентгенография ОГК – на передвижных рентген-стойках.

Согласно схеме отдельной маршрутизации пациентов с внебольничными пневмониями неустановленной этиологии и пациентов с подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции COVID-19, выделяют следующие зоны: «красная» – для пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией COVID-19 и «зеленая» – чистая зона, для пациентов без коронавирусной инфекции COVID-19. В условиях высокой вероятности поступления пациента с новой коронавирусной инфекцией (занос и местная передача инфекции) строго используются индивидуально разработанные маршруты перемещения сотрудников, пациентов при поступлении и выписке с учетом «красной» и

«зеленой» зон. Цветная маркировка этих зон размещена в коридорах, на лифтах, в больничных холлах и др.

В детском стационаре организована работа санитарного шлюза, который является обязательным комплексом помещений, отделяющим зоны с различными уровнями загрязнения, в приемном отделении, ОРИТ для инфекционных больных и инфекционных отделениях детского стационара. В чистой зоне шлюза размещены на стеллажах средства индивидуальной защиты, одноразовые расходные материалы, универсальные дезинфицирующие средства и др. Организованы санитарные комнаты для одевания спецодежды, стол регистрации входа/выхода в «красную» зону. В шлюзе установлены локтевые дозаторы с кожными антисептиками и обеспечена бесперебойная круглосуточная работа ультрафиолетовых бактерицидных облучателей воздуха закрытого типа (рециркуляторы). В «зеленой» зоне шлюза вводится обязательный масочный режим. Все сотрудники обучены правилам работы в «красной» зоне, правилам использования средств индивидуальной защиты.

Для снижения высокого риска инфицирования в «красной» зоне оборудован «санитарный туннель», внутри которого генератором аэрозоля создается мелкодисперсная взвесь дезинфицирующего средства для обеззараживания костюма перед его снятием, а также обеспечена бесперебойная работа ультрафиолетовых бактерицидных облучателей воздуха закрытого типа (рециркуляторы) с высокими дозами УФ-облучения.

Санитарный шлюз при выходе из «красной» зоны разделен на 3 уровня загрязнения: на 1-м уровне шлюза по окончании работы в «красной» зоне медицинский работник снимает СИЗ согласно инструкции по снятию и подвергает специальной обработке методом замачивания в баке для отходов класса В с дезинфицирующим раствором по вирусному режиму, согласно инструкции по применению дезсредства (Мегабак, Торцид ультра, Тотус и др.); на 2-м уровне после выхода из заразной зоны шлюза медицинский работник проходит санитарную обработку: принимает душ в специально созданных душевых кабинках с моющими средствами гигиены и переходит на 3-й уровень шлюза, где одевает

чистую медицинскую одежду, которая находится на стеллажах с маркировкой размера, перед входом в чистую зону отделения.

Родители по уходу за своими детьми поступают в инфекционные отделения, им в приемном отделении выполняется экспресс тест ИХА на антиген SARS-CoV-2. При положительном тесте и наличии жалоб родителя на лихорадку, респираторные проявления и др. выполняется лабораторное (ОАК, биохимический анализ крови и коагулограмма) и инструментальное (КТ ОГК) обследование, после чего принимается решение о переводе в ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ» для оказания медицинской помощи матери и ее ребенку в специализированном отделении для совместного пребывания.

При отсутствии условий изоляции детей с легкой и бессимптомной формой COVID-19 старше 5 лет без тяжелых коморбидных заболеваний, проживающих в учреждениях социального обслуживания с круглосуточным пребыванием, общежитиях, и иногородних на 14 календарных переводили в Обсерваторы, расположенные на базе учреждений Департамента труда и социальной защиты населения города Москвы – центр реабилитации инвалидов «Царицыно», центр поддержки семьи и детства «Красносельский» и обсерватор на базе филиала «Крылатские Холмы» Московского городского центра реабилитации дней.

Госпитализация ребенка с COVID-19 происходит совместно с родителем по уходу или законным представителем одномоментно, замена родителя на другого члена семьи для осуществления ухода за ребенком осуществляется только в крайних случаях в целях недопущения распространения инфекции.

Питание детей и родителей по уходу в «красной» зоне доставляется 5 раз в сутки в одноразовых контейнерах из пищеблока больницы. Бутилированная питьевая вода выдается с учетом суточной потребности ребенка и родителя.

Для проведения медицинских манипуляций, ухода закрепляется постовая медицинская сестра для работы только с этими пациентами (10–15 детей), а санитарная уборка и дезинфекция бокса осуществляется только специально выделенным для каждого помещения уборочным инвентарем с маркировкой.

Перемещения пациента внутри отделения строго запрещены. Пациент перемещается по строго заданным маршрутам и в исключительных случаях в транспортировочном изолирующем боксе для инфекционных больных. Проведение исследований пациентов с подозрением на инфекцию COVID-19 и с подтвержденной инфекцией COVID-19 производится только после проведения исследований незаразным пациентам.

Утилизация медицинских отходов проводится в соответствии с принятым в ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» регламентом, с соблюдением санитарно-эпидемиологических правил и норм. Медицинские отходы класса В, в том числе биологические выделения (кровь, мокрота, моча, кал и др.) пациентов с COVID-19, проходят обязательное обеззараживание – стерилизацию паром под давлением производят в автоклаве Tuttnauer. После аппаратного способа обеззараживания отходы класса В временно хранятся, транспортируются и уничтожаются совместно с отходами класса «А».

Для обеспечения безопасности медицинских работников ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» ограничивается число лиц, работающих в зонах высокого риска и нуждающихся в использовании СИЗ. Определяется необходимое число медицинских работников, контактирующих с пациентами. С целью ограничения необоснованного расхода СИЗ определяется потребность в них с учетом утвержденного ежемесячно для работы с детьми с COVID-19 списка медицинских работников приемного отделения, инфекционных отделений и ОРИТ для инфекционных больных ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ», а также обеспечивается их правильное использование с учетом регулярного инструктажа.

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, адекватная антимикробная терапия с учетом антибиотикорезистентности выделенных возбудителей, текущая и заключительная дезинфекция поверхностей, оборудования и обеззараживание воздуха. Микробиологический мониторинг циркулирующих штаммов возбудителей

инфекций проводится путем постоянного обследования детей с бактериальными осложнениями и объектов ОРИТ и инфекционных отделений с определением резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам не реже 1 раза в месяц.

При работе используют Методические рекомендации МР 3.1.0229-21 «Рекомендации по организации противоэпидемических мероприятий в медицинских организациях, осуществляющих оказание медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) (подозрением на заболевание) в стационарных условиях».

9.3. Оказание экстренной медицинской помощи хирургическим пациентам с COVID-19 в стационарных условиях

Все поступающие дети с острой хирургической патологией при положительном анализе на COVID-19 в приемном отделении ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» изолируются в инфекционном отделении для оказания медицинской помощи по двум профилям: детская хирургия и инфекционные болезни. Также осуществляется перевод из других детских стационаров детей с положительным тестом на SARS-CoV-2 для лечения острой хирургической патологии (острый аппендицит, кишечная непроходимость, перекрут гидатиды яичка, репозиция костей после перелома и др.).

Хирургическая помощь детям с COVID-19, находящимся на стационарном лечении, специализированная экстренная хирургическая помощь оказывается в специальном операционном блоке, оборудованном для проведения операций у детей с COVID-19, с дальнейшим переводом в инфекционное отделение для профильных пациентов или в ОРИТ по тяжести состояния. При необходимости в инфекционный стационар может быть вызвана специализированная хирургическая бригада из другого лечебного учреждения, в тех случаях, когда в лечебном учреждении нет специалистов соответствующего профиля или квалификации.

Пациенту в экстренном порядке выполняют Rg/КТ ОГК с использованием соответствующих мер безопасности как для больного, так и для медицинского персонала и лабораторное экспресс тестирование ИХА на антиген SARS-CoV-2. Сроки выполнения теста и его результаты могут влиять на принятие решения о маршрутизации пациента, поэтому в данных случаях используют экспресс-тестирование. Решение об условиях маршрутизации, при необходимости посредством ТИБ, ребенка в операционный блок принимается на основании эпидемиологических, клинических и лабораторных данных.

В случае жизнеугрожающей ситуации и невозможности транспортировки ребенка хирургическая помощь оказывается в реанимационном зале ОРИТ для инфекционных больных с соблюдением всех санитарно-эпидемиологических мероприятий. В послеоперационном периоде пациент помещается в бокс ОРИТ для инфекционных больных; после стабилизации состояния с соблюдением противоэпидемических мер ребенок переводится в бокс инфекционного отделения.

Хирургическая бригада (хирург, анестезиолог и операционная медицинская сестра) использует дополнительные СИЗ при оперативных вмешательствах у больных с новой коронавирусной инфекцией для обеспечения безопасности медицинского персонала при оказании экстренной хирургической помощи. Сотрудники оперблока проводят тщательную очистку и дезинфекцию всего оборудования универсальными дезсредствами и ультрафиолетовыми бактерицидными облучателями воздуха закрытого типа (рециркуляторы) с высокими дозами УФ-облучения для предупреждения внутрибольничного инфицирования.

9.4. Госпитализация детей с установленным диагнозом новой коронавирусной инфекции COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания

Госпитализация/перевод детей, находящихся в тяжелом состоянии, не требующих органозаместительных технологий (искусственной вентиляции легких,

кардиотонической поддержки, заместительной почечной терапии и др.), но имеющих высокий риск необходимости в их проведении, осуществляется в палаты интенсивной терапии (ПИТ), которые состоят из бокса со шлюзом и санузелом, под наблюдением врача анестезиолога-реаниматолога и инфекциониста и/или педиатра. Коечный фонд ПИТ в инфекционном корпусе составляет 10 коек, в каждое инфекционное отделение входит по 2 ПИТ (2 койки), что позволяет осуществлять полный комплекс медицинской помощи детям с инфекционными заболеваниями в условиях одного инфекционного отделения и снизить риски ИСМП.

При наличии жизнеугрожающих синдромокомплексов госпитализация/перевод ребенка в тяжелом/критическом состоянии с COVID-19, в том числе с инфекционно-токсическим, цитокиновым, гиповолемическим шоком, острой почечной и печеночной недостаточностью, острой сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточностью, требующих проведения искусственной вентиляции легких, проводится в специализированное отделение реанимации и интенсивной терапии для инфекционных больных, обладающее тремя санитарными зонами («красная», «серая» и «зеленая»), разграниченными между собой санитарными шлюзами и двумя лифтами для чистой и грязной зоны: один – для детей с положительными назофарингеальными мазками на SARS-CoV-2, а другой – для детей с отрицательными мазками на SARS-CoV-2. При поступлении дети с подтвержденным COVID-19 из приемного отделения, или минуя приемное отделение, поступают на лифте «красной» зоны на 2 этаж ОРИТ в «красную» зону. В «серую», наблюдательную, зону дети поступают с направляющим диагнозом U07.2 Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус не идентифицирован (COVID-19 диагностируется клинически или эпидемиологически, но лабораторные исследования неубедительны или недоступны).

ОРИТ для инфекционных больных расположен на 2 этаже инфекционного корпуса, рассчитан на 10 коек и состоит из 10 полубоксов со шлюзами и санитарными узлами.

Всем детям при поступлении в ОРИТ для инфекционных больных с симптомами ОРВИ проводится лабораторное обследование методом ПЦР на возбудителей ОРВИ (респираторная панель) с определением в назофарингеальном мазке вирусов гриппа А, в том числе субтипов H1N1, H3N2, H5N1; вируса гриппа В, вируса парагриппа 1, 2, 3, 4 типа, аденовируса групп В, С и Е, респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса, риновируса, бокавируса, коронавируса сезонного NL63/229E (4 тип).

Инструментальные обследования – УЗИ и ЭКГ на переносных аппаратах, рентген на передвижных стойках рентген-оборудования – проводятся непосредственно в инфекционном боксе ОРИТ для инфекционных больных.

Медицинские манипуляции в реанимационных залах ОРИТ для инфекционных больных сгруппированы для их последовательного проведения: перехода от «чистых» к «грязным».

Дети в чистую «зеленую» зону ОРИТ поступают из «красной» и «серой зоны» со снятым диагнозом COVID-19.

Медицинскими сотрудниками ОРИТ в «красной» и «серой» зоне применяется СИЗ, защитная одежда (комбинезон), в случае выполнения любой инвазивной манипуляции. При отсутствии инвазивных манипуляций у детей с COVID-19 медицинским работником применяется одноразовый хирургический халат, одноразовый респиратор, защитные очки или защитный щиток для лица и одноразовые перчатки.

Родители по уходу за детьми могут находиться в ОРИТ для инфекционных с соблюдением тех же правил, что и родители по уходу в инфекционных отделениях для оказания медицинской помощи детям с COVID-19.

Транспортировка детей с COVID-19 осуществляется без транспортировочного изолирующего бокса (ТИБ) согласно схеме маршрутизации по выделенным зонам или в нем в случае эпидемической опасности пациента для окружающих.

9.5. Организация медицинской помощи при выявлении пациента с диагнозом коронавирусной инфекции COVID-19 в неинфекционном отделении

При выявлении больного с диагнозом COVID-19 в непрофильном отделении вводятся карантинные мероприятия сроком 7 календарных дней. Устанавливаются границы внутрибольничного очага COVID-19, определяется круг медицинских работников, подвергшихся риску заражения.

В день выявления пациента с диагнозом COVID-19 и на 7 день карантина проводится лабораторное обследование назофарингеальных мазков на SARS-CoV-2 методом ПЦР у всех контактных: детей при совместном размещении в палатах, родителей по уходу и медицинского персонала отделения. Дети с положительным мазком с бессимптомной и легкой формой COVID-19 вместе с родителем на санитарном транспорте больницы направляются домой под наблюдение участковой службы по месту жительства.

При среднетяжелой и тяжелой формах пациенты направляются в инфекционное отделение для лечения по специально выделенному маршруту без пересечения «чистой» зоны. Проводится текущая дезинфекция в помещениях (палаты, процедурный кабинет, буфет, санитарные комнаты).

Устанавливается медицинское наблюдение за всеми контактными детьми, родителями по уходу и сотрудниками отделения в течение 7 дней с момента последнего контакта с больным COVID-19 с обязательным проведением 2-кратного в течение суток медицинского осмотра и термометрии с записью результатов в истории болезни стационарного больного и журнале наблюдения.

Все лабораторно-инструментальные исследования проводятся на территории данного отделения. Детям и родителям по уходу из групп риска развития тяжелого течения COVID-19 вводят вируснейтрализующие моноклональные антитела к SARS-CoV-2.

В случае появления респираторных (катаральных) симптомов у ребенка или родителя по уходу проводится повторное лабораторное тестирование на SARS-

CoV-2 методом ПЦР, и при его положительном результате карантинные мероприятия продлеваются еще на 7 календарных дней.

В период карантинных мероприятий запрещается госпитализация детей в данное отделение. При отрицательном лабораторном тестировании на SARS-CoV-2 на 7 день карантина карантинные мероприятия завершаются.

Рассматриваются переносы сроков оказания плановой медицинской помощи детям в период эпидемии. Пациентами и персоналом неинфекционных отделений в период эпидемии строго соблюдается масочный режим. Одноразовые маски находятся в доступных местах (на медицинском посту и др.) детского стационара для пациентов и их законных представителей.

9.6. Эпидемиологическая безопасность оказания медицинской помощи детям и профилактика ИСМП в детском многопрофильном стационаре в период эпидемии COVID-19

Необходимо усиление контроля за соблюдением противоэпидемического режима с целью снижения рисков возникновения и внутрибольничного распространения коронавирусной инфекции COVID-19. Всем детям при поступлении с симптомами ОРВИ проводится лабораторное обследование на возбудителей ОРВИ (респираторная панель) с целью исключения ко-инфекции с COVID-19 для профилактики заноса внутрибольничного распространения. Проводится ограничение допуска посетителей в детский многопрофильный стационар и строгое соблюдение температурного режима, соблюдение персоналом правил защиты персонала по использованию средств индивидуальной защиты, масочного режима в целях профилактики внутрибольничного заражения и формирования как очагов новой коронавирусной инфекции (COVID-19), так и других инфекционных заболеваний (ветряная оспа, корь, грипп, ротавирусная инфекция и др.).

Усилен контроль за обеспечением эпидемиологической безопасности оказания медицинской помощи и профилактикой ИСМП с применением различных форм наблюдения, а именно проводится:

- контроль термометрии бесконтактным электронным термометром и опрос при приходе на работу всех сотрудников с регистрацией в журнале;

- регулярное обучение и инструктаж медицинских сотрудников по вопросам предупреждения распространения COVID-19, проведению противоэпидемических мероприятий, использования СИЗ и мер личной профилактики;

- ежедневное проветривание инфекционных боксов (не менее 5 раз в день) и профилактическая и текущая дезинфекция во всех отделениях стационара с использованием универсальных дезинфицирующих средств (Мегабак, Торцид ультра, Тотус и др.) в режиме, эффективном при вирусных и бактериальных инфекциях, включая обработку контактных поверхностей, предназначенных для совместного использования с больными;

- размещение локтевых дозаторов с кожными антисептиками у входа в каждое отделение, холл для ожидания, около постов медицинских сестер, палат и инфекционных боксов;

- соблюдение масочного режима пациентами и персоналом в период эпидемии, одноразовые маски находятся в доступном для пациентов месте;

- обеззараживание воздуха и поверхностей ультрафиолетовыми бактерицидными облучателями закрытого типа (рециркуляторы) с высокими дозами УФ-облучения в достаточном объеме;

- утверждение сотрудников «красной» зоны с «коллективным иммунитетом» не менее чем у 95%, включая как вакцинированных, так и переболевших;

- формирование неснижаемого запаса реагентов, тест-систем, расходных материалов для проведения лабораторных исследований, дезинфекционных средств и медицинских изделий, включая СИЗ, для обеспечения эффективной и безопасной работы детского многопрофильного стационара.

Выписка детей с COVID-19 проводится строго при отсутствии острых клинических проявлений болезни. Ребенка и/или родителя по уходу с

положительным назофарингеальным мазком или вирусной пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, доставляют к месту жительства на санитарном транспорте детской больницы, предназначенном для эвакуации пациентов с COVID-19, в сопровождении медицинского персонала.

Таким образом, для профилактики возникновения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, том числе коронавирусной инфекции COVID-19, необходимо проведение полного комплекса мероприятий по организации эпидемиологической безопасности оказания медицинской помощи детскому населению в детском многопрофильном стационаре.

В условиях длительной пандемии и мутационной активности SARS-CoV-2 требуется не только проведение дополнительных, углубленных исследований, но и постоянной коррекции профилактических и противоэпидемических мероприятий, направленных на предотвращение распространения COVID-19 внутри стационара.

Проведение профилактических и противоэпидемических мероприятий в детском многопрофильном стационаре учитывает наличие родителей, находящихся в стационаре по уходу за своими детьми, которые могут быть источниками инфекции. При поступлении им также проводится иммунохроматографическое определение антигена SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки; термометрия и клинический осмотр. При выявлении у родителей новой коронавирусной инфекции (COVID-19) проводится КТ органов грудной клетки и лабораторное обследование (клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма и D-димер). При выявлении COVID-19 у родителей по уходу необходимо организовать оказание медицинской помощи и принимать решение о дальнейшем его нахождении в детском многопрофильном стационаре. Совершенствование профилактических и противоэпидемических мероприятий в отношении COVID-19 в детском многопрофильном стационаре заключается в организации оказания медицинской помощи детям с установленным диагнозом COVID-19 или с подозрением в стационарных условиях совместно с родителями по уходу, что способствует предотвращению заноса и распространения инфекции в детском многопрофильном

стационаре в период длительной пандемии, принимая во внимание эпидемиологический анамнез и социальные факторы семьи ребенка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия COVID-19 predeterminedила актуальность анализа эпидемиологических и клинико-патогенетических особенностей в различные периоды подъёма заболеваемости среди детского населения для оптимизации диагностики, тактики терапии, совершенствования профилактических и противоэпидемических мероприятий в отношении новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей. Эволюция SARS-CoV-2 продолжается, и новые эпидемические подъёмы заболеваемости COVID-19 связаны с циркуляцией новых геновариантов SARS-CoV-2, которые, в свою очередь, определяют эпидемиологические и клинико-патогенетические особенности заболеваемости у детей [2–7, 18, 249].

Клинические особенности COVID-19 изучены на основании анализа 3393 случаев заболевания у детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет, госпитализированных в ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» в период 2020–2022 гг. С учетом того, что ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» является детским ковидным госпиталем ДЗМ на протяжении всего периода пандемии COVID-19, данные, анализируемые в диссертационном исследовании, отражают состояние проблемы COVID-19 у детей в г. Москве в целом.

Цель исследования – оптимизация тактики диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на основании изучения эпидемиологических и клинико-патогенетических особенностей COVID-19 у детей.

Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи:

- 1) Проанализирована динамика уровня и структуры заболеваемости COVID-19 в РФ и среди детского населения г. Москвы в период с марта 2020 г. по май 2022 г.

- 2) Определена структура циркулирующих геновариантов возбудителя COVID-19 у детей в различные периоды эпидемии и дана оценка их влияния на клиническое течение болезни.

3) Охарактеризован клинико-патогенетический полиморфизм различных вариантов COVID-19 и MIS-C у детей разного возраста на основании клинико-лабораторных и иммунологических исследований.

4) Изучено влияние коморбидной патологии у детей из групп риска на тяжесть клинических проявлений болезни и ее исходы.

5) Дана оценка эффективности и безопасности применения инновационных методов лечения у детей групп риска развития тяжелого течения COVID-19.

6) Оценена эффективность и безопасность применения высоких доз рекомбинантного интерферона альфа-2b при COVID-19 у детей.

7) Разработаны 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.

8) Усовершенствованы системы профилактических и противоэпидемических мероприятий при COVID-19 в детском многопрофильном стационаре.

Для решения поставленных задач была проанализирована динамика уровня и структуры заболеваемости COVID-19 в РФ и детского населения г. Москвы. 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, 69,7 на 100 тыс. населения, соответственно), и был выше в 1,8 раз ($p < 0,0001$). 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 ($p < 0,0001$).

Важно отметить, 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.

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.

I подъём заболеваемости COVID-19 у детей зарегистрирован с марта по июль 2020 г. Наиболее высокий уровень заболеваемости детей пришелся на 7 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 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 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 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 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 неделе 2021 г. и составил 330,96 на 100 тыс. детского населения. Показатель числа госпитализаций детей в стационары достиг максимального значения на 43 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 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 неделе 2022 г.

Проведенный в ходе исследования анализ эпидемиологического анамнеза у детей, поступавших с COVID-19 в стационар, во время первого и второго подъёмов заболеваемости указывал на наличие близкого контакта с больными в семье, в школе или в центрах содействия семейному воспитанию. Во время третьего и четвертого подъёмов заболеваемости наличие/отсутствие контакта с больными COVID-19 было пропорционально одинаковым, тогда как во время пятого 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 неделе 2020 г. (7,49 случаев на 100 тыс. детского населения) и достигла пика на 6 неделе 2022 г. (V подъём заболеваемости) с максимальным значением 153,152 на 100 тыс. населения.

Данные систематического обзора J.F. Ludvigsson (2020) совпали с нашими данными и говорят, что COVID-19 у детей протекает в более легкой форме и имеет лучший прогноз, чем у взрослых. Смертельные случаи были крайне редки [221]. В нашем исследовании среди госпитализированных установлена преимущественно среднетяжелая форма – у 91,2% детей, тяжелая и критическая формы – у 8,1% детей. Доля детей из учреждений закрытого типа с круглосуточным пребыванием с легкой формой составила 0,7%. Необходимость госпитализации в ОРИТ напрямую была связана с подъёмами заболеваемости в г. Москве. В течение пяти эпидемических подъёмов заболеваемости COVID-19 доля тяжёлых и критических форм составляла соответственно 7,0% (I подъём), 7,2% (II подъём), 9% (III подъём), 8% (IV подъём), 9% (V подъём). 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 препаратов – вируснейтрализующих моноклональных антител к SARS-CoV-2 детям из группы риска тяжелого течения и иммуноглобулина человека против COVID-19.

Временной интервал между эпидемическими подъёмами заболеваемости в Москве длился от 1,5 до 2 месяцев и возникал благодаря введению ограничительных мероприятий. Противоэпидемические мероприятия (дополнительные каникулы в ДОУ, школах, колледжах) смогли временно прервать эпидемический процесс, но учитывая особенность г. Москвы как мегаполиса, завозные случаи были неизбежны [2–7, 18, 29, 34–35]. Изоляционно-ограничительные меры, хотя и оказывают влияние на интенсивность

эпидемического процесса, ограничены не только по масштабу, но и по продолжительности. За счёт указанных противоэпидемических мер, 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 [2–6, 18].

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.

Необходимо отметить, что эпидемический процесс COVID-19 протекал в детской популяции аналогично взрослой с некоторым отставанием [6]. У детей в г. Москве в отличие от взрослого населения были сдвинуты периоды подъёма заболеваемости, что свидетельствует о более позднем вовлечении детей в эпидемический процесс.

Проведенный в рамках диссертационного исследования мониторинг мутационной изменчивости вируса SARS-CoV-2, циркулировавшего на территории г. Москвы с декабря 2020 г., выявил смену геновариантов SARS-CoV-2. По данным Роспотребнадзора в г. Москве 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 клинико-эпидемиологические особенности течения COVID-19 у детей.

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 ($p < 0,01$).

Результаты исследования показали, что у детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), ассоциированной с разными сублиниями ВА.1, ВА.2 и ВА.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 ВА.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.

В доступной литературе недостаточно сведений об исследованиях обнаружения РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в разных биологических жидкостях (слизь из носоглотки, кровь и кал) у детей с COVID-19 и их влиянии на форму и тяжесть заболевания. До конца не установлено влияние величины вирусной нагрузки SARS-CoV-2 на тяжесть течения новой коронавирусной инфекции COVID-19, и риск прогрессирования заболевания остается в значительной степени неопределенным. В исследовании J. Fajnzylber et al. (2020) вирусная нагрузка SARS-CoV-2 в плазме связана с увеличением тяжести заболевания и смертности [160].

В нашем исследовании тяжесть COVID-19 и длительность вирусывыделения у детей не зависела от количества копий вируса в назофарингеальной 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 (иммунокомпрометированные дети) и у детей в возрасте до 1 года и составлял 10^6 – 10^8 ГЭ/мл в назофарингеальных мазках.

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

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 с применением МАНК.

В отечественных и зарубежных обзорах по эпидемиологии, клиническим особенностям, диагностике, лечению и профилактике COVID-19 у детей отмечено, что клинические проявления варьируют от обычной простуды до более тяжелых заболеваний, таких как бронхит, пневмония, тяжелый острый респираторный дистресс-синдром, полиорганная недостаточность и даже смерть [320].

В ходе проведенного нами многофакторного анализа клинической картины у детей с COVID-19 в период наблюдения с марта 2020 г. по март 2022 г. среди детей с коронавирусной инфекцией (COVID-19), госпитализированных в стационар, было установлено, что в структуре клинических форм COVID-19 у детей 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. Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, связанный с COVID-19, регистрировался у 2,88% детей.

Моноформы регистрировались у 73,7% и сочетанные формы регистрировались у 26,3% наблюдаемых детей с COVID-19.

Наиболее чаще вирусные пневмонии, вызванные 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. Достоверно значимо 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 дыхательной недостаточности. Дыхательная недостаточность ДН 2–3 ст. чаще регистрировалась у детей подросткового возраста – 9,5%, особенно у детей с экзогенным ожирением с объемом поражения легочной ткани 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;49,7] мг/л, ферритин $468,5 \pm 401,8$ [78,3;1338,2] нг/мл, D-димер $1523,2 \pm 1073,7$ [0;6229] нг/мл, что было расценено как бактериальное осложнение и явилось показанием для назначения антибактериальной терапии и антикоагулянтов.

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 интерлейкина-6 (тоцилизумаб) в случаях поражения легких объемом более 50–75% и/или наличия факторов риска прогрессии заболевания.

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.

Несмотря на проводимые отечественными и зарубежными учёными исследования, сохраняется большое количество нерешенных вопросов в отношении факторов, определяющих особенности течения заболевания, развития осложнений и неблагоприятных исходов в детской практике [30, 90, 118, 120, 124, 155, 206, 262, 285, 295].

В нашем исследовании определена структура и частота осложнений, которые встречались у 1297 (38%) детей с COVID-19, и были, в основном, бактериального происхождения у 1131 (87,2%) детей: острый синусит – 392 (30,22%) ребенка, острый отит – 555 (42,79%) детей, инфекция мочевыводящих путей – 184 (14,9%) ребенка и сепсис – у 18 (1,39%) детей. Респираторные осложнения проявлялись ДН 1–3 ст. – у 116 (8,94%) детей, острым респираторным дистресс-синдромом – у 23 (1,77%) детей. Полиорганная недостаточность была зарегистрирована у 9 (0,69%) детей.

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.

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 Kawasaki 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 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.

В г. Москве в периоды циркуляции «Уханьского» геноварианта SARS-CoV-2 было зарегистрировано наибольшее количество пациентов с MIS-C среди детской популяции. Частота развития и тяжесть педиатрического мультисистемного воспалительного синдрома, связанного с COVID-19, коррелировались с периодами подъёма заболеваемости COVID-19.

У каждого ребенка презентация и клиническое течение педиатрического 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.

В настоящее время нет общепринятой в мире классификации новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей. Во Временных методических рекомендациях МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 17 от 14.12.2022 г.) выделены отдельные клинические варианты и проявления COVID-19 [26]. В зарубежной

литературе представлена классификация, которая основана на формах тяжести состояния.

Академиком РАН Гореловым А.В. в 2021 г. предложены изменения и дополнения к существующей классификации клинических проявлений COVID-19 согласно ВМР МЗ РФ, учитывающие клинические варианты заболевания: ОРИ (поражение верхних дыхательных путей, пневмония без/с ДН), anosmia/паросмия/какосмия, церебральная форма (менингит, менингоэнцефалит), гастроинтестинальные проявления, в том числе гепатит, малосимптомная/бессимптомная форма и сочетанные формы [31].

На основании выявленных данных в диссертационной работе удалось усовершенствовать классификацию клинических форм COVID-19 у детей с учетом топика 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 ст., полиорганная недостаточность, сепсис, септический шок, ОРДС и бактериальные осложнения: синусит, отит, инфекция мочевыводящих путей. Такие исследования могут существенно повлиять на понимание заболевания и подходы к лечению, особенно в педиатрии.

В настоящее время имеются малочисленные работы о влиянии коморбидной патологии у детей на тяжесть клинических проявлений болезни и ее исходы [100, 110, 134, 156]. Проведенный детальный научный анализ зависимости тяжести инфекции от коморбидной патологии у детей с различными формами тяжести COVID-19 установил, что среди госпитализированных в период с марта 2020 г. по

февраль 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, новая коронавирусная инфекция (COVID-19) протекала в среднетяжелой форме ($p < 0,05$).

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. У 73% детей с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ, имели коморбидную патологию, средний возраст составил $9,5 \pm 5,5$ лет. 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. 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 ($ИМТ \geq 30-35$). 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 ст. 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 особенностей течения COVID-19 у детей с коморбидной патологией 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.

Ранее не была дана оценка эффективным инновационным методам лечения детей с COVID-19. В ходе проведенного нами наблюдательного (обсервационного) неинтервенционного 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.

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 вируснейтрализующие моноклональные антитела, 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 вируснейтрализующими моноклональными антителами 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.

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 коронавирусной инфекции COVID-19 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 < 7–10 дней.

Результаты сравнительного анализа сроков вирусыведения 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 подъема заболеваемости COVID-19 определялась разнонаправленная чувствительность циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2 к ВНА, что определяет необходимость постоянного изучения эффективности (чувствительности) и безопасности применения ВНА.

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 день после терапии в динамике оценивался уровень антител класса IgG к SARS-CoV-2 методом ИФА. На 11 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 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 дня, и у 9,1% пациентов – свыше 11 дня после введения препарата. Средняя продолжительность вирусывыделения 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 вирусывыделения составила 18 [11–22] дней. Выявлена достоверная разница в продолжительности вирусывыделения 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.

Сравнительный анализ применения иммуноглобулина человека против COVID-19 у детей из группы риска тяжелого течения показал, что на 11 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 ($p < 0,05$).

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 вирусовыделении 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 гуманизированного 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 гуманизированными 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 иммунокомпromетированных детей. Усовершенствованный способ применения не имеет противопоказаний по

возрасту, что очень важно в детской практике, а также по тяжести заболевания и срокам.

Применение 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 рекомендациях по ведению пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 МЗ РФ.

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 сутки от начала лечения тоцилизумабом, что совпадало с клиническим улучшением состояния больных (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 день после введения биологической терапии наблюдалось снижение объемов поражения легких в среднем до $50,7 \pm 26,9\%$ [0;90], однако к 10–14 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.

Проведенный анализ предикторов тяжести течения у детей из групп риска развития тяжелого течения коронавирусной инфекции COVID-19 показал, что дети с коморбидной патологией должны быть взяты на особый контроль с мониторингом состояния здоровья для предупреждения манифестации и прогрессирования как новой коронавирусной инфекции, так и основного заболевания. Полученные данные демонстрируют, что эти дети требуют персонализированного подхода к лечению COVID-19, а элиминация вируса SARS-CoV-2 в этих случаях помогает своевременно начать специфическую терапию основного заболевания в профильном медицинском учреждении.

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.

В нашей работе доказана эффективность и безопасность комбинированной терапии с использованием высоких доз рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами (суппозитории ректальные в сочетании с гелем для наружного и местного применения) в терапии среднетяжелой формы COVID-19 у детей в возрасте от 1 года до 17 лет. 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 дней быстрее, чем у пациентов контрольной группы ($p=0,023$).

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 дню лечения и более высокому уровню формирования противовирусных защитных антител класса IgG к SARS-CoV-2 ($p = 0,002$), а также сокращало время элиминации SARS-CoV-2 из носоглотки на 3 дня по сравнению с контрольной группой на 1 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.

На основании полученных современных данных с учетом существующих нормативных документов, отечественных и зарубежных клинических рекомендаций 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.

В действующих нормативно-правовых документах, регламентирующих профилактические и противоэпидемические мероприятия, не учтены особенности детского многопрофильного стационара, где особое внимание необходимо уделить мероприятиям в отношении лиц по уходу за больными детьми, которые могут быть источником инфекции COVID-19. Важно отметить, что в ОРИТ для больных с

коронавирусной инфекцией COVID-19 не определена наблюдательная зона для пациентов с подозрительным случаем на COVID-19 [45, 56, 64, 65].

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.

В отделение реанимации и интенсивной терапии для инфекционных больных расположены 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 – наблюдательная, 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.

Все эти меры способствуют предотвращению заноса и распространения инфекции в детском многопрофильном стационаре в период эпидемии.

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

Получены Свидетельство № 2023686178 от 13.11.2023 о государственной регистрации программы для ЭВМ «Расчет клинико-эпидемиологической характеристики ребенка с COVID-19» и Свидетельство №2023624395 от 13.11.2023 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».

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.).

На основании результатов, полученных в ходе исследования, предложены эффективные и безопасные методы по совершенствованию тактики терапии инновационными препаратами у детей групп риска тяжелого течения COVID-19 с учетом возраста, сроков и тяжести заболевания, в зависимости от циркулирующего геноварианта SARS-CoV-2.

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 вирусывыделения 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 топика 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 циркуляцией различных геновариантов 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 подъёма 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 вирусовыделении 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 СОКРАЩЕНИЙ

АГ – антиген

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж

БК – болезнь Кавасаки

БЭН – белково-энергетическая недостаточность

ВВИГ – внутривенные иммуноглобулины

ВГЧ – вирус герпеса человека

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ВНА – вируснейтрализующие моноклональные антитела к SARS-CoV-2

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПГ – вирус простого герпеса

ВПС – врожденный порок сердца

ВПСШ – вентрикулоперитонеальное шунтирование

ГКС – глюкокортикостероиды

ГКСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ГЭ – геномные эквиваленты

ДГКБ – детская городская клиническая больница

ДЗМ – Департамент здравоохранения г. Москвы

ДН – дыхательная недостаточность

ДЦП – детский церебральный паралич

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗЧМТ – закрытая черепно-мозговая травма

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИДС – иммунодефицитные состояния

ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
ИСМП – инфекция, связанная с медицинской помощью
ИФА – иммуноферментный анализ
ИФН – интерферон
ИХА – иммунохроматографический анализ
КДР – конечно-диастолический размер
КТ – компьютерная томография
КФК – креатинфосфокиназа
КЩС – кислотно-щелочное состояние
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение
МАНК – метод амплификации нуклеиновых кислот
МВНР – множественные врожденные пороки развития
МКБ-10 – международная классификация болезней 10 пересмотра
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
ОАК – общий анализ крови
ОАМ – общий анализ мочи
ОБП – органы брюшной полости
ОГК – органы грудной клетки
ОДН – острая дыхательная недостаточность
ОКИ – острая кишечная инфекция
ОПН – острая почечная недостаточность
ОПП – острое повреждение почек
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ОРИ – острые респираторные инфекции
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ПИД – первичные иммунодефициты
ПКТ – прокальцитонин

- ПОН – полиорганная недостаточность
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РАС – расстройство аутического спектра
- РНК – рибонуклеиновая кислота
- СД – сахарный диабет
- СИЗ – средства индивидуальной защиты
- СКК – синдром короткой кишки
- СМЖ – спинномозговая жидкость
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- СРБ – С-реактивный белок
- ССН – систолическая сердечная недостаточность
- ТСП – трансмембранная сериновая протеаза
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФИ – фракция изгнания
- ФНО – фактор некроза опухоли
- ХПН – хроническая почечная недостаточность
- ЦВК – центральный венозный катетер
- ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция
- ЦНС – центральная нервная система
- ЧДД – частота дыхательных движений
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ШКГ – шкала комы Глазго
- ЭБВИ – инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр
- ЭКГ – электрокардиография
- ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация
- Эхо-КГ – эхокардиография
- COVID-19 – новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2
- Ig – иммуноглобулин

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

NT-proBNP – про-натрийуретический N-концевой пептид В-типа

SpO₂ – сатурация кислорода

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ двадцати случаев мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19 у детей: опыт СПбГПМУ / И.С. Аврусин, К.Е. Белозеров, А.Д. Купреева [и др.] // Лечение и профилактика. – 2021. – Т. 11, № 3. – С. 67–71.
2. Закономерности эпидемического распространения SARS-CoV-2 в условиях мегаполиса / В.Г. Акимкин, С.Н. Кузин, Т.А. Семенов Т.А. [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2020. – Т. 65, №4. – С. 203–211.
3. Гендерно-возрастная характеристика пациентов с COVID-19 на разных этапах эпидемии в Москве / В.Г. Акимкин, С.Н. Кузин, Т.А. Семенов Т.А. [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. – № 3 – С. 27–35.
4. Характеристика эпидемиологической ситуации по COVID-19 в Российской Федерации в 2020 г. / В.Г. Акимкин, С.Н. Кузин, Т.А. Семенов Т.А. [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2021. – Т. 76, № 4. – С. 412–422.
5. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение I: проявления эпидемиологического процесса COVID-19 / В.Г. Акимкин, А.Ю. Попова, А.А. Плоскирева А. А. [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – Т. 99, № 3. – С. 269–286.
6. Эпидемиологическое значение определения РНК SARS-CoV-2 среди различных групп населения Москвы и Московской области в период эпидемии COVID-19 / В.Г. Акимкин, С.Н. Кузин, О.Ю. Шипулина [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2020. – Т. 97, № 3. – С. 197–201.
7. Актуальная эпидемическая ситуация в России и мире. Информация о случаях заболевания COVID-19. [Электронный ресурс]. URL https://www.rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/epid.php (дата обращения: 02.02.2022).

8. Ведение детей с заболеванием, вызванным новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2) / Ю.С. Александрович, Е.Н. Байбарина, А.А. Баранов [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 103–118.

9. Клинический протокол доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентов, имеющих риски тяжелого течения заболевания / Е. И. Алексеева, С.Н. Борзакова, А.И. Загребнева [и др.]; Под ред. А. И. Хрипуна. – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2022. – 14 с.

10. Клинический протокол оказания медицинской помощи детям, имеющим факторы риска по развитию тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы / И.М. Османов, Е.И. Алексеева, Л.Н. Мазанкова [и др.]; Под редакцией А. И. Хрипуна. – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2021. – 56 с.

11. Клинический протокол лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы / И.М. Османов, Е.И. Алексеева, Л.Н. Мазанкова [и др.]; Под редакцией А. И. Хрипуна. – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2021. – 92 с.

12. Порядок организации палат интенсивного наблюдения в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / А.С. Токарев, Д.Н. Проценко, Г.Г. Мелконян [и др.]. – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2021. – 48 с.

13. Алгоритм проведения медицинской сортировки на госпитальном этапе оказания медицинской помощи в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы, оказывающих специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь детскому населению / А.А. Алепко, И.И. Афуков, Д.Ю. Выборнов [и др.]; Под ред. А. И. Хрипуна. – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2022. – 28 с.

14. Предварительные итоги исследования безопасности и эффективности плазмы реконвалесцентов в терапии COVID-19 / В.П. Баклашев, А.В. Аверьянов, А.Г. Сотникова [и др.] // Клиническая практика. – 2020. – Т.11, № 2. – С. 38–50.
15. Белых, Н.А. Эпидемиологические и клиничко-лабораторные особенности COVID-19 у пациентов детского возраста / Н.А. Белых, О.А. Соловьева, Н.А. Анисеева // Педиатр. –2021. – Т.12, № 6. – С. 63–76.
16. Показатели плазменного звена системы гемостаза при педиатрическом мультисистемном воспалительном синдроме / Т.В. Бессонова, Л.А. Алексеева, А.А. Вильниц [и др.] // Журнал инфектологии. – Приложение 2. – 2022. – Т. 14, № 4. – С. 18–19.
17. Мониторинг распространения вариантов SARS-CoV-2 (*Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus; Sarbecovirus*) на территории Московского региона с помощью таргетного высокопроизводительного секвенирования / Н.И. Борисова, И.А. Котов, А.А. Колесников [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2021. – Т. 66, №4. – С. 269–278.
18. Клиничко-эпидемиологические особенности пациентов, госпитализированных с COVID-19 в различные периоды пандемии в Москве / Н.И. Брико, В.А. Коршунов, С.В. Краснова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – Т. 99, № 3. – С. 287–299.
19. Подготовка и результаты работы многопрофильной больницы в период пандемии / В. И. Вечорко, Б. В. Силаев, О. В. Таньшина [и др.] // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. – 2020. – № 4. – С. 46-51.
20. Геномное секвенирование SARS-CoV-2 для целей общественного здравоохранения. Временные рекомендации. 08.01.2021. [Электронный ресурс]. URL https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/338483/WHO-2019-nCoV-genomic_sequencing-2021.1-rus.pdf (дата обращения: 02.02.2022).
21. Воронина, Е. ВОЗ выделила новую категорию наблюдения за коронавирусами. [Электронный ресурс]. URL

<https://medvestnik.ru/content/news/VOZ-vydelila-novuu-kategoriu-nabludeniya-za-koronavirusami.html> (дата обращения: 24.05.2022).

22. Временное руководство ВОЗ от 06.04.2020 «Рациональное использование средств индивидуальной защиты от коронавирусной болезни (COVID-19) и рекомендации при острой нехватке» (вместе с «Исследованиями по методам обработки медицинских масок и респираторов»). [Электронный ресурс]. URL <https://fzakon.ru/dokumenty-ministerstv-i-vedomstv/vremennoe-rukovodstvo-voz-ratsionalnoe-ispolzovanie-sredstv-individualnoy-zaschity-ot-koronavirusnoy/> (дата обращения: 24.05.2022).

23. Методические рекомендации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей». Версия 2. (утв. Минздравом России) [Электронный ресурс]. URL https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf (дата обращения: 24.05.2022).

24. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 8.1 (01.10.2020). [Электронный ресурс]. URL https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/219/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.8.1%29.pdf?1601561462 (дата обращения: 24.05.2022).

25. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 11 (07.05.2021). [Электронный ресурс]. URL https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf (дата обращения: 24.05.2022).

26. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 17 (14.12.2022). [Электронный ресурс]. URL [https://static-](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf)

0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf?1671088207 (дата обращения: 24.05.2023).

27. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 18 (26.10.2023). [Электронный ресурс]. URL https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V18.pdf (дата обращения: 24.11.2023).

28. Галстян, Г.М. Коагулопатия при COVID-19 / Г.М. Галстян // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 5. – С. 645–657.

29. Горелов, А.В. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: особенности течения у детей в Российской Федерации / А.В. Горелов, С.В. Николаева, В. Г. Акимкин // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 6. – С. 57–62.

30. Горелов, А.В. COVID-19: остались ли еще нерешенные вопросы. Реалии сегодняшнего дня и взгляд в будущее. [Электронный ресурс]. URL <https://dzen.ru/video/watch/63da5140b81735236cd3e3a7> (дата обращения: 24.11.2023).

31. COVID-19 – многоликий Янус. К вопросу о классификации новой коронавирусной инфекции / А. В. Горелов, А. А. Плоскирева, Ж. Б. Понежева [и др.] // Инфекционные болезни. – 2021. – Т. 19, № 4. – С. 103–111.

32. Дерябин, П. Г. К вопросу о коронавирусной инфекции и перспективах профилактики и лечения препаратами интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного / П. Г. Дерябин, В. В. Зарубаев // Инфекционные болезни. – 2014. – Т. 12, № 3. – С. 32–34.

33. Характеристика COVID-19 у детей: первый опыт работы в стационаре Санкт-Петербурга / Е. А. Дондурей, Л. Н. Исанкина, О. И. Афанасьева [и др.] // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12, № 3. – С. 56–63.

34. Сравнительный анализ заболеваемости COVID-19 среди населения Москвы и в организованных коллективах в учреждениях общественного проживания в период пандемии / А.В. Задорожный, Н.Ю. Пшеничная, С.В. Углева

[и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2021. – Т.11, №2. – С. 36–41.

35. Задорожный, А.В. Особенности клинического течения и эпидемического процесса COVID-19 в общежитиях с различным типом планировочного устройства / А.В. Задорожный, Н.Ю. Пшеничная, В.Г. Акимкин // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2022. – Т. 12, №1. – С.18–24.

36. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): актуальная информация и клиническое наблюдение / М.Г. Кантемирова, Ю.Ю. Новикова, Д.Ю. Овсянников [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2020. – Т. 17, № 3. – С.219–229.

37. Иммунная плазма против COVID-19 / Ф. Карпенко, Е. Расюк, Л. Гущина [и др.] // Наука и инновации. – 2020. – № 7(209). – С. 43–47.

38. Трудности диагностики детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19, в сочетании с ранней стадией первичной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр / Э.А. Каширина, Н.М. Югай, О.Б. Карабанова [и др.] // Детские инфекции. – 2022. – Т. 21, №2. – С. 51–56.

39. Клинико-лабораторная характеристика детей с MIS-C (собственные данные) / Ю.Е. Константинова., А.А. Вильниц, М.К. Бехтерева [и др.] // Материалы VIII Московского городского Съезда педиатров с межрегиональным и международным участием, 23–25 ноября 2022 года. – С. 49.

40. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сообщение 1: Модели реализации профилактических и противоэпидемических мероприятий / В.В. Кутырев, А.Ю. Попова, В.Ю. Смоленский [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. – №1. – С. 6–13.

41. Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией: нерешенные проблемы / Ю.В. Лобзин, А.А. Вильниц, М.М. Костик [и др.] // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13, № 1. – С. 13–20.

42. COVID-19-ассоциированный педиатрический мультисистемный воспалительный синдром / Ю. В. Лобзин, А. Н. Усков, Н. В. Скрипченко [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 13–19.
43. Мазанкова, Л.Н. Значение интерферонотерапии при COVID-19 у детей / Л. Н. Мазанкова, С. Г. Горбунов, Э. Р. Самитова // Детские инфекции. – 2021. – Т. 20, № 1(74). – С. 34–38.
44. Мескина, Е.Р. Предварительный клинико-эпидемиологический анализ первых 1 000 случаев COVID-19 у детей в Московской области / Е.Р. Мескина. – Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2020. – Т.97, № 3. – С. 202–213.
45. Методические рекомендации «Профилактика инфекционных болезней. Рекомендации по организации тестирования для выявления новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в условиях эпидемического процесса, вызванного новым геновариантом коронавируса «Омикрон». МР 3.1.0278-22. [Электронный ресурс] URL <https://27.rosпотребнадзор.ru/content/276/110213/> (дата обращения: 23.03.2023)
46. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания, Проект рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», по поручению президиума Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» / Е.Л. Насонов, А.М. Лиля, В.И. Мазуров [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2021. – Т. 59, №3. – С. 239–254.
47. Платформа «VGARus» – Платформа агрегирования результатов расшифровок генома возбудителей инфекционных и паразитарных заболеваний. [Электронный ресурс] URL <https://genome.crie.ru/app/index> (дата обращения:23.03.2023)
48. Генетическое разнообразие и эволюция биологических свойств коронавируса SARS-CoV-2 в условиях глобального распространения / А.А. Никонова, Е.Б. Файзулов, А.В. Грачева [и др.] // Acta Naturae (русскаяязычная версия). – 2021. – Т. 13, № 3. – С. 77–88.

49. Ось «легкие-кишечник» и COVID-инфекция / В. П. Новикова, А. И. Хавкин, А. В. Горелов [и др.] // Инфекционные болезни. – 2021. – Т. 19, № 1. – С. 91–96.
50. Сравнительная характеристика существующих платформ для создания вакцин против опасных и особо опасных вирусных инфекций, обладающих пандемическим потенциалом / Г. Г. Онищенко, Т. Е. Сизикова, В. Н. Лебедев [и др.] // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2021. – Т. 21, № 4. – С. 225–233.
51. Оптимизация противовирусной терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей / Г. П. Мартынова, М. А. Строганова, Я. А. Богвилене [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, № 3. – С. 208–218.
52. Первый опыт переливания антиковидной плазмы / А. М. Орлов, Н. Г. Попкова, М. Л. Галимов [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2020. – Т. 15, № 4. – С. 61–62.
53. Молекулярно-генетический мониторинг геновариантов SARS-CoV-2 на территории Приволжского федерального округа Российской Федерации. Сообщение 1 / Н. А. Осина, Я. М. Краснов, Н. П. Гусева [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2021. – № 1. – С. 122–127.
54. Отделенов, В. А. Возможность применения анакинры при COVID-19 / В.А. Отделенов, А.В. Матвеев, Д.А. Сычѳв // Качественная клиническая практика. – 2020. – №S4. – С. 60–63.
55. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 29 октября 2021 г. №1070 «Об организации оказания медицинской помощи детям, имеющим факторы риска по развитию тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы».
56. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 марта 2020 г. №198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой

коронавирусной инфекции COVID-19» (в ред. приказов МЗ РФ от 27.03.2020 №246н, от 02.04.2020 №264н, от 29.04.2020 №385н, от 18.05.2020 №459н, от 29.05.2020 №513н, от 07.07.2020 №685н, от 27.08.2020 №905н, от 15.09.2020 №982н, от 01.10.2020 №1062н, от 23.10.2020 №1140н, от 30.10.2020 №1184н, от 04.12.2020 г. №1288н, от 23.03.2021 №232н, от 22.07.2021 №792н, от 20.12.2021 №1164н, от 13.01.2022 №7н, от 04.02.2022 №57н, от 28.06.2022 №447н, от 10.10.2022 №660н).

57. Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации: промежуточные итоги. Сообщение 2 / Н. Ю. Пшеничная, И. А. Лизинфельд, Г. Ю. Журавлев [и др.] // Инфекционные болезни. – 2021. – Т. 19, № 1. – С. 10–15.

58. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 2021. – 256 с.

59. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 2022. – 340 с.

60. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 2023. – 368 с.

61. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в городе Москве Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Управление Роспотребнадзора по г. Москве. – 2021. – 217 с.

62. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в городе Москве Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Управление Роспотребнадзора по г. Москве. – 2022. – 218 с.

63. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в городе Москве Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Управление Роспотребнадзора по г. Москве. – 2023. – 230 с.

64. СП 3.1.3597-20 «Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»: утвержден постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 22.05.2020 №15. [Электронный ресурс] URL <https://docs.cntd.ru/document/564979137>.

65. СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»: утвержден постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 №4. [Электронный ресурс] URL <https://docs.cntd.ru/document/573660140>.

66. Нейровирусные инфекции. РНК-вирусы и ретровирусы. Пер. с англ. / под общ. ред. з.д.н. РФ, д.м.н., проф. Н.В. Скрипченко. – СПб.: Тактик-Студио, 2019. – 720 с.

67. Мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с SARS-COV-2: дифференциальный диагноз в реальной клинической практике / Н. В. Скрипченко, А. А. Вильниц, М. К. Бехтерева [и др.] // Практическая медицина. – 2022. – Т. 20, № 5. – С. 97–102.

68. Смирнов, В.С. Некоторые возможности иммунотерапии при коронавирусной инфекции / В. С. Смирнов, А. А. Тотолян // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 446–458.

69. Современные возможности интерферонов в лечении детей с COVID-19 / А.И. Сафина, О.В. Шарипова [и др.] // Медицинский совет. – 2021. – № 1. – С. 59–65.

70. COVID-19 в России: эволюция взглядов на пандемию (часть 1) / В. И. Стародубов, В. В. Береговых, В. Г. Акимкин [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2022. – Т. 77, № 3. – С. 199–207.

71. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей

/ А. А. Старшинова, Е. А. Кушнарера, А. М. Малкова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 123–131.

72. Стопкоронавирус.рф. [Электронный ресурс]. URL <https://xn--80aesfpebagmfb1c0a.xn--p1ai/> (дата обращения: 29.09.2022)

73. Безопасность применения ремдесивира и тоцилизумаба при лечении COVID-19 / А. А. Таубэ, А. С. Казаков, М. А. Дармостукова [и др.] // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2020. – Т. 8, № 3. – С. 160–162.

74. Вируснейтрализующие моноклональные антитела при COVID-19: механизм действия и результаты исследований / Д. С. Фомина, М. С. Лебедкина, У. А. Маркина [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101, № 3. – С. 156–169.

75. Хайтович, А. Б. Коронавирусы (таксономия, структура вируса) / А. Б. Хайтович // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 69–81.

76. Клинический протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы / О. В. Аверков, А. Ю. Буланов, Е.Ю. Васильева [и др.]; Под редакцией А. И. Хрипуна – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2022. – 48 с.

77. Порядок ведения детей с острыми респираторными инфекциями, в том числе COVID-19, находящихся на амбулаторном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы / Е. И. Алексеева, М. Б. Анциферов, Л. С. Аронов [и др.]; Под редакцией А. И. Хрипуна. – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2021. – 28 с.

78. Порядок ведения больных острыми респираторными вирусными инфекциями, гриппом, новой коронавирусной инфекцией COVID-19, внебольничной пневмонией, находящихся на амбулаторном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы / М.Б. Анциферов, А.С. Безымянный, А.С. Белевский [и др.] – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. – 36 с.

79. Клинический протокол лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы / Е. И. Алексеева, М. Б. Анциферов, Л. С. Аронов [и др.]; Под редакцией А. И. Хрипуна. – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2022. – 92 с.

80. Клинический протокол лечения женщин с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в период беременности, а также в течение 42 дней после ее завершения, находящихся на лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы / М. Б. Анциферов, А. С. Белевский, А. Ю. Буланов [и др.]; Под редакцией А. И. Хрипуна. – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2021. – 50 с.

81. Клинический протокол стационарной медицинской реабилитации больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы / А. С. Белевский, Г. П. Костюк, И. В. Погонченкова [и др.]; Под редакцией А. И. Хрипуна. – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2021. – 56 с.

82. Клинический протокол лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы. / Е. И. Алексеева, М. Б. Анциферов, Л. С. Аронов [и др.]; Под редакцией А. И. Хрипуна. – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2021. – 52 с.

83. Клинический протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы / М. Б. Анциферов, Л. С. Аронов, А. С. Белевский [и др.]; Под редакцией А. И. Хрипуна. – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. – 28 с.

84. Хрипун А. И., Анциферов М. Б., Белевский А. С., Буланов А. Ю., и др. Клинический протокол лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Москва 2021. URL: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/852.html>.

85. Клинический протокол диагностики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у больных, находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы / Ф. А. Агеев, О. Е. Амброси, М. Б. Анциферов [и др.]; Под ред. А. И. Хрипуна. – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2021. – 32 с.

86. Алгоритм проведения медицинской сортировки на госпитальном этапе оказания медицинской помощи в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы, оказывающих специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь взрослому населению – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2022. – 28 с. ISBN 978-5-907547-26-1

87. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 / Е. В. Шляхто, А. О. Конради, Г. П. Арутюнов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 129–148.

88. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. / A. M. Baig, A. Khaleeq, A. Usman [et al.] // ACS Chemical Neuroscience. – 2020. – Vol.11 (7). – P. 995–998. – DOI: 10.1021/acscemneuro.0c00122.

89. Decreased severity of disease during the first global omicron variant COVID-19 outbreak in a large hospital in Tshwane, South Africa. / F. Abdullah, J. Myers, D. Basu [et al.] // Int J Infect Dis. – 2022. – Vol. 116. – P. 38–42. – Doi: 10.1016/j.ijid.2021.12.357.

90. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review / M. Ahmed, S. Advani, A. Moreira [et al.] // EClinicalMedicine. 2020;26:100527. – doi:10.1016/j.eclinm.2020.100527

91. Tixagevimab/cilgavimab pre-exposure prophylaxis is associated with lower breakthrough infection risk in vaccinated solid organ transplant recipients during the omicron wave / A. Al Jurdi, L. Morena, M. Cote [et al.] // Am J Transplant. – 2022. – Vol. 22 (12). – P. 3130–3136. – doi: 10.1111/ajt.17128.

92. Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke. / F. Al Saiegh, R. Ghosh, A. Leibold [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2020. – Vol. 91(8). – P. 846–848. – doi:10.1136/jnnp-2020-323522.
93. Alramthan, A. Two cases of COVID-19 presenting with a clinical picture resembling chilblains: first report from the Middle East / A. Alramthan, W. Aldaraji // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2020. – Vol. 45 (6). – P. 746–748. – doi: 10.1111/ced.14243.
94. American Academy of Pediatrics. Children and COVID-19: State-Level Data Report. URL: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/> (Accessed on September 23, 2020).
95. Cruz, A. T. COVID-19 in Children: Initial Characterization of the Pediatric Disease / A. T. Cruz, S. L. Zeichner // *Pediatrics*, 2020 Jun; 145(6):e20200834. – doi: 10.1542/peds.2020-0834.
96. A year living with SARS-CoV-2: an epidemiological overview of viral lineage circulation by whole-genome sequencing in Barcelona city (Catalonia, Spain) / C. Andrés, M. Piñana, B. Borràs-Bermejo [et al.] // *Emerg Microbes Infect.* – 2022. – Vol. 11(1). – P. 172–181. – doi: 10.1080/22221751.2021.2011617.
97. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines / Y. Araf, F. Akter, Y.D. Tang [et al.] // *J Med Virol.* – 2022. – Vol. 94(5). – P. 1825–1832. – doi: 10.1002/jmv.27588.
98. COVID-19 Mortality in Children: A Referral Center Experience from Iran (Mofid Children's Hospital, Tehran, Iran) / S. Armin, S. A. Fahimzad, S. Rafiei Tabatabaei [et al.] // *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2022;2022:2737719. Published 2022 Mar 16. doi:10.1155/2022/2737719
99. B.1.617.2 enters and fuses lung cells with increased efficiency and evades antibodies induced by infection and vaccination / P. Arora, A. Sidarovich, N. Krüger [et al.] // *Cell Rep.* 2021;37(2):109825. doi:10.1016/j.celrep.2021.109825
100. Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer / V.A. Avanzato, M.J.

Matson, S.N. Seifert [et al.] // *Cell*. – 2020. – Vol. 183(7). – P. 1901–1912. – doi: 10.1016/j.cell.2020.10.049.

101. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness / A. Sheikh, J. McMenamin, B. Taylor, C. Robertson // *The Lancet*. – 2021. – Vol.397(10293). – P. 2461–2462. – doi: 10.1016/S0140-6736(21)01358-1.

102. Baden, L.R. COVID-19 – The Search for Effective Therapy / L.R. Baden, E.J. Rubin // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol.382(19). – P.1851–1852. – doi: 10.1056/NEJMe2005477.

103. Overview of SARS-CoV-2 genome-encoded proteins / C. Bai, Q. Zhong, G.F. Gao // *Sci China Life Sci*. – 2022. – Vol. 65(2). – P. 280–294. – doi: 10.1007/s11427-021-1964-4.

104. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2 / A.M. Baig [et al.] // *CNS Neuroscience&Therapeutics*. – 2020. – Vol. 26 (2). – P. 499–501. – DOI: 10.1111/cns.13372.

105. SARS-CoV-2 convalescent plasma therapy in pediatric patient after hematopoietic stem cell transplantation / D. Balashov, P. Trakhtman, A. Livshits [et al.] // *Transfus Apher Sci*. 2021 Feb;60(1):102983. doi: 10.1016/j.transci.2020.102983.

106. Hyper-inflammatory Syndrome in a Child With COVID-19 Treated Successfully With Intravenous Immunoglobulin and Tocilizumab / S. Balasubramanian [et al.] // *Indian Pediatr*. – 2020. – Vol. 57(7). – P. 681–683. – doi: 10.1007/s13312-020-1901-z.

107. Identification of the SARS-CoV-2 Delta variant C22995A using a high-resolution melting curve RT-FRET-PCR / S. Barua, J. Bai, P.J. Kelly [et al.] // *Emerg Microbes Infect*. – 2022. – Vol.11(1). – P.14–17. – doi: 10.1080/22221751.2021.2007738.

108. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic / Z. Belhadjer, M. Méot, F. Bajolle F [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol.142(5). – P.429–436. – doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360

109. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020 / A. Belot, D. Antona, S. Renolleau [et al.] // *Euro Surveill.* 2020;25(22):2001010. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.22.2001010
110. COVID-19 in immunocompromised patients: A systematic review of cancer, hematopoietic cell and solid organ transplant patients / J.A. Belsky, B.P. Tullius, M.G. Lamb [et al.] // *J Infect.* – 2021. – Vol. 82(3). – P.329–338. – doi: 10.1016/j.jinf.2021.01.022.
111. Convalescent plasma treatment of persistent severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection in patients with lymphoma with impaired humoral immunity and lack of neutralising antibodies / A. Betrains, L. Godinas, F.J.S.H Woei-A-Jin [et al.] / *Br J Haematol.* – 2021. – Vol. 192(6). – P.1100–1105. – doi: 10.1111/bjh.17266.
112. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020 / CDC COVID-19 Response Team // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2020. – Vol. 69(14). – P.422–426. – doi:10.15585/mmwr.mm6914e4.
113. Brodin, P. Why is COVID-19 so mild in children? / P. Brodin // *Acta Paediatr.* – 2020. – Vol. 109(6). – P. 1082–1083. – doi:10.1111/apa.15271
114. Severe SARS-CoV-2 Infection in Children With Suspected Acute Abdomen: A Case Series From a Tertiary Hospital in Spain / M. Cabrero-Hernández, A. García-Salido, I. Leoz-Gordillo [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2020. – Vol. 39(8). – P. e195–e198. – doi:10.1097/INF.0000000000002777.
115. The efficacy of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 (delta) variant / C. Cai, Y. Liu, S. Zeng [et al.] // *Mol Ther.* – 2021. – Vol. 29(10). – P. 2890–2892. – doi: 10.1016/j.ymthe.2021.09.024.
116. Biological Product Development Strategies for Prevention and Treatment of Coronavirus Disease 2019 / C. X. Yan, J. Li, X. Shen [et al.] // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2020 – Vol.51(2). – P.139–145. – DOI: 10.12182/20200360506.
117. Recommendations on the clinical management of the COVID-19 infection by the «new coronavirus» SARS-CoV-2. Spanish Paediatric Association working group.

/ C. Calvo, M.G. López-Hortelano, J.C.C. Vicente, J.L.V. Martínez; Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría para el brote de infección por Coronavirus, colaboradores con el Ministerio de Sanidad. // *An Pediatr (Engl Ed)*. – 2020. – Vol. 92(4). – P. 241.e1–241.e11. – doi: 10.1016/j.anpede.2020.02.002.

118. Casanova, J.L. A Global Effort to Define the Human Genetics of Protective Immunity to SARS-CoV-2 Infection / J.L. Casanova, H.C. Su; COVID Human Genetic Effort. // *Cell*. – 2020. – Vol. 181(6). P. 1194–1199. – doi:10.1016/j.cell.2020.05.016

119. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases / C. Galván Casas, A. Català, G. Carretero Hernández [et al.] // *Br J Dermatol*. – 2020. – Vol. 183(1). – P. 71–77. – doi:10.1111/bjd.19163.

120. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review / R. Castagnoli, M. Votto, A. Licari [et al.] // *JAMA Pediatr*. – 2020. – Vol. 174(9). – P. 882–889. – doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1467.

121. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Apr 10;69(14):422-426. doi: 10.15585/mmwr.mm6914e4. PMID: 32271728; PMCID: PMC7147903.

122. Predicting Severity and Intra-hospital Mortality in COVID-19: The Place and Role of Oxidative Stress / I. Cekerevac, T.N. Turnic, N. Draginic [et al.] // *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:6615787. Published 2021 Mar 26. doi:10.1155/2021/6615787.

123. Cellina M, Gibelli D, Valenti Pittino C, Toluian T, Marino P, Oliva G. Risk Factors of Fatal Outcome in Patients With COVID-19 Pneumonia. *Disaster Med Public Health Prep*. 2022 Feb;16(1):271-278. doi: 10.1017/dmp.2020.346. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32907676; PMCID: PMC7653489.] и другие [Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis*. 2021 Aug 21;21(1):855. doi: 10.1186/s12879-021-06536-3. PMID: 34418980; PMCID: PMC8380115.

124. Chang, T.H. Clinical characteristics and diagnostic challenges of pediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis / T.H. Chang, J.L. Wu, Y.J. Chang // *Formos. Med. Assoc.* – 2020. Vol. 119(5). – P. 982–989. – DOI: 10.1016%2Fj.jfma.2020.04.007.
125. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes / R. Channappanavar, A.R. Fehr, J. Zheng [et al.] // *J Clin Invest.* – 2019. – Vol. 129(9). P. 3625–3639. – doi: 10.1172/JCI126363.
126. Advances in the research of mechanism and related immunotherapy on the cytokine storm induced by coronavirus disease 2019 / C. Chen, X.R. Zhang, Z.Y. Ju, W.F. He // *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* – 2020. – Vol. 36(6). – P. 471–475. – DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200224-00088.
127. Systematic review and meta-analysis of tocilizumab in persons with coronavirus disease-2019 (COVID-19) / C.X. Chen, F. Hu, J. Wei [et al.] // *Leukemia.* – 2021. – Vol. 35(6). – P. 1661–1670. – doi:10.1038/s41375-021-01264-8.
128. RNA based mNGS approach identifies a novel human coronavirus from two individual pneumonia cases in 2019 Wuhan outbreak / L. Chen, W. Liu, Q. Zhang [et al.] // *Emerg Microbes Infect.* – 2020. – Vol. 9(1). – P. 313–319. – doi: 10.1080/22221751.2020.1725399.
129. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395(10223). – P. 507–513. – doi:10.1016/S0140-736(20)30211-7.
130. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention / Y. Chen, S.L. Klein, B.T. Garibaldi [et al.] // *Ageing Res Rev.* 2021;65:101205. doi:10.1016/j.arr.2020.101205.
131. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus / Z.M. Chen, J.F. Fu, Q. Shu [et al.] // *World J. Pediatr.* – 2020. – Vol. 16(3). – P. 240–246. – doi: 10.1007/s12519-020-00345-5.
132. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City / E.W. Cheung, P. Zachariah, M.

Gorelik [et al.] //JAMA. – 2020. – Vol. 324(3). P. 294–296. – doi: 10.1001/jama.2020.10374.

133. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far / C.C. Lu, M.Y. Chen, W.S. Lee, Y.L. Chang // J Chin Med Assoc. – 2020. – Vol. 83(6). – P. 534–536. – doi:10.1097/JCMA.0000000000000318.

134. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host / B. Choi, M.C. Choudhary, J. Regan [et al.] // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 383(23). – P. 2291–2293. – doi: 10.1056/NEJMc2031364.

135. Clinical Characteristics and Outcomes Among Adults Hospitalized with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection During Periods of B.1.617.2 (Delta) and B.1.1.529 (Omicron) Variant Predominance — One Hospital, California, July 15–September 23, 2021, and December 21, 2021–January 27, 2022 / M.E. Modes, M.P. Directo, M. Melgar M [et al.] // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2022. – Vol.71. – P. 217–223. – DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7106e2>.

136. Gruber, C. Impaired interferon signature in severe COVID-19 / C. Gruber // Nat Rev Immunol. – 2020. – Vol. 20(6). – P. 353. – doi:10.1038/s41577-020-0335-0.

137. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 / Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses // Nat Microbiol. – 2020. Vol. 5(4). – P. 536–544. – doi:10.1038/s41564-020-0695-z.

138. Cozzi-Lepri, A. Signals were broadly positive for months, but never definitive: the tocilizumab story / A. Cozzi-Lepri, C. Smith, C. Mussini // Clin Microbiol Infect. – 2022. – Vol. 28(3). – P. 371–374. – doi:10.1016/j.cmi.2021.10.018

139. Cristina Calvoa, Milagros García López-Hortelanoa, Juan Carlos de Carlos Vicente, Jose Luis Vázquez Martínez, Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría para el brote de infección por Coronavirus, colaboradores con el Ministerio de Sanidad. Recommendations on the clinical management of the COVID-19 infection by the «new coronavirus» SARS-CoV2. Spanish Paediatric Association working group// SPANISH ASSOCIATION OF PAEDIATRICS, Anales de Pediatría (English version)

Volume 92, Issue 4, April 2020, Pages 241.e1-241.e11
<https://doi.org/10.1016/j.anpede.2020.02.002>.

140. Cruz A.T., Zeichner S.L. COVID-19 in Children: initial characterization of the pediatric disease *Pediatrics* (2020), e20200834. DOI:10.1542/peds.2020-0834

141. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention, and management / F. D'Amico, D.C. Baumgar, S. Danese, L. Peyrin-Biroulet // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 18(8). – P. 1663–1672. – DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.001.

142. Evasion of neutralizing antibodies by Omicron sublineage BA.2.75 / D. J. Sheward, C. Kim, J. Fischbach [et al.] // *bioRxiv* 2022.07.19.500716; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.07.19.500716>.

143. Das, G. Neurological Insights of COVID-19 Pandemic / G. Das, N. Mukherjee, S. Ghosh // *ACS Chem Neurosci.* – 2020. – Vol.11(9). – P.1206–1209. – doi:10.1021/acchemneuro.0c00201.

144. Convalescent plasma for pediatric patients with SARS-CoV-2-associated acute respiratory distress syndrome / C. Diorio, E.M. Anderson, K.O. McNerney [et al.] // *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(11):e28693. doi:10.1002/pbc.28693

145. Dong, L., Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19) / L. Dong, S. Hu, J. Gao // *Drug Discov. Ther.* – 2020. – Vol.14(1). – P. 58–60. – doi: 10.5582/ddt.2020.01012.

146. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China / Y. Dong, X. Mo, Y. Hu [et al.] // *Pediatrics.* 2020;145(6):e20200702. doi:10.1542/peds.2020-0702

147. Clinical features, differences in COVID first, second, third waves – a data base study / R.S. Chauhan, S.D. Gabhale, N. Aga [et al.] // *Turkish journal of physiotherapy and rehabilitation.* – 2021. – P. 11397–11401.

148. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State / E.M. Dufort, E.H. Koumans, E.J. Chow [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol.383(4). – P.347-358. – doi:10.1056/NEJMoa2021756.

149. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N. Engl. J.*

Med. 2020 Jul 23;383(4):347-358. doi: 10.1056/NEJMoa2021756. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32598830; PMCID: PMC7346766.

150. Emergency Use Authorization (EUA) for the Treatment or Post-Exposure Prophylaxis of COVID-19. Bamlanivimab and etesevimab together. URL <https://www.covid19.lilly.com/bam-ete> (Accessed on September 23, 2022).

151. Ending Isolation and Precautions for People with COVID-19: Interim Guidance. CDC, September 2021. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html> (Accessed on September 23, 2021).

152. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China / Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention // Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. – 2020. – Vol.41(2) – P.145–151. – doi:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.

153. FDA Emergency Use Authorization for emergency use of casirivimab and imdevimab November 21, 2020. // URL <https://www.fda.gov/media/143891/download> (Accessed on September 23, 2021).

154. FDA Emergency Use Authorization for Sotrovimab 500 mg November 24, 2021. // URL <https://www.fda.gov/media/150130/download> (Accessed on September 23, 2023).

155. Updated rapid risk assessment from ECDC on the risk related to the spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA - first update / Eurosurveillance editorial team // Euro Surveill. 2021;26(3):2101211. – doi:10.2807/1560-7917.ES.2021.26.3.2101211.

156. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du R [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395(10229). – P. 1054–1062. – doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3

157. Fact sheet for health care providers: Emergency use authorization (EUA) of sotrovimab. May 2021 // URL <https://www.fda.gov/media/149534/download> Accessed on June 28, 2021).

158. Fact sheet for healthcare providers: Emergency use authorization for actemra (tocilizumab). June 2021 // URL <https://www.fda.gov/media/150321/download> (Accessed on July 07, 2021).

159. Faíco-Filho, K.S. Is Higher Viral Load in SARS-CoV-2 Associated with Death? / K.S. Faíco-Filho, V.C. Passarelli, N. Bellei // *Am J Trop Med Hyg.* –2020. – Vol.103(5). – P.2019–2021. – doi:10.4269/ajtmh.20-0954.

160. SARS-CoV-2 viral load is associated with increased disease severity and mortality / J. Fajnzylber, J. Regan J, K. Coxen [et al.] // *Nat Commun.* – 2020. – Vol.11(1). – P. 5493. – doi:10.1038/s41467-020-19057-5.

161. Inhibition of novel β coronavirus replication by a combination of interferon- α 2b and ribavirin / D. Falzarano, E. de Wit, C. Martellaro [et al.] // *H. Sci Rep.* 2013;3:1686. doi:10.1038/srep01686.

162. Fang, F. Facing the pandemic of 2019 novel coronavirus infections: the pediatric perspectives / F. Fang, X. Lu // *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* Published online February 2, 2020. doi:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.000.

163. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents / L.R. Feldstein, E.B. Rose, S.M. Horwitz [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol.383(4). – P.334–346. – doi:10.1056/NEJMoa2021680.

164. Finsterer, J. Causes of hypogeusia/hyposmia in SARS-CoV2 infected patients / J. Finsterer, C. Stollberger // *J Med Virol.* – 2020. Vol.92(10). – P.1793–1794. – doi:10.1002/jmv.25903.

165. COVID-19 infections in day care centres in Germany: social and organisational determinants of infections in children and staff in the second and third wave of the pandemic / F. Neuberger, M. Grgic, S. Diefenbacher [et al.] // *BMC Public Health.* 2022;22(1):98. – doi:10.1186/s12889-021-12470-5.

166. Fu, Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools / Y. Fu, Y. Cheng, Y. Wu // *Virol Sin.* – 2020. – Vol.35(3). – P.266–271. – doi:10.1007/s12250-020-00207-4.

167. Fung, M. COVID-19 in Immunocompromised Hosts: What We Know So Far / M. Fung, J.M. Babik // *Clin Infect Dis.* – 2021. – Vol.72(2). – P. 340-350. – doi:10.1093/cid/ciaa863.

168. Usefulness of the C₂HES_T Score in Predicting the Clinical Outcomes of COVID-19 in Diabetic and Non-Diabetic Cohorts / D. Gajecki, A. Doroszko, M. Trocha [et al.] // *J Clin Med.* 2022;11(3):873. Published 2022 Feb 7. – doi:10.3390/jcm11030873.

169. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract / M. Galanopoulos, F. Gkeros, A. Doukatas [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 26(31). – P.4579–4588. – doi:10.3748/wjg.v26.i31.4579.

170. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19 / Y. Gao, T. Li, M. Han [et al.] // *J Med Virol.* – 2020. – Vol. 92(7). – P. 791–796. – doi:10.1002/jmv.25770.

171. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020 / S. Garg, L. Kim, M. Whitaker [et al.] // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2020. – Vol.69. – P. 458–464. – DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e3>.

172. Neurotropism of SARS-CoV 2: Mechanisms and manifestations / G. Conde Cardona, L.D. Quintana Pájaro, I.D. Quintero Marzola [et al.] // *Neurol Sci.* 2020. ;412:116824. – doi:10.1016/j.jns.2020.116824.

173. GISAID // URL: <https://gisaid.org/> (Accessed on July 07, 2023).

174. Glaunsinger, B. Lecture «Coronavirus biology» from the course "COVID-19, SARS-CoV-2 and the pandemic" [Video] // URL biology.mit.edu/undergraduate/current-students/subject-offerings/covid-19-sars-cov-2-and-the-pandemic (Accessed on July 07, 2023).

175. Daneshgaran, G. Cutaneous Manifestations of COVID-19: An Evidence-Based Review / G. Daneshgaran, D.P. Dubin, D.J. Gould // *Am J Clin Dermatol.* – 2020. – Vol.21(5). – P.627–639. – doi:10.1007/s40257-020-00558-4.

176. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study / F. Götzinger, B. Santiago-García, A. Noguera-Julián [et al.] //

Lancet Child Adolesc Health. – 2020. – Vol.4(9). – P.653–661. – doi:10.1016/S2352-4642(20)30177-2.

177. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals / A. Grifoni, D. Weiskopf, S.I. Ramirez [et al.] // Cell. – 2020. – Vol.181(7). – P.1489–1501.e15. – doi:10.1016/j.cell.2020.05.015.

178. Early Treatment for COVID-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab / A. Gupta, Y. Gonzalez-Rojas, E. Juarez E [et al.] // N Engl J Med. – 2021. – Vol. 385(21). – P.1941–1950. – doi:10.1056/NEJMoa2107934.

179. Cytokine profile in Egyptian children and adolescents with COVID-19 pneumonia: A multicenter study / H.K. Shafiek, H.M.A. El Lateef, N.F. Boraey [et al.] // Pediatr Pulmonol. – 2021. – Vol.56(12). – P.3924–3933. – doi:10.1002/ppul.25679.

180. Possible recombination between two variants of concern in a COVID-19 patient / Y. He, W. Ma, S. Dang [et al.] // Emerg Microbes Infect. – 2022. – Vol.11(1). – P.552–555. – doi:10.1080/22221751.2022.2032375.

181. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 3 / L.A. Henderson, S.W. Canina, K.G. Friedman [et al.] // Arthritis Rheumatol. – 2022. – Vol.74(4). – P.e1–e20. – doi:10.1002/art.42062.

182. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach / T.R. Hennon, M.D. Penque, R. Abdul-Aziz [et al.] // Prog Pediatr Cardiol. – Published online May 23, 2020. – doi:10.1016/j.ppedcard.2020.101232.

183. Gastrointestinal symptoms associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis / B.M. Henry, M.H.S. de Oliveira, J. Benoit, G. Lippi // Intern Emerg Med. – 2020. – Vol.15(5). – P.857–859. –doi:10.1007/s11739-020-02329-9.

184. Rapid Increase in Circulation of the SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant – Mesa County, Colorado, April-June 2021 / R. Herlihy, W. Bamberg, A. Burakoff [et

al.] // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2021. – Vol.70(32). – P.1084–1087. – doi:10.15585/mmwr.mm7032e2.

185. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19: Clinical outcomes, inflammatory marker kinetics, and safety / J.A. Hill, M.P. Menon, S. Dhanireddy [et al.] // *J Med Virol.* – 2021. – Vol. 93(4). – P.2270–2280. – doi:10.1002/jmv.26674.

186. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder [et al.] // *Cell.* – 2020. – Vol.181(2). – P.271-280.e8. – doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.

187. Convalescent plasma-mediated resolution of COVID-19 in a patient with humoral immunodeficiency / K. Honjo, R.M Russell, R. Li [et al.] // *Cell Rep Med.* – 2020. – Vol.2(1). – P.100164. – doi:10.1016/j.xcrm.2020.100164.

188. Convalescent Plasma Therapy for COVID-19: Lessons from SARS-CoV, MERS-CoV, and H1N1 Infection / P. Hosseini, H. Rahimi, M.M. Najafabadi [et al.] // *Acta Med Indones.* – 2021. – Vol.53(1). – P. 86–95.

189. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *Lancet* – 2020. – Vol.395(10223). – P.497–506. – doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

190. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial / I.F. Hung, K.C. Lung, E.Y. Tso [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol.395(10238). – P.1695–1704. – doi:10.1016/S0140-6736(20)31042-4.

191. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Infectious Diseases Society of America 2023; Version 11.0.0 / A. Bhimraj, R.L. Morgan, A.H. Shumaker [et al.] // URL <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> (Accessed on February 01, 2022).

192. Lympelopoulos, I.N. #stayhome to contain COVID-19: Neuro-SIR - Neurodynamical epidemic modeling of infection patterns in social networks / I.N. Lympelopoulos // *Expert Syst Appl.* 2021;165:113970. – doi:10.1016/j.eswa.2020.113970.

193. Torjesen, I. COVID-19: Delta variant is now UK's most dominant strain and spreading through schools / I. Torjesen // *BMJ*. 2021;373:n1445. – doi:10.1136/bmj.n1445.
194. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions / Y. Jamilloux, T. Henry, A. Belot [et al.] // *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102567. – doi:10.1016/j.autrev.2020.102567.
195. Clinical outcomes associated with SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant and BA.1/BA.1.1 or BA.2 subvariant infection in Southern California / J.A. Lewnard, V.X. Hong, M.M. Patel [et al.] // *Nat Med*. – 2022. – Vol.28(9). – P.1933–1943. – doi:10.1038/s41591-022-01887-z.
196. The utility of brain natriuretic peptides in septic shock as markers for mortality and cardiac dysfunction: A systematic review / L. Kakoullis, E. Giannopoulou, E. Papachristodoulou [et al.] // *Int J Clin Pract*. 2019;73(7):e13374. – doi:10.1111/ijcp.13374.
197. Prolonged viral shedding in a lymphoma patient with COVID-19 infection receiving convalescent plasma / A. Karataş, A.Ç. İnkaya, H. Demiroğlu [et al.] // *Transfus Apher Sci*. 2020;59(5):102871. – doi:10.1016/j.transci.2020.102871.
198. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the Coronavirus 2019 Pandemic: A Case Series / K. Chiotos, H. Bassiri, E.M. Behrens [et al.] // *J Pediatric Infect Dis Soc*. – 2020. – Vol.9(3). – P.393–398. – doi:10.1093/jpids/piaa069.
199. Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection / A. Kaushik, S. Gupta, M. Sood [et al.] // *A Pediatr Infect Dis J*. – 2020. – Vol.39(11). – P.e340–e346. – doi:10.1097/INF.0000000000002888.
200. Defining Association between COVID-19 and the Multisystem Inflammatory Syndrome in Children through the Pandemic / Y.J. Kim, H. Park, Y.Y. Choi [et al.] // *J Korean Med Sci*. 2020;35(22):e204. – doi:10.3346/jkms.2020.35.e204/
201. Coronavirus (COVID-19) infection-induced chilblains: A case report with histopathologic findings / A. Kolivras, F. Dehavay, D. Delplace [et al.] // *JAAD Case Rep*. – 2020. – Vol.6(6). – P.489–492. – doi:10.1016/j.jdc.2020.04.01.

202. Genomic epidemiology of the early stages of the SARS-CoV-2 outbreak in Russia / A.B. Komissarov, K.R. Safina, S.K. Garushyants SK et al. – *Nat Commun.* 2021. – Vol.12(1). – P.649. – doi:10.1038/s41467-020-20880-z.
203. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19 / N. Kreuzberger, C. Hirsch, KL Chai [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;9(9):CD013825. – doi:10.1002/14651858.CD013825.pub2.
204. Kreuzberger N., Hirsch C., Chai K.L., Tomlinson E., et al. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021 Sep 2;9(9):CD013825. doi: 10.1002/14651858.CD013825.pub2. PMID: 34473343; PMCID: PMC8411904.
205. Lancman, G. Severe COVID-19 virus reactivation following treatment for B cell acute lymphoblastic leukemia / G. Lancman, J. Mascarenhas, M. Bar-Natan // *J Hematol Oncol.* 2020;13(1):131. – doi:10.1186/s13045-020-00968-1.
206. Lazzerini, M. COVID-19 in Italy: momentous decisions and many uncertainties / M. Lazzerini, G. Putoto // *Lancet Glob Health.* – 2020. – Vol. 8(5). – P.e641–e642. – doi:10.1016/S2214-109X(20)30110-8.
207. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of COVID-19 / M.J. Levin, A. Ustianowski, S. De Wit [et al.] // *N Engl J Med.* – 2022. – Vol. 386(23). – P.2188–2200. – doi:10.1056/NEJMoa2116620.
208. Li, Z. The brain, another potential target organ, needs early protection from SARS-CoV-2 neuroinvasion / Z. Li, Y. Huang, X. Guo // *Sci China Life Sci.* – 2020. – Vol.63(5). – P.771–773. – doi:10.1007/s11427-020-1690-y.
209. Kawasaki disease shock syndrome: clinical characteristics and possible use of IL-6, IL-10 and IFN- γ as biomarkers for early recognition / Y. Li, Q. Zheng, L. Zou [et al.] // *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019;17(1):1. – doi:10.1186/s12969-018-0303-4.
210. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review / I. Liguoro, C. Pilotto, M. Bonanni [et al.] // *Eur J Pediatr.* – 2020. – Vol.179(7). – P.1029–1046. – doi:10.1007/s00431-020-03684-7.
211. Liu, Q. A child infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 presenting with diarrhea without fever and cough: A case report / Q. Liu, Y. Zhang, Y.

Long // *Medicine* (Baltimore). 2020;99(33):e21427. – doi:10.1097/MD.00000000000021427.

212. Detection of COVID-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China / W. Liu, Q. Zhang, J. Chen [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol.382(14). – P.1370–1371. – doi:10.1056/NEJMc2003717.

213. Livingston, E. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy / E. Livingston, K. Bucher // *JAMA.* 2020;323(14):1335. – doi:10.1001/jama.2020.4344.

214. Type I Interferon Susceptibility Distinguishes SARS-CoV-2 from SARS-CoV / K.G. Lokugamage A. Hage, M. de Vries [et al.] // *J Virol.* 2020;94(23):e01410-20. – doi:10.1128/JVI.01410-20.

215. Lokugamage K.G., Hage A., de Vries M., Valero-Jimenez A.M., Schindewolf C., Dittmann M., Rajsbaum R., Menachery V.D. Type I interferon susceptibility distinguishes SARS-CoV-2 from SARS-CoV. *bioRxiv* [Preprint]. 2020 Jul 13:2020.03.07.982264. doi: 10.1101/2020.03.07.982264. Update in: *J Virol.* 2020 Nov 9;94(23): PMID: 32511335; PMCID: PMC7239075.

216. Severe COVID-19 in Patients with B Cell A lymphocytosis and Response to Convalescent Plasma Therapy / J. London, D. Boutboul, K. Lacombe [et al.] // *J Clin Immunol.* – 2021. – Vol. 41(2). – P.356-361. – doi:10.1007/s10875-020-00904-5.

217. Effectiveness of COVID-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant / J. Lopez Bernal, N. Andrews, C. Gower C [et al.] // *N Engl J Med.* 2021. – Vol.385(7). P.585–594. – doi:10.1056/NEJMoa2108891.

218. SARS-CoV-2 Infection in Children / X. Lu, L. Zhang, H. Du [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol.382(17). – P.1663-1665. – doi:10.1056/NEJMc2005073.

219. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe liver injury induced by hepatic SARS-CoV-2 infection unmasking Wilson's disease: Balancing immunosuppression / M. Lubnow, B. Schmidt, M. Fleck [et al.] // *Int J Infect Dis.* – 2021. – Vol.103. – P.624–627. – doi:10.1016/j.ijid.2020.12.047.

220. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study / Verdoni L, Mazza A, Gervasoni

A, et al. // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395(10239). – P.1771–1778. – doi:10.1016/S0140-6736(20)31103-X.

221. Ludvigsson, J.F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults / J.F. Ludvigsson // *Acta Paediatr.* – 2020. – Vol.109(6). – P.1088–1095. – doi: 10.1111/apa.15270.

222. Successful transfer of anti-SARS-CoV-2 immunity using convalescent plasma in an MM patient with hypogammaglobulinemia and COVID-19 / T. Luetkens, R. Metcalf, V. Planelles [et al.] // *Blood Adv.* – 2020. – Vol.4(19). – P.4864–4868. – doi:10.1182/bloodadvances.2020002595.

223. Son, M.B.F. A New Definition for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children / M.B.F. Son, J.C. Burns, J.W. Newburge. // *Pediatrics*. 2023;151(3):e2022060302. – doi:10.1542/peds.2022-060302.

224. A dermatologic manifestation of COVID-19: Transient livedo reticularis / I.F. Manalo, M.K. Smith, J. Cheeley, R. Jacobs // *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):700. – doi:10.1016/j.jaad.2020.04.018.

225. Marovich, M. Monoclonal Antibodies for Prevention and Treatment of COVID-19 / M. Marovich, J.R. Mascola, M.S. Cohen // *JAMA*. – 2020. – Vol.324(2). – P.131–132. – doi:10.1001/jama.2020.10245.

226. Maslo C, Friedland R, Toubkin M, Laubscher A, Akaloo T, Kama B. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the COVID-19 Omicron Wave Compared With Previous Waves / C. Maslo, R. Friedland, . Toubkin [et al.] // *JAMA*. – 2022. – Vol.327(6). – P.583–584. – doi:10.1001/jama.2021.24868.

227. Coronavirus Disease (COVID-19) and the Gastrointestinal System in Children / J. Matthai, N. Shanmugam, P. Sobhan; Indian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; Pediatric Gastroenterology Chapter of Indian Academy of Pediatrics // *Indian Pediatr.* – 2020. – Vol.57(6). – P.533–535. – doi:10.1007/s13312-020-1851-5.

228. Mayor, S. COVID-19: UK studies find gastrointestinal symptoms are common in children / S. Mayor // *BMJ*. 2020;370:m3484. – doi:10.1136/bmj.m3484.

229. Deaths in Children and Adolescents Associated With COVID-19 and MIS-C in the United States / D.W. McCormick, L.C. Richardson, P.R. Young [et al.] // *Pediatrics*. 2021;148(5):e2021052273.– doi:10.1542/peds.2021-052273.

230. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, D.F. McAuley, M. Brown [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395(10229). – P.1033–1034. – doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

231. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study / C. Menni, A.M. Valdes, L. Polidori [et al.] // *Lancet* – 2022. – Vol.399(10335). – P.1618–1624. – doi:10.1016/S0140-6736(22)00327-0.

232. Misra, A. Heterogeneity in presentation of hyperglycaemia during COVID-19 pandemic: A proposed classification / A. Misra, A. Ghosh, R. Gupta // *Diabetes Metab Syndr*. – 2021. – Vol.15(1). – P.403–406. – doi:10.1016/j.dsx.2021.01.018.

233. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial / H. Montgomery, F.D.R. Hobbs, F. Padilla [et al.] // *Lancet Respir Med*. – 2022. – Vol.10(10). – P.985–996. – doi:10.1016/S2213-2600(22)00180-1.

234. Moosazadeh, M. Combination therapy of tocilizumab and steroid for COVID-19 patients: A meta-analysis / M. Moosazadeh, T. Mousavi // *J Med Virol*. – 2022. – Vol.94(4). – P.1350–1356. – doi:10.1002/jmv.27489.

235. Diarrhea as a Presenting Symptom of Coronavirus Disease 2019 in Children / B. Moradveisi, P. Ataei, A. Ghaffarieh [et al.] // *Adv Biomed Res*. 2020;9:35. – doi:10.4103/abr.abr_90_20.

236. Treatment of gastroenteritis in COVID-19 children / C. Murugaiah C., C.S.L. Lin, H. Al-Talib [et al.] // *Intern. J. Med. Biomed. Studies*.– 2020. – Vol. 4(6). – P.76–78. – DOI: <https://doi.org/10.32553/ijmbs.v4i6.1202>.

237. Integrated analyses of single-cell atlases reveal age, gender, and smoking status associations with cell type-specific expression of mediators of SARSCoV-2 viral

entry and highlights inflammatory programs in putative target cells / C. Muus, M. Lücken, G. Eraslan [et al.] // *bioRxiv*. 2020; 04.19.049254. – doi:10.1101/2020.04.19.049254.

238. Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Nursing Home Residents Before and During Widespread Circulation of the SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant - National Healthcare Safety Network, March 1–August 1, 2021 / S. Nanduri, T. Pilishvili, G. Derado [et al.] // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2021. – Vol.70(34) – P.1163–1166. – doi:10.15585/mmwr.mm7034e3.

239. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines // URL [COVID19treatmentguidelines.nih.gov](https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov) (Accessed on December 17, 2021).

240. COVID-19, SARS and MERS: A neurological perspective / K.C. Ng Kee Kwong, P.R. Mehta, G. Shukla, A.R. Mehta // *J Clin Neurosci.* – 2020. – Vol.77. – P.13–16. – doi:10.1016/j.jocn.2020.04.124.

241. Nikolopoulou, G.B. COVID-19 in Children: Where do we Stand? / G.B. Nikolopoulou, H.C. Maltezou // *Arch Med Res.* – 2022. – Vol.53(1). P.1–8. – doi:10.1016/j.arcmed.2021.07.002.

242. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons / S.H. Nile, A. Nile, J. Qiu [et al.] // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2020. – Vol.53. – P.66–70. – doi:10.1016/j.cytogfr.2020.05.002.

243. Clinical and Virological Features of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Variants of Concern: A Retrospective Cohort Study Comparing B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), and B.1.617.2 (Delta) / S.W.X. Ong, C.J. Chiew, L.W. Ang [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2022. – Vol.75(1). – P.e1128–e1136. – doi:10.1093/cid/ciab721.

244. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV / X. Ou, Y. Liu, X. Lei [et al.] // *Nat Commun.* 2020;11(1):1620. – doi:10.1038/s41467-020-15562-9.

245. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study / L. Pan, M. Mu, P.

Yang [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2020. – Vol.115(5). – P.766–773. – doi:10.14309/ajg.0000000000000620.

246. Prevalence of Gastrointestinal Symptoms and Fecal Viral Shedding in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis / S. Parasa, M. Desai, V. Thoguluva Chandrasekar [et al.] // *JAMA Netw Open.* 2020;3(6):e2011335. – doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.11335.

247. Children with COVID-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy / N. Parri, M. Lenge, D. Buonsenso; Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group // *N Engl J Med.* – 2020. Vol.383(2). – P.187–190. – doi:10.1056/NEJMc2007617.

248. Paules, C.I. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold / C.I. Paules, H.D. Marston, A.S. Fauci // *JAMA.* – 2020. – Vol.323(8). – P.707–708. – doi:10.1001/jama.2020.0757.

249. Phylogenetic analysis of SARS-CoV-2 viruses circulating in the South American region: Genetic relations and vaccine strain match / P. Perbolianachis, D. Ferla, R. Arce [et al.] // *Virus Res.* 2022;311:198688. – doi:10.1016/j.virusres.2022.198688.

250. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review / V. Piechotta, C. Iannizzi, K.L. Chai [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;5(5):CD013600. – doi:10.1002/14651858.CD013600.pub4.

251. Interferon - α 2b Treatment for COVID-19 / Q. Zhou, V. Chen, C.P. Shannon [et al.] // *Front Immunol.* 2020;11:1061. – doi:10.3389/fimmu.2020.01061.

252. COVID-19 in Newborns and Infants-Low Risk of Severe Disease: Silver Lining or Dark Cloud? / M. Rawat, P. Chandrasekharan, M.D. Hicar, S. Lakshminrusimha // *Am J Perinatol.* – 2020. – Vol.37(8). – P.845–849. – doi:10.1055/s-0040-1710512.

253. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation / T. Radia, N. Williams, P. Agrawal [et al.] // *Paediatr Respir Rev.* – 2021. – Vol.38. – P.51–57. – doi:10.1016/j.prrv.2020.08.001.

254. Pneumonia in Hospitalized Children During SARS-CoV-2 Pandemic. Is it All COVID-19? Comparison Between COVID and Non-COVID Pneumonia / R. Jimenez-García, J. Nogueira, A. Retuerta-Oliva [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2021. – Vol.40(3). – P.e111–e113. – doi:10.1097/INF.0000000000003008.
255. Recalcati, S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective / S. Recalcati // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2020. – Vol.34(5). – P.e212–e213. – doi:10.1111/jdv.16387.
256. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic / S. Riphagen, X. Gomez, C. Gonzalez-Martinez, N. Wilkinson, P. Theocharis // *Lancet.* – 2020. – Vol.395(10237). – P.1607–1608. – doi:10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
257. Rothan, H.A. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak / H.A. Rothan, S.N. Byrareddy // *J Autoimmun.* 2020;109:102433. – doi:10.1016/j.jaut.2020.102433.
258. Global variants of COVID-19: Current understanding / B. Roy, J.K. Dhillon, N. Habib, B. Pugazhandhi // *Journal of Biomedical Sciences.* – 2021. – Vol.8(1). – P.8–11. – DOI:10.3126/jbs.v8i1.38453.
259. Therapeutic efficacy of CT-P59 against P.1 variant of SARS-CoV-2 / D. Ryu, B. Kang, S. Woo [et al.] // *bioRxiv*, 09 Jul 2021 – DOI: 10.1101/2021.07.08.451696.
260. Therapeutic effect of CT-P59 against SARS-CoV-2 South African variant / D.K. Ryu, R. Song, M. Kim M [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2021. – Vol.566. – P.135–140. – doi:10.1016/j.bbrc.2021.06.016.
261. Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19 / E. Sallard, F.X. Lescure, Y. Yazdanpanah [et al.] // *Antiviral Res.* 2020;178:104791.– doi:10.1016/j.antiviral.2020.104791.
262. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review / J.M. Sanders, M.L. Monogue, T.Z. Jodlowski, J.B. Cutrell // *JAMA.* – 2020. – Vol.323(18). – P.1824–1836. – doi: 10.1001/jama.2020.6019.
263. Children's heart and COVID-19: Up-to-date evidence in the form of a systematic review / G. Sanna, G. Serrau, P.P. Bassareo [et al.] // *Eur J Pediatr.* – 2020. – Vol.179(7). – P.1079–1087. – doi:10.1007/s00431-020-03699-0.

264. Schmulson, M. Beware: Gastrointestinal symptoms can be a manifestation of COVID-19 / M. Schmulson, M.F. Dávalos, J. Berumen // *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. – 2020. – Vol.85(3). – P.282–287. – doi:10.1016/j.rgm.2020.04.001.
265. Therapeutic use of convalescent plasma in COVID-19 patients with immunodeficiency / J.W. Senefeld, S.A. Klassen, S.K. Ford [et al.] // *medRxiv* 2020.11.08.20224790 – doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.08.20224790>.
266. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome NCBI Reference Sequence: NC_045512.2 // URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/1798174254> (Accessed on December 17, 2023).
267. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma / C. Shen, Z. Wang, F. Zhao [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol.323(16). – P.1582–1589. – doi:10.1001/jama.2020.4783.
268. Shi, J. Enteric involvement of SARS-CoV-2: Implications for the COVID-19 management, transmission, and infection control / J. Shi, J. Sun, Y. Hu // *Virulence*. – 2020. – Vol.11(1). – P.941–944. – doi:10.1080/21505594.2020.1794410.
269. Type I IFN immunoprofiling in COVID-19 patients / S. Trouillet-Assant, S. Viel, A. Gaymard [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2020. – Vol.146(1). – P.206–208.e2. – doi:10.1016/j.jaci.2020.04.029.
270. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance – United States, January 22–May 30, 2020 / E.K. Stokes, L.D. Zambrano, K.N. Anderson [et al.] // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. – 2020. – Vol.69(24). – P.759–765. – doi:10.15585/mmwr.mm6924e2.
271. Involvement of digestive system in COVID-19: manifestations, pathology, management and challenge / S. Su, J. Shen, L. Zhu [et al.] // *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1756284820934626. – doi:10.1177/1756284820934626.
272. Acute pancreatitis in children hospitalized with COVID-19 / K. Suchman, K.L. Raphael, Y. Liu [et al.] // *Pancreatol*. – 2021. – Vol.21(1). – P.31–33. – doi:10.1016/j.pan.2020.12.005.
273. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study / D. Sun, H. Li, X.X. Lu [et al.] // *World J Pediatr*. – 2020. – Vol.16(3). – P.251–259. – doi:10.1007/s12519-020-00354-4.

274. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain / A. Tagarro, C. Epalza, M. Santos [et al.] // *JAMA Pediatr.* Published online April 8, 2020. – doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1346.

275. Tanner, T. Hyperinflammation and the utility of immunomodulatory medications in children with COVID-19 / T. Tanner, D.M. Wahezi // *Paediatr Respir Rev.* – 2020. – Vol.35. – P.81–87. – doi:10.1016/j.prrv.2020.07.003.

276. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial / RECOVERY Collaborative Group // *Lancet* – 2021. – Vol.397(10285). – P.1637–1645. – doi:10.1016/S0140-6736(21)00676-0.

277. COVID-19 interactions with angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and the kinin system; looking at a potential treatment / R. Tolouian, S. Zununi Vahed, S. Ghiyasvand [et al.] // *J Renal Inj Prev.* 2020; 9(2): e19. – doi: 10.34172/jrip.2020.19.

278. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy / P. Toniati, S. Piva, M. Cattalini [et al.] // *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102568. – doi:10.1016/j.autrev.2020.102568.

279. Tracking SARS-CoV-2 variants // URL <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/> (Accessed on December 17, 2023).

280. Gastrointestinal features in children with COVID-19: an observation of varied presentation in eight children / L. Tullie, K. Ford, M. Bisharat [et al.] // *Lancet Child Adolesc Health.* – 2020. – Vol.4(7). – P.e19–e20. – doi:10.1016/S2352-4642(20)30165-6.

281. UK Health security agency. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England, Technical briefing 16, 18 June 2021 // URL: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1001359/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_16.pdf (Accessed on December 17, 2021).

282. Type I and Type III Interferons Restrict SARS-CoV-2 Infection of Human Airway Epithelial Cultures / A. Vanderheiden, P. Ralfs, T. Chirkova [et al.] // *J Virol*. 2020;94(19):e00985-20. – doi:10.1128/JVI.00985-20.

283. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study / L. Verdoni, A. Mazza, A. Gervasoni [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol.395(10239). – P.1771–1778. – doi:10.1016/S0140-6736(20)31103-X.

284. Effects of Tocilizumab in COVID-19 patients: a cohort study / C.A. Vu, K.J. DeRonde, A.D. Vega et al. // *BMC Infect Dis*. – 2020. Vol. 20(1). P.964. – doi:10.1186/s12879-020-05701-4.

285. A novel coronavirus outbreak of global health concern / C. Wang, P.W. Horby, F.G. Hayden, G.F. Gao // *Lancet*. – 2020. – Vol.395(10223). – P.470–473. – doi:10.1016/S0140-6736(20)30185-9.

286. Gastrointestinal symptoms and fecal nucleic acid testing of children with 2019 coronavirus disease: a systematic review and meta-analysis / J.G. Wang, H.R. Cui, H.B. Tang, X.L. Deng // *Sci Rep*. 2020;10(1):17846. – doi:10.1038/s41598-020-74913-0.

287. Clinical and epidemiological characteristics of 34 children with 2019 novel coronavirus infection in Shenzhen / X.F. Wang, J. Yuan, Y.J. Zheng [et al.] // *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020 Feb 17;58(0):E008. – doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.0008.

288. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2 / E. Whittaker, A. Bamford, J. Kenny [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol.324(3). – P.259–269. – doi:10.1001/jama.2020.10369.

289. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020 // URL <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020> (Accessed on December 17, 2020).

290. WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19 // URL <https://www.who.int/news->

room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-COVID-19 (Accessed on December 17, 2020).

291. Detection of SARS-CoV-2 Variants Mu, Beta, Gamma, Lambda, Delta, Alpha, and Omicron in Wastewater Settled Solids Using Mutation-Specific Assays Is Associated with Regional Detection of Variants in Clinical Samples / M. Wolfe, B. Hughes, D. Duong [et al.] // *Appl Environ Microbiol.* 2022;88(8):e0004522. – doi:10.1128/aem.00045-22.

292. Accessory proteins 8b and 8ab of severe acute respiratory syndrome coronavirus suppress the interferon signaling pathway by mediating ubiquitin-dependent rapid degradation of interferon regulatory factor 3 / H.H. Wong, T.S. Fung, S. Fang [et al.] // *Virology.* – 2018. – Vol.515. – P.165–175. – doi:10.1016/j.virol.2017.12.028.

293. Wong, S.H. COVID-19 and the digestive system / S.H. Wong, R.N. Lui, J.J. Sung // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2020. – Vol.35(5). – P.744–748. – doi:10.1111/jgh.15047.

294. World Health Organization. Coronavirus (COVID-19) Dashboard // URL <https://covid19.who.int/> (Accessed on December 17, 2022).

295. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic // URL <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (Accessed on December 17, 2022).

296. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation reports // URL <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> (Accessed on February 17, 2020).

297. World Health Organization. Pneumonia of unknown cause – China // URL <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/> (Accessed on February 17, 2020).

298. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Data as received by WHO from national authorities, as of 27 September 2020, 10 am CEST // URL <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200928-weekly-epi-update.pdf> (Accessed on September 20, 2020).

299. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19 // URL <https://www.who.int/teams/health-care-readiness/covid-19/therapeutics> (Accessed on September 20, 2023).
300. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation / D. Wrapp, N. Wang, K.S. Corbett [et al.] // *Science*. – 2020. – Vol.367(6483). – P.1260–1263. – doi:10.1126/science.abb2507.
301. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses / Y. Wu, X. Xu, Z. Chen [et al.] // *Brain Behav Immun*. – 2020. – Vol. 87. – P.18–22. – doi:10.1016/j.bbi.2020.03.031.
302. Deng, X. Regulation of interferon production as a potential strategy for COVID-19 treatment / X. Deng, X. Yu, J. Pei // *arXiv: Molecular Networks (2020)*: n. pag. – <https://doi.org/10.48550/arXiv.2003.00751>.
303. The Role of Human Coronavirus Infection in Pediatric Acute Gastroenteritis / L.J. Xiong, M.Y. Zhou, X.Q. He [et al.] // *Pediatr Infect Dis J*. – 2020. – Vol.39(7). – P.645–649. – doi:10.1097/INF.0000000000002752.
304. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab / X. Xu, M. Han, T. Li [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2020. – Vol.117(20). – P.10970–10975. – doi:10.1073/pnas.2005615117.
305. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding / Y. Xu, X. Li, B. Zhu [et al.] // *Nat Med*. – 2020. – Vol.26(4). – P.502–505. – doi:10.1038/s41591-020-0817-4.
306. Full-genome sequences of the first two SARS-CoV-2 viruses from India / P.D. Yadav, V.A. Potdar, M.L. Choudhary [et al.] // *Indian J Med Res*. – 2020. – Vol.151(2 & 3). – P.200–209. – doi:10.4103/ijmr.IJMR_663_20.
307. The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19 / Q. Ye, B. Wang, T. Zhang [et al.] // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. – 2020. – Vol.319(2). – P.G245–G252. – doi:10.1152/ajpgi.00148.2020.
308. Yeo, W.S. Distinguishing between typical Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2

/ W.S. Yeo, Q.X. Ng // *Med Hypotheses*. 2020;144:110263. – doi:10.1016/j.mehy.2020.110263

309. Yin, C. Genotyping coronavirus SARS-CoV-2: methods and implications / C. Yin // *Genomics*. – 2020. – Vol.112(5). – P.3588–3596. – doi:10.1016/j.ygeno.2020.04.016.

310. The development of COVID-19 treatment / Y. Yuan, B. Jiao, L. Qu [et al.] // *Front Immunol*. 2023;14:1125246. – doi:10.3389/fimmu.2023.1125246.

311. Yonker, L.M. Lessons unfolding from pediatric cases of COVID-19 disease caused by SARS-CoV-2 infection / L.M. Yonker, K. Shen, T.B. Kinane // *Pediatr Pulmonol*. – 2020. – Vol.55(5). – P.1085–1086. – doi:10.1002/ppul.24748.

312. Tixagevimab/cilgavimab for preventing COVID-19 during the Omicron surge: retrospective analysis of National Veterans Health Administration electronic data / Y. Young-Xu, L. Epstein, V.C. Marconi [et al.] // *mBio*. 2023;14(4):e0102423. – doi:10.1128/mbio.01024-23.

313. Comparative effectiveness and safety of ribavirin plus interferon-alpha, lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha, and ribavirin plus lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha in patients with mild to moderate novel coronavirus disease 2019: study protocol / Y.M. Zeng, X.L. Xu, X.Q. He [et al.] // *Chin Med J (Engl)*. – 2020. – Vol.133(9). – P.1132–1134. – doi:10.1097/CM9.0000000000000790.

314. Two novel human coronavirus OC43 genotypes circulating in hospitalized children with pneumonia in China / Z. Zhang, W. Liu, S. Zhang [et al.] // *Emerg Microbes Infect*. – 2022. – Vol.11(1). – P.168–171. – doi:10.1080/22221751.2021.2019560.

315. Clinical symptoms of COVID-19 pneumonia in children: A protocol for systematic review and meta-analysis / Z. Tang, M. Li, W. Chen [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(1):e24108. – doi:10.1097/MD.00000000000024108.

316. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou, X.L. Yang, X.G. Wang [et al.] // *Nature*. – 2020. – Vol.579(7798). – P.270–273. – doi:10.1038/s41586-020-2012-7.

317. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 / N. Zhu, D. Zhang, W. Wang [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol.382(8). – P.727–733. – doi:10.1056/NEJMoa2001017.
318. Ziebuhr, J. The coronavirus replicase. / J. Ziebuhr // *Curr Top Microbiol Immunol.* 2005. – Vol.287. – P.57–94. – doi:10.1007/3-540-26765-4_3.
319. Zimmermann, P. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children / P. Zimmermann, N. Curtis // *Pediatr Infect Dis J.* – 2020. – Vol.39(5). – P.355–368. – doi:10.1097/INF.0000000000002660.
320. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review / A.S. Zubair, L.S. McAlpine, T. Gardin [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2020. – Vol.77(8). – P.1018–1027. – doi:10.1001/jamaneurol.2020.2065.
321. Gastrointestinal manifestations of COVID-19 / S. El Ouali, J.P. Achkar, B. Lashner, M. Regueiro // *Cleve Clin J Med.* Published online February 17, 2021. doi:10.3949/ccjm.87a.ccc049.A