

ISSN (print) 2072-6732
ISSN (online) 2499-9865

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

COVID-19

Том 12 №3, 2020

ЭЛПИДА®

элсульфавирин



НАДЕЖДА

ВСЕГДА



1-я линия лечения ВИЧ-инфекции

- ▶ **ННИОТ нового поколения**
- ▶ **Высокая эффективность**
 - не зависящая от вирусной нагрузки
- ▶ **Высокий уровень безопасности**
 - превосходящий стандартные режимы
- ▶ **Высокий барьер резистентности**



▶ **Российский инновационный антиретровирусный препарат**

▶ **Разработка и полный цикл производства в России**

- в партнёрстве с «Ф. Хоффманн-Ля Рош»
- при поддержке «Фарма 2020»

ISSN (print) 2072-6732
ISSN (online) 2499-9865

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

JURNAL INFEKTOLOGII

Официальное издание Межрегиональной общественной организации
«Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга
и Ленинградской области»

Главный редактор
академик РАН Ю.В. ЛОБЗИН

Том 12, № 3, 2020

Главный редактор

академик РАН д.м.н. профессор
Лобзин Ю.В.

Ответственный секретарь

д.м.н. профессор Гусев Д.А.

Редакционная коллегия

д.м.н. профессор Антонова Т.В. (зам. гл. редактора)
д.м.н. профессор Бабаченко И.В.
академик РАН
д.м.н. профессор Беляков Н.А.
к.м.н. доцент Волжанин В.М.
д.м.н. профессор Воронин Е.Е.
член-кор. РАН
д.м.н. профессор Жданов К.В. (зам. гл. редактора)
д.м.н. профессор Клишко Н.Н.
д.м.н. профессор Ковеленов А.Ю.
д.м.н. профессор Козлов С.С.
д.м.н. профессор Котив Б.Н.
д.м.н. Кузин А.А.
к.м.н. Левандовский В.В.
д.м.н. Лиознов Д.А.
д.м.н. профессор Нецаев В.В.
д.фарм.н. Рудакова А.В.
д.м.н. профессор Сидоренко С.В.
д.м.н. профессор Скрипченко Н.В.
д.м.н. профессор Усков А.Н.
д.м.н. профессор Харит С.М.
д.м.н. профессор Цинзерлинг В.А.
д.м.н. профессор Цыган В.Н.
д.м.н. профессор Эсауленко Е.В.
д.м.н. профессор Яковлев А.А.

Редакционный совет

д.м.н. профессор Амброзайтис А. (Литва)
д.м.н. профессор Амиреев С. А. (Казахстан)
д.м.н. профессор Ахмедова М.Д. (Узбекистан)
академик РАН
д.м.н. профессор Брико Н.И. (Москва)
член-кор. РАН
д.м.н. профессор Горелов А.В. (Москва)
академик РАН
д.м.н. профессор Ершов Ф.И. (Москва)
академик РАН
д.м.н. профессор Зверев В.В. (Москва)
член-кор. РАН
д.м.н. профессор Исаков В.А. (Москва)
д.м.н. профессор Кожевникова Г.М. (Москва)
академик РАН
д.м.н. профессор Львов Д.К. (Москва)
академик РАН
д.м.н. профессор Малеев В.В. (Москва)
д.м.н. профессор Малов И.В. (Иркутск)
д.м.н. профессор Малышев Н.А. (Москва)
д.м.н. профессор Мамедов М.К. (Азербайджан)
член-кор. РАН
д.м.н. профессор Михайлов М.И. (Москва)
д.м.н. профессор Мусабаев Э.И. (Узбекистан)
академик РАН
д.м.н. профессор Онищенко Г.Г. (Москва)
профессор Павлоцкий Ж.-М. (Франция)
профессор Папатеодоридис Дж. (Греция)
академик РАН
д.м.н. профессор Покровский В.В. (Москва)
академик РАН
д.м.н. профессор Покровский В.И. (Москва)
профессор Прати Д. (Италия)
д.м.н. профессор Семенов В.М. (Беларусь)
академик РАН
д.м.н. профессор Сергиев В.П. (Москва)
д.м.н. профессор Тимченко В.Н. (Санкт-Петербург)
академик РАН
д.м.н. профессор Тоголян А.А. (Санкт-Петербург)
академик РАН
д.м.н. профессор Учайкин В.Ф. (Москва)
иностранный член РАН
профессор Франко де Роза (Италия)
к.м.н. профессор Широкова В.И. (Москва)

Editor in Chief

member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Lobzin Yu.V.

Executive secretary

M.D. professor Gusev D.A.

Editorial board

M.D. professor Antonova T.V. (deputy editor)
M.D. professor Babachenko I.V.
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Belakov N.A.
C.M.S. docent Volzhanin V.M.
M.D. professor Voronin E.E.
corresponding member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Zhdanov K.V. (deputy editor)
M.D. professor Klimko N.N.
M.D. professor Kovelonov A.Yu.
M.D. professor Kozlov S.S.
M.D. professor Kotiv B.N.
M.D. Kuzin A.A.
C.M.S. Levandovskiy V.V.
M.D. Lioznov D.A.
M.D. professor Nechaev V.V.
Pharm.D. Rudakova A.V.
M.D. professor Sidorenko S.V.
M.D. professor Skripchenko N.V.
M.D. professor Uskov A.N.
M.D. professor Harit S.M.
M.D. professor Zinserling V.A.
M.D. professor Tsygan V.N.
M.D. professor Esaulenko E.V.
M.D. professor Yakovlev A.A.

Editorial council

M.D. professor Ambrozaytis A. (Lithuania)
M.D. professor Amireev S.A. (Kazakhstan)
M.D. professor Achmedova M.D. (Uzbekistan)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Briko N.I. (Moscow)
corresponding member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Gorelov A.V. (Moscow)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Ershov F.I. (Moscow)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Zverev V.V. (Moscow)
corresponding member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Isakov V.A. (Moscow)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Kozhevnikova G.M. (Moscow)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Lvov D.K. (Moscow)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Maleev V.V. (Moscow)
M.D. professor Malov I.V. (Irkutsk)
M.D. professor Malyshev N.A. (Moscow)
M.D. professor Mamedov M.R. (Azerbaijan)
corresponding member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Mihajlov M.I. (Moscow)
M.D. professor Musabaev E. I. (Uzbekistan)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Onishenko G.G. (Moscow)
M.D. professor Pawlotsky J.-M. (France)
M.D. professor Papatheodoridis G. (Greece)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Pokrovskiy V.V. (Moscow)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Pokrovskiy V. I. (Moscow)
M.D. professor Prati D. (Italy)
M.D. professor Semenov V.M. (Belarus)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Sergiev V.P. (Moscow)
M.D. professor Timchenko V.N. (Saint-Petersburg)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Totolan A.A. (Saint-Petersburg)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Uchaykin V.F. (Moscow)
foreign member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Franko de Roza (Italy)
C.M.S. professor Shirokova V.I. (Moscow)

Ассоциированный член редакционного совета – Международная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням»

Журнал включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук
Журнал индексируется в мультидисциплинарной библиографической и реферативной базе SCOPUS,
Российском индексе научного цитирования (РИНЦ) и GoogleScholar

«Журнал инфектологии» входит в список научных журналов Russian Science Citation Index (RSCI) на платформе Web of Science

«Журнал инфектологии» – периодическое научно-практическое рецензируемое издание.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-33952 от 01.11.2008 г. Издаётся ежеквартально. Тираж 500 экз.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в издании, допускается с письменного разрешения редакции.

Ссылка на «Журнал инфектологии» обязательна.

Адрес редакции: 197022, Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, д. 9, тел: 8(812)234-60-04; факс: 8(812)234-96-91; Сайт журнала www.journal.niidi.ru; e-mail: gusevden-70@mail.ru

Индекс для подписки в Каталоге российской прессы «Почта России» 74516

Статьи из журнала доступны на сайте www.niidi.ru, www.journal.niidi.ru, www.elibrary.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Вступительное слово главного редактора
академика РАН Лобзина Ю.В.5

Дискуссионная статья

Даниленко Д.М., Комиссаров А.Б., Стукова М.А.,
Лиознов Д.А.
Быть или не быть: прогноз развития эпидемии
COVID-19 в России.....6

Оригинальное исследование

Усков А.Н., Лобзин Ю.В., Рычкова С.В., Бабаченко И.В.,
Федоров В.В., Улукханова Л.У., Починяева Л.М.
Течение новой коронавирусной инфекции у детей:
некоторые аспекты мониторинга заболеваемости
и анализа летальности12

Каронова Т.Л., Андреева А.Т., Вашукова М.А.
Уровень 25(OH)D в сыворотке крови у больных
COVID-1921

Гусев Д.А., Вашукова М.А., Федуняк И.П.,
Мусатов В.Б., Капатына В.А.
Опыт применения рекомбинантного
гуманизированного моноклонального антитела
к человеческому рецептору интерлейкина-6
у пациентов с COVID-19.....28

Жданов К.В., Козлов К.В., Касьяненко К.В.,
Захаренко С.М., Сукачев В.С., Львов Н.И., Мальцев О.В.,
Лавренчук Д.В., Лапиков И.И., Шарабханов В.В.,
Мухтаров Р.М., Булыгин М.А., Потепенко В.Г.,
Маликова Е.А., Непомнящих М.Н., Мурсалов Б.Б.,
Шералиев А.Р., Первакова М.Ю., Лапин С.В.
Клиническая эффективность и безопасность
применения ингаляционного простациклина у больных
с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 (проспективное
сравнительное исследование).....34

Чепурнов А.А., Шаршов К.А., Казачинская Е.И.,
Кононова Ю.В., Казачкова Е.А., Хрипко О.П.,
Юрченко К.С., Алексеев А.Ю., Воевода М.И.,
Шестопалов А.М.
Антигенные свойства изолята коронавируса
SARS-CoV-2/human/RUS/Nsk-FRCFTM-1/202,
выделенного от пациента в Новосибирске42

Вашукова М.А., Цинзерлинг В.А., Семенова Н.Ю.,
Луговская Н.А., Наркевич Т.А., Суханова Ю.В.
Возможна ли перинатальная COVID-19:
первые результаты51

Дондурей Е.А., Исанкина Л.Н., Афанасьева О.И.,
Титёва А.В., Вишневецкая Т.В., Кондратьев В.А.,
Грязнова И.А., Березина М.В., Золотова М.А.,
Волжанин В.М.
Характеристика COVID-19 у детей: первый опыт
работы в стационаре Санкт-Петербурга56

CONTENTS

Introductory remarks by the Editor in Chief
academician of RAS Lobzin Yu.V.....5

Discussion

Danilenko D.M., Komissarov A.B., Stukova M.A.,
Lioznov D.A.
To be or not to be: forecast of Covid-19 epidemic
development in Russia.....6

Original Research

Uskov A.N., Lobzin Yu.V., Rychkova S.V., Babachenko I.V.,
Fedorov V.V., Ulukhanova L.U., Pochinyayeva L.M.
Course of a new coronavirus infection in children:
some aspects of monitoring and analysis of mortality12

Karonova T.L., Andreeva A.T., Vashukova M.A.
Serum 25(OH)D level in patients with COVID-1921

Gusev D.A., Vashukova M.A., Feduniak I.P.,
Musatov V.B., Kapatsyna V.A.
Experience with the use of recombinant humanized
monoclonal antibodies to the human receptor for
interleukin-6 in patients with COVID-19.....28

Zhdanov K.V., Kozlov K.V., Kas'janenko K.V.,
Zakharenko S.M., Sukachev V.S., L'vov N.I., Mal'tsev O.V.,
Lavrenchuk D.V., Lapikov I.I., Sharabhanov V.V.,
Mukhtarov R.M., Bulygin M.A., Potapenko V.G.,
Malikova E.A., Nepomnjashchikh M.N., Mursalov B.B.,
Sheraliev A.R., Pervakova M.Yu., Lapin S.V.
Clinical efficacy and safety of nebulized prostacyclin
in patients with SARS-CoV-2 (prospective comparative
study).....34

Chepurnov A.A., Sharshov K.A., Kazachinskaya E.I.,
Kononova Yu.V., Kazachkova E.A., Khripko O.P.,
Yurchenko K.S., Alekseev A.Yu., Voevoda M.I.,
Shestopalov A.M.
Antigenic properties of SARS-CoV-2/human/RUS/Nsk-
FRCFTM-1/2020 coronavirus isolate from a patient
in Novosibirsk.....42

Vashukova M.A., Zinserling V.A., Semenova N.Yu.,
Lugovskaya N.A., Narkevich T.A., Sukhanova Yu. V.
Is perinatal COVID-19 possible: first results.....51

Dondurey E.A., Isankina L.N., Afanasyeva O.I.,
Titeva A.V., Vishnevskaya T.V., Kondrat'ev V.A.,
Gryaznova I.A., Berezina M.V., Zolotova M.A.,
Volzhanin V.M.
Characteristics of COVID-19 in children: the first
experience in the hospital of St. Petersburg56

Обзор

Лобзин Ю.В., Черкашина И.В., Самойлова И.Г.
Медицинская реабилитация детей, перенесших
COVID-1964

Клинический случай

Ковальчук А.С., Кучерявенко А.Н.
Течение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)
у беременной (клинический случай)75

*Пшениснов К.В., Александрович Ю.С., Казиахмедов В.А.,
Костик М.М., Кондрашев И.А.*

Новая коронавирусная инфекция у детей
с сопутствующими заболеваниями: шанс
на выздоровление есть всегда (клинические случаи).... 80

Авдошина Д.Д., Дьячков А.Г., Гусев Д.А.
Тоцилизумаб в лечении системной воспалительной
реакции у пациента с COVID-19
(клинический случай)90

Уртаева К.К., Сучков В.Н.
Случай новой коронавирусной инфекции COVID-19
у пациента, находящегося на лечении программным
гемодиализом94

Хроника99

Правила для авторов 100

Review

Lobzin Yu. V., Cherkashina I. V., Samoilova I. G.
Medical rehabilitation of children undergoing
COVID-1964

Clinical case

Kovalchuk A. S., Kutsheriavenko A. N.
New coronavirus infection (COVID-19) in a pregnant
woman (clinical case)75

*Pshenisnov K. V., Aleksandrovich Yu. S., Kaziakhmedov V. A.,
Kostik M. M., Kondrashev I. A.*

Features of current and intensive therapy of new
coronavirus infection in children with comorbidities
(clinical cases)80

Avdoshina D. D., Dyachkov A. G., Gusev D. A.
Tocilizumab in the treatment of systemic inflammatory
response in a patient with COVID-19 (clinical case)90

Urtaeva K. K., Suchkov V. N.
A case of a new COVID-19 coronavirus infection
in a patient being treated with programmatic
hemodialysis94

Chronicle99

Instruction to autor 100

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ, ДОРОГИЕ КОЛЛЕГИ И ДРУЗЬЯ!

Этот номер журнала существенно отличается от всех предыдущих. Редакция приняла решение посвятить его лишь одной теме — новой коронавирусной инфекции (COVID-19). За последние полгода эта инфекционная болезнь поразила практически все страны мира. Неслучайно ВОЗ расценила ее распространение как пандемическое.

Хорошо известно, что первые сообщения об этом заболевании появились в декабре 2019 г. в Китае (г. Ухань), но к настоящему времени во всем мире количество заболевших приближается к двум десяткам миллионов, а число умерших превысило 0,5 млн человек и продолжает расти.

К сожалению, не обошла стороной эта инфекция и нашу страну. К середине июля 2020 г. в России зарегистрировано почти 750 тыс. заболевших и порядка 12 тыс. умерших. Болезнь коварна и имеет целый ряд особенностей, отличающих ее от других острых вирусных инфекций, распространяющихся преимущественно воздушно-капельным путем. Прежде всего, очевидно, что поражаются не только легкие и респираторный тракт, но и другие системы и органы человека (сердце, желудочно-кишечный тракт, почки, нервная система и др.). При этом после начального периода, похожего на таковой при других острых респираторных вирусных инфекциях, может наступить

резкое, порой внезапное ухудшение состояния больных с обширным поражением легких и синдромом полиорганной недостаточности, связанным с так называемым «цитокиновым штормом». Инфекционисты, пульмонологи, реаниматологи и другие медицинские специалисты разрабатывают новые методы и средства терапии и профилактики болезни. При этом данные зарубежной литературы крайне противоречивы и немногочисленны.

В этой связи представленные в этом номере журнала статьи будут иметь безусловный интерес, так как основаны на уже появившемся собственном опыте работы с больными COVID-19. В них содержатся результаты исследований по эпидемиологии, патоморфологии, течению и лечению взрослых и детей, приводятся клинические примеры и первые рекомендации по реабилитации переболевших.

Уверен, что представленные материалы будут востребованы врачебным сообществом, и надеюсь, что они позволят улучшить качество лечения и исходы новой коронавирусной инфекции.

*Главный редактор «Журнала инфектологии»
академик РАН Ю.В. Лобзин*

БЫТЬ ИЛИ НЕ БЫТЬ: ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ ЭПИДЕМИИ COVID-19 В РОССИИ

Д.М. Даниленко¹, А.Б. Комиссаров¹, М.А. Стукова¹, Д.А. Лиознов^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

To be or not to be: forecast of Covid-19 epidemic development in Russia

D.M. Danilenko¹, A.B. Komissarov¹, M.A. Stukova¹, D.A. Lioznov^{1,2}

¹ Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev, Saint-Petersburg, Russia

² First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В настоящее время эпидемия COVID-19 в России идет на спад. Большая часть регионов страны находится на первом этапе снятия ограничений, некоторые регионы перешли ко второй и третьей фазе. Вместе с тем, развитие пандемии COVID-19 в странах Южного полушария свидетельствует о непрерывающейся циркуляции SARS-CoV-2 в мире. В статье приведены аргументы, свидетельствующие в пользу развития «второй волны» эпидемии COVID-19 в России, а также даны практические рекомендации, направленные на подготовку к осенне-зимнему эпидемическому сезону 2020–2021 гг.

Ключевые слова: COVID-19, вторая волна, прогноз, популяционный иммунитет.

Введение

В настоящее время ситуация по развитию эпидемии COVID-19 в России стабилизируется, отмечается снижение как общего числа регистрируемых случаев заболевания, так и случаев, требующих госпитализации. Следствием этого становится поэтапное снятие ограничений в большинстве регионов страны. Кроме того, опыт стран Европейского региона показывает, что распространение возбудителя COVID-19 подчиняется закономерностям эпидемического процесса инфекционных заболеваний и что после периода подъема наблюдается спад заболеваемости. Вместе с тем, введенные строгие ограничительные (профилактические) меры значительно расширили временные границы эпидемии, в связи с чем спад заболеваемости в масштабах отдельных стран происходит достаточно медленно, особенно в наиболее пораженных регионах, в некоторых из них в настоящий момент еще только происходит стабилизация ситуации [1, 2].

В краткосрочной перспективе следует прогнозировать постепенное снижение заболеваемости

Abstract

Currently, the intensity of COVID-19 epidemic in Russia is declining. Most of the country's regions are at the first stage of lifting restrictions; some regions have moved to the second and third phases. At the same time, the development of the COVID-19 pandemic in Southern hemisphere indicates the continuous circulation of SARS-CoV-2 in the world. The article provides statements arguing for the development of the «second wave» of the COVID-19 epidemic in Russia, as well as practical recommendations aimed at preparing for the autumn-winter epidemic season 2020–2021.

Key words: COVID-19, second wave, prognosis, herd immunity.

коронавирусной инфекцией COVID-19 в течение июля – августа 2020 г. во всех регионах страны при условии соблюдения мер социального дистанцирования и санитарно-гигиенических мероприятий (мытьё рук, респираторный этикет и др.). Темпы снижения будут зависеть от плотности населения регионов, принимаемых противоэпидемических и ограничительных мероприятий, а также от соблюдения населением отдельных регионов рекомендаций по снятию ограничений. Ниже мы приводим аргументы в пользу такого развития ситуации с эпидемией COVID-19 в России.

Коциркуляция различных возбудителей

Анализ многолетней динамики циркуляции возбудителей острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) показывает, что существует достаточно устойчивое явление, при котором в условиях коциркуляции различных вирусных патогенов многие из них занимают ведущую временную (сезонную) нишу, вытесняя другие возбудители. В частности, в летний период на смену вирусам гриппа и респираторно-синцитиальному вирусу

(PCV) приходят другие возбудители вирусных инфекций – прежде всего, риновирусы и энтеровирусы, которые в осенне-зимний период не столь активны (рис. 1а). В осенне-зимний период доминирующие респираторные патогены последовательно сменяют друг друга: так, подъем заболеваемости РСВ-инфекцией предшествует эпидемии гриппа. Такой паттерн характерен как для России (рис. 1б), так и для других стран (рис. 1в, рис. 1г).

Также и пандемические вирусы способны вытеснять доминирующие в циркуляции возбудители ОРВИ на определенное время. Так, в пандемию 2009 г. вирус гриппа А(H1N1)pdm09 «сдвинул» сезонную циркуляцию РСВ [5]. В свою очередь, коронавирус SARS-CoV-2 в настоящее время практически полностью вытеснил из циркуляции вирусы гриппа в Южном полушарии [6, 7]. Таким образом, достаточно сложно прогнозировать в настоящий момент очередность возвращения в циркуляцию вирусов ОРВИ в осенний период. Однако возможно предположить несколько сценариев:

1. Приход в циркуляцию возбудителей ОРВИ, включая SARS-CoV-2; затем постепенное их вытеснение вирусами гриппа и развитие полноценной эпидемии гриппа смешанной этиологии.

2. Возвращение в циркуляцию SARS-CoV-2 с вытеснением других патогенов и смещением эпидемии гриппа во времени.

3. Приход в циркуляцию возбудителей ОРВИ, типичных для осеннего периода, которые будут вытеснены одновременной циркуляцией вирусов гриппа и SARS-CoV-2 (наиболее пессимистичный сценарий).

Развитие какого-либо из сценариев будет определяться не в последнюю очередь восприимчивостью населения к респираторным патогенам. Любая пандемия вызывается принципиально новым агентом, к которому у населения отсутствует популяционный иммунитет и который имеет высокий потенциал передачи от человека к человеку. Это утверждение верно практически для всех пандемий гриппа. Исключением стала последняя пандемия 2009 г., вызванная вирусом гриппа А(H1N1)pdm09, поскольку у части населения (лица старше 60 лет) в 2009 г. были антитела, защищавшие их от этого вируса, что было связано с происхождением самого пандемического агента, поверхностные антигены которого были сходны с возбудителями гриппа, циркулировавшими в 1950 – 1960-е гг. [8].

Очевидно, что для SARS-CoV-2 ситуация совершенно иная. Подобные коронавирусы никогда ранее не циркулировали среди населения Земли. В настоящее время известно, что частично защищены около 9000 человек (в основном в Китае и Гонконге), переболевших тяжелым острым респираторным синдромом (атипичная пневмония),

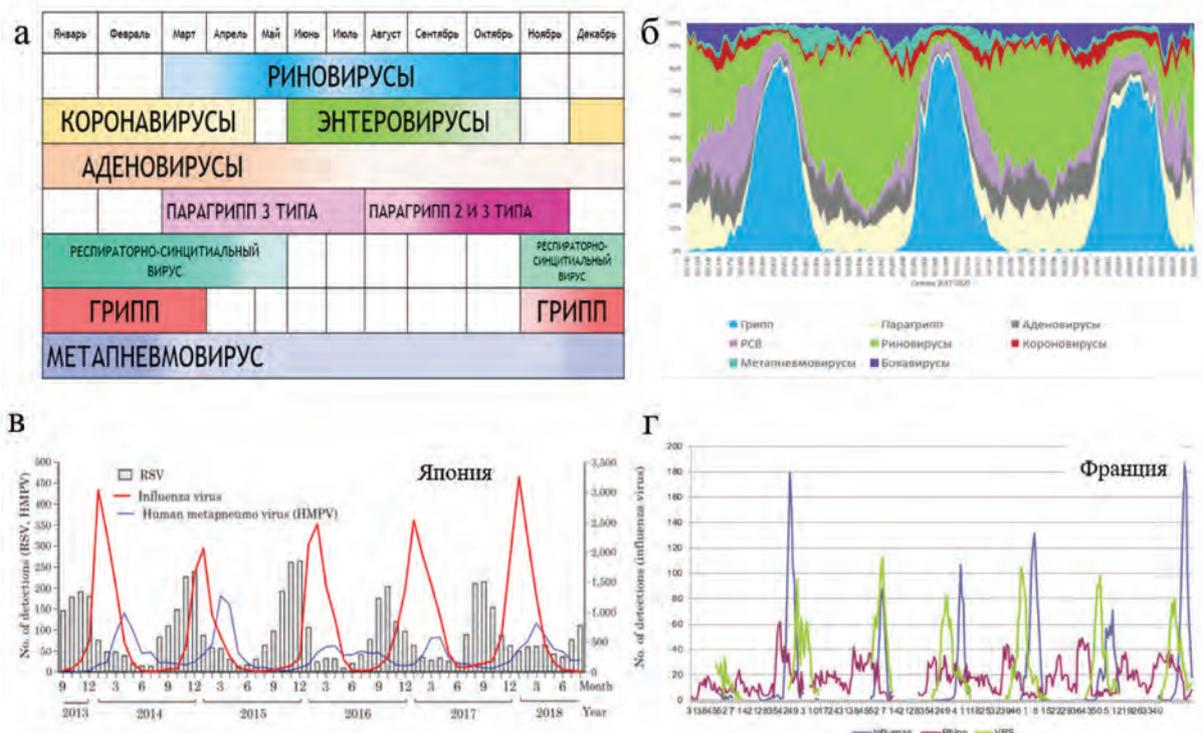


Рис. 1. Циркуляция вирусов гриппа, возбудителей ОРВИ и энтеровирусов в различные периоды года: а – диаграмма помесечной циркуляции различных вирусных патогенов; б – сезонные паттерны циркуляции возбудителей ОРВИ в Российской Федерации по данным Научно-исследовательского института гриппа им А.А. Смородинцева на протяжении эпидемических сезонов 2017 – 2020 гг.; в – циркуляция вирусов гриппа, РСВ и метапневмовируса в Японии [3]; г – циркуляция вирусов гриппа, РСВ и риновирусов во Франции [4]

вызванным SARS-CoV-1, в 2002–2003 гг. [9]. Это позволяет утверждать, что население России иммунологически наивно к новому вирусу и, соответственно, обладает высокой степенью восприимчивости к инфекции.

Популяционный иммунитет

Базовый показатель репродукции, или индекс репродукции, характеризующий заразность инфекционного заболевания, для SARS-CoV-2 составляет в среднем 3 [10]. Таким образом, уровень значимого популяционного иммунитета для COVID-19 составляет 67% (рассчитывается как $(1-1/R_0) \times 100\%$) [11]. Однако недавние пилотные исследования показывают, что после прохождения пика эпидемии COVID-19 в ряде европейских стран (Чехия, Швеция, Великобритания, Испания, Франция и др.), доля лиц, имеющих антитела к новому возбудителю, мала и не превышает 3–10%, что недостаточно для того, чтобы говорить о формировании коллективного иммунитета на уровне, способном обеспечить защиту большей части населения [12–14]. Небольшое исключение составляют жители Лондона, где показатели коллективного иммунитета, в соответствии с официальными заявлениями, составили 17%, что связано с поздним введением строгих ограничительных мероприятий в густонаселенном мегаполисе. Для сравнения, доля серопозитивных лиц к SARS-CoV-2 в остальной части Англии в настоящий момент не превышает 5%. Первые оценки коллективного иммунитета, проведенные для отдельных городов России, показывают, что доля серопозитивных индивидуумов не превышает 14% [15], при этом в Санкт-Петербурге она значительно ниже – 5,7% [16]. Низкая доля сероположительных лиц связана со строгими ограничительными и профилактическими мероприятиями, что нарушило естественное течение эпидемического процесса и снизило число инфицированных, в том числе с бессимптомным течением заболевания.

Отсутствие значимого коллективного иммунитета к SARS-CoV-2 однозначно указывает на то, что возбудитель продолжит свою циркуляцию в восприимчивой популяции. Такие ведущие международные организации, как ВОЗ, Центр по контролю за заболеваемостью (США) и Европейское региональное бюро ВОЗ, предупредили о последующих волнах распространения SARS-CoV-2. Кроме того, ряд работ по моделированию пандемии COVID-19 указывают, что наиболее вероятно сохранение циркуляции SARS-CoV-2 до момента формирования достаточного уровня коллективного иммунитета у населения. Впоследствии вирус либо останется в циркуляции как обычный сезонный возбудитель ОРВИ, поражающий до 10% от общего числа заболевших, либо будет вытеснен

из циркуляции [17, 18]. В настоящее время невозможно оценить временной интервал, за который эти события должны произойти.

Существенно изменить статус коллективного иммунитета способна только массовая вакцинация. Вместе с тем, наиболее вероятно, что даже при благоприятном развитии ситуации вакцины станут массово доступны не ранее 2021 г. и в первое время будут рекомендованы для применения только в ограниченных группах (вероятнее всего, у здоровых лиц от 18 до 60 лет). Это означает, что эпидемический сезон гриппа и ОРВИ 2020–2021 гг. предстоит пережить с активной циркуляцией SARS-CoV-2. Учитывая возможные сценарии коциркуляции возбудителей ОРВИ, существуют обоснованные опасения, что заболеваемость COVID-19 в России этот период может иметь худшие показатели, включая летальность, по сравнению с первой волной. Неблагоприятные ожидания связаны, прежде всего, с сочетанной циркуляцией и инфекцией SARS-CoV-2 и вирусов гриппа, что может существенно увеличить число пациентов с тяжелым течением заболевания. Такое развитие событий наиболее вероятно, поскольку эпидемии гриппа различной интенсивности происходят в стране каждый год. Кроме того, пока недостаточно данных для оценки влияния на течение COVID-19 таких пневмотропных возбудителей, как аденовирусы, РСВ и риновирусы.

Учитывая представленный прогноз, в осенне-зимний период 2020–2021 гг. следует ожидать еще большую нагрузку на лабораторное звено, чем весной 2020 г. Проведение дифференциальной лабораторной диагностики гриппа, COVID-19 и других ОРВИ существенно продлит сроки получения результатов обследования пациента и в разы увеличит число проводимых анализов (не менее 5 отдельных постановок ПЦР на одного пациента). В этой связи необходимо планировать потребности служб лабораторной диагностики, чтобы обеспечить их готовность в реагентах, расходных материалах, тест-системах и в оборудовании.

В условиях ожидания сочетанной циркуляции вирусов гриппа и SARS-CoV-2 принципиально важную роль для практического здравоохранения будет играть быстрая этиологическая лабораторная диагностика возбудителей ОРВИ. Возможность быстрой диагностики (в том числе «прикроватной») позволяет своевременно принять соответствующие противоэпидемические меры и/или терапевтические решения. Например, при гриппе назначить этиотропную терапию, в первые 48 ч заболевания, когда она наиболее эффективна. В этой связи разработка и внедрение в практику экспресс-тестов для диагностики гриппа, COVID-19 и РСВ-инфекции имеет приоритетное значение.

Представляется критически важным уделить особое внимание вакцинации от гриппа в преддверии наступающего сезона, чтобы минимизировать возможные случаи сочетанной инфекции грипп/COVID-19, а также снизить вероятность высоких нагрузок на систему здравоохранения в эпидемический сезон. Положительный эффект ожидается как для амбулаторной службы в виде снижения количества обращений больных гриппом, так и для стационаров – в виде уменьшения числа больных, нуждающихся в госпитализации. Приоритетными группами для вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции являются пожилые люди и лица с хроническими заболеваниями, поскольку для них как грипп, так и COVID-19 представляют наибольшую опасность. Отдельно необходимо обратить внимание на обязательную вакцинацию от гриппа медицинских работников и работников сфер образования, услуг и коммунального хозяйства.

Вместе с тем, настораживает тенденция к чрезмерно раннему началу вакцинальной кампании в стране. Исследования по эффективности вакцинации, проведенные в Научно-исследовательском институте гриппа им. А.А. Смородинцева, а также данные, опубликованные в ряде зарубежных работ, показывают, что эффективность вакцинации снижается с течением времени от момента введения вакцины и обладает максимальным эффектом в первые 3–6 месяцев после вакцинации (рис. 2). Соответственно, целесообразно начинать и проводить кампании по вакцинации не ранее октября для формирования и сохранения максимального протективного уровня антител в отношении вирусов гриппа, на которые направлена вакцина.

Заключение

В эпидемический для гриппа и ОРВИ сезон 2020–2021 гг. ожидается сочетанная циркуляция вирусов гриппа А, В и нового коронавируса, вы-

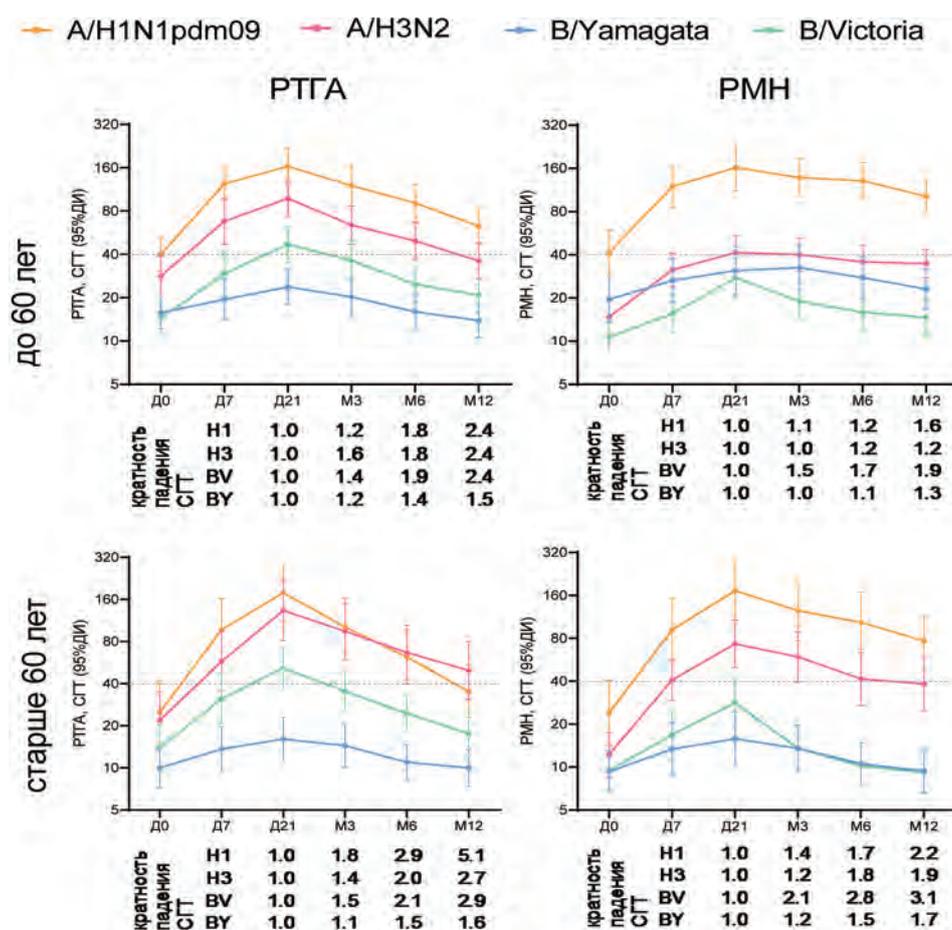


Рис. 2. Динамика уровня вирус-специфических антител в сыворотках крови привитых добровольцев в возрасте от 18 до 60 лет и старше 60 лет в течение года после вакцинации трехвалентными инактивированными гриппозными вакцинами. На графиках представлены значения среднегеометрических титров (СГТ) антител и 95% ДИ в соответствующих временных точках. Слева – данные реакции торможения гемагглютинации (РТГА), справа – данные реакции микронеutralизации (PMH)

зываются COVID-19. В связи с существенным изменением антигенных свойств вирусов гриппа за последний эпидсезон 2019 – 2020 гг., а также отсутствием значимого популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 у населения Российской Федерации следует ожидать ухудшение эпидемиологической ситуации в период одновременной циркуляции указанных возбудителей, что будет сопровождаться ростом заболеваемости COVID-19, превышающей таковую в период первой волны эпидемии. Кроме того, необходимо принимать во внимание и циркуляцию возбудителей других сезонных ОРВИ в указанный период, что неизбежно повлечет развитие значительного числа микст-инфекций, которые могут иметь отягощенное течение. В этой связи остро встает вопрос о своевременном увеличении лабораторных мощностей системы здравоохранения для проведения этиологической диагностики ОРВИ. Перспективным направлением является разработка и внедрение в практику работы медицинских учреждений (прежде всего, СМП и стационаров) экспресс-тестов для диагностики гриппа, COVID-19 и РСВ-инфекции с целью проведения быстрой первичной дифференциальной диагностики в условиях высоких нагрузок на лабораторное звено.

В предстоящий эпидемический сезон совершенно иное значение приобретает кампания по вакцинации против гриппа. Обеспечение значительного охвата населения страны вакцинацией должно положительно сказаться на показателях заболеваемости гриппом и, возможно, исходах COVID-19.

В заключение следует отметить, что сохранение обоснованных ограничительных (профилактических) мер, вакцинопрофилактика и соблюдение гигиенических мероприятий влияют на распространение респираторных возбудителей и показатели заболеваемости ОРВИ. Опыт, приобретенный за последние несколько месяцев, меняет отношение профессионального медицинского сообщества и населения к профилактике инфекционных заболеваний, прежде всего респираторных инфекций. Анализ будущей эпидемиологической ситуации сезона 2020 – 2021 гг. покажет, какие уроки мы извлекли из пандемии COVID-19.

Литература

1. Ceylan Z. Estimation of COVID-19 prevalence in Italy, Spain, and France // *Sci Total Environ.* – 2020; 729:138817. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.138817
2. Sebastiani G, Massa M, Riboli E. Covid-19 epidemic in Italy: evolution, projections and impact of government measures // *Eur J Epidemiol.* – 2020; 35(4):341-345. doi:10.1007/s10654-020-00631-6
3. Respiratory syncytial virus infection, January 2014–September 2018 // *IASR Vol. 39* p207-209: December, 2018; National Institute of Infection Diseases, Japan; [Электронный ресурс].

<https://www.niid.go.jp/niid/en/iasr-sp/865-iasr/8491-466te.html>, Fig. 4., дата обращения 30 июня 2020.

4. Lina B. CLINICAL MANIFESTATIONS OF INFLUENZA, RSV AND SARS-CoV-2 Co-Infections: Possible scenario's // Open lecture for ESWI seminar «Managing influenza and RSV during COVID-19 pandemic».

5. Hirsh S, Hindiyeh M, Kolet L, et al. Epidemiological changes of respiratory syncytial virus (RSV) infections in Israel // *PLoS One.* – 2014; 9(3):e90515. Published 2014 Mar 3; doi:10.1371/journal.pone.0090515

6. Coronavirus lockdowns might be delaying flu season in the southern hemisphere // *GlobalNews*, May 26, 2020; [Электронный ресурс]. <https://globalnews.ca/news/6999217/coronavirus-lockdown-flu-rsv/> дата обращения 30 июня 2020.

7. Physical distancing and good hand hygiene: Australian flu cases drop by more than 99% // *News GP.* – June 06, 2020. [Электронный ресурс] <https://www1.racgp.org.au/newsgp/clinical/physical-distancing-and-good-hand-hygiene-australia> дата обращения 30 июня 2020.

8. Z. Xing and C.J. Cardona. Preexisting Immunity to Pandemic (H1N1) 2009 // *Emerging Infectious Diseases.* – 2009; DOI: 10.3201/eid1511.090685

9. Pinto, D., Park, Y., Beltramello, M. et al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody // *Nature.* – 2020.

10. Sanche S, Lin Y, Xu C, et al. High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 // *Emerging Infectious Diseases.* – 2020; 26(7):1470-1477. doi:10.3201/eid2607.200282.

11. Pedro Plans-Rubió. Evaluation of the establishment of herd immunity in the population by means of serological surveys and vaccination coverage // *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* – 2012; 8:2, 184-188; DOI: 10.4161/hv.18444.

12. Maximum of 3% of Czechs have been infected with coronavirus: study [Электронный ресурс] <https://rmx.news/article/article/maximum-of-3-of-czechs-have-been-infected-with-coronavirus-study> дата обращения 30 июня 2020.

13. Первые результаты продолжающегося исследования антител к вирусу ковид-19 // дата обращения: 30 июня, 2020. [Электронный ресурс] – <https://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2020/maj/forsta-resultaten-fran-pagaende-undersokning-av-antikroppar-for-covid-19-virus> дата обращения 30 июня 2020.

14. UK tests reveal 17% of Londoners have COVID-19 antibodies // [Электронный ресурс] <https://newseu.cgtn.com/news/2020-05-22/UK-tests-reveal-17-of-Londoners-have-COVID-19-antibodies-QGoxm5G2lg/index.html> дата обращения 30 июня 2020.

15. Попова заявила об иммунитете к коронавирусу у 14% протестированных // *Интерфакс*, 10 июня 2020 года; [Электронный ресурс] <https://www.interfax.ru/russia/712617> дата обращения 30 июня 2020.

16. 200 тысяч переболели. Европейский университет опубликовал результаты петербургского исследования на антитела к COVID-19 // *Фонтанка*, 19 июня 2020; [Электронный ресурс] <https://www.fontanka.ru/2020/06/19/69323737/> дата обращения 30 июня 2020.

17. Potential impact of seasonal forcing on aSARS-CoV-2 pandemic // *Swiss Med Wkly.* – 2020;150: w20224.

18. Visseaux B, Burdet C, Voiriot G, Lescure FX, Chougar T, et al. Prevalence of respiratory viruses among adults, by season, age, respiratory tract region and type of medical unit in Paris, France, from 2011 to 2016 // *PLOS ONE.* – 2017. – 12(7): e0180888; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180888>

References

1. Ceylan Z. Estimation of COVID-19 prevalence in Italy, Spain, and France. *Sci Total Environ.* 2020;729:138817. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.138817
2. Sebastiani G, Massa M, Riboli E. Covid-19 epidemic in Italy: evolution, projections and impact of government measures. *Eur J Epidemiol.* 2020;35(4):341-345. doi:10.1007/s10654-020-00631-6
3. Report of the National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan. <https://www.niid.go.jp/niid/en/iasr-sp/865-iasr/8491-466te.html>, fig. 4., accessed June 30, 2020
4. Lina B. CLINICAL MANIFESTATIONS OF INFLUENZA, RSV AND SARS-CoV-2 Co-Infections: Possible scenario's. Open lecture for ESWI seminar «Managing influenza and RSV during COVID-19 pandemic».
5. Hirsh S, Hindiyeh M, Kolet L, et al. Epidemiological changes of respiratory syncytial virus (RSV) infections in Israel. *PLoS One.* 2014;9(3):e90515. Published 2014 Mar 3. doi:10.1371/journal.pone.0090515
6. Coronavirus lockdowns might be delaying flu season in the southern hemisphere/ *GlobalNews*, May 26, 2020. <https://globalnews.ca/news/6999217/coronavirus-lockdown-flu-rsv/>, accessed June 30, 2020
7. Physical distancing and good hand hygiene: Australian flu cases drop by more than 99% / *News GP.* June 06, 2020. <https://www1.racgp.org.au/newsgp/clinical/physical-distancing-and-good-hand-hygiene-australi>, accessed June 30, 2020
8. Z. Xing and C.J. Cardona. Preexisting Immunity to Pandemic (H1N1) 2009. *Emerging Infectious Diseases*, 2009; DOI: 10.3201/eid1511.090685
9. Pinto, D., Park, Y., Beltramello, M. et al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. *Nature* (2020).
10. Sanche S, Lin Y, Xu C, et al. High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerging Infectious Diseases.* 2020;26(7):1470-1477. doi:10.3201/eid2607.200282.
11. Pedro Plans-Rubió (2012) Evaluation of the establishment of herd immunity in the population by means of serological surveys and vaccination coverage, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 8:2, 184-188, DOI: 10.4161/hv.18444
12. Maximum of 3% of Czechs have been infected with coronavirus: study. <https://rmx.news/article/article/maximum-of-3-of-czechs-have-been-infected-with-coronavirus-study>; accessed June 30, 2020
13. The first results of an ongoing study of antibodies to the covid-19 virus. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2020/maj/forsta-resultaten-fran-pagaende-undersokning-av-antikroppar-for-covid-19-virus/>; accessed June 30, 2020
14. UK tests reveal 17% of Londoners have COVID-19 antibodies. <https://newseu.cgtn.com/news/2020-05-22/UK-tests-reveal-17-of-Londoners-have-COVID-19-antibodies-QGoxm-5G2Ig/index.html>; accessed June 30, 2020
15. Popova claimed immunity to coronavirus in 14% of tested. *Interfax*, June 10, 2020. <https://www.interfax.ru/russia/712617>; accessed June 30, 2020
16. 200 thousand were ill. European University has published the results of a St. Petersburg study of antibodies to COVID-19. *Fontanka*, June 19, 2020. <https://www.fontanka.ru/2020/06/19/69323737/>; accessed June 30, 2020
17. Potential impact of seasonal forcing on aSARS-CoV-2 pandemic. *Swiss Med Wkly.* 2020;150: w20224.
18. Visseaux B, Burdet C, Voiriot G, Lescure FX, Chougar T, et al. (2017) Prevalence of respiratory viruses among adults, by season, age, respiratory tract region and type of medical unit in Paris, France, from 2011 to 2016. *PLOS ONE* 12(7): e0180888. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180888>

Авторский коллектив:

Даниленко Дарья Михайловна — заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, к.б.н.; тел.: 8(812)449-15-25, e-mail: daria.baibus@gmail.com

Комиссаров Андрей Борисович — заведующий лабораторией молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: 8(812)449-15-20, e-mail: a.b.komissarov@gmail.com

Стукова Марина Анатольевна — заведующая лабораторией векторных вакцин Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, к.м.н.; тел.: 8(812)449-15-21; e-mail: marina.stukova@influenza.spb.ru

Люзнов Дмитрий Анатольевич — и.о. директора Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н.; тел.: 8(812)449-15-00; e-mail: dlioznov@yandex.ru

ТЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ: НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ МОНИТОРИНГА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И АНАЛИЗА ЛЕТАЛЬНОСТИ

А.Н. Усков¹, Ю.В. Лобзин¹, С.В. Рычкова¹, И.В. Бабаченко¹, В.В. Федоров¹, Л.У. Улуханова², Л.М. Починяева³

¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

² Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Россия

³ Детская городская клиническая больница № 5 им Н.Ф. Филатова, Санкт-Петербург, Россия

Course of a new coronavirus infection in children: some aspects of monitoring and analysis of mortality

A.N. Uskov¹, Yu.V. Lobzin¹, S.V. Rychkova¹, I.V. Babachenko¹, V.V. Fedorov¹, L.U. Ulukhanova², L.M. Pochinyaeva³

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infections Diseases, Saint-Petersburg, Russia

² Dagestan state medical University, Makhachkala, Russia

³ Children's City Clinical Hospital № 5 named after N. F. Filatov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: провести анализ существующего в РФ мониторинга заболеваемости детей новой коронавирусной инфекцией и особенностей летальных случаев COVID-19 у детей.

Материалы и методы: в период с 22.04.2020 г. по 26.06.2020 г. проведен анализ данных оперативной статистики на сайтах правительств регионов, в которых учитывали заболеваемость детей, а также данные главных внештатных специалистов по инфекционным болезням у детей. Проанализированы медицинские карты стационарных больных и данные патолого-анатомического исследования детей, погибших от COVID-19.

Результаты. Распространенность COVID-19 у детей в различных регионах РФ составляла от 1% до 8,6% в структуре общей заболеваемости. Бессимптомные и легкие формы болезни, не требовавшие госпитализации, отмечали в 55–60% случаев. На 22.06.2020 г. было зарегистрировано 12 летальных случаев, ассоциированных с COVID-19. Анализ 8 представленных случаев показал, что из 8 погибших детей 6 человек были первого полугодия жизни (3 девочки и 5 мальчиков). В большинстве случаев дети поступали в стационар на 8–12-й дни заболевания в тяжелом и крайне тяжелом состоянии за счет легочно-сердечной недостаточности, 6 – с лихорадкой до 38–39°C, 4 – с признаками угнетения сознания. У всех детей по данным рентгенографии, ультразвукового исследования или компьютерной томографии органов грудной клетки диагностировали внебольничную двустороннюю пневмонию, что не всегда совпадало с выраженностью респираторного синдрома. Непосредственной причиной смерти являлась сердечная или легочно-сердечная недостаточность.

Заключение. Анализ клинических и лабораторных проявлений COVID-19 с неблагоприятным исходом у детей выявил сложности в интерпретации ее роли в патогенезе. Несомненным является значение коморбидной патологии в развитии неблагоприятных исходов.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, дети, мониторинг, летальность.

Abstract

The work objective was to carry out the analysis of the existing in the Russian Federation monitoring of the incidence of new coronavirus infection in children and specific features of death cases caused by COVID-19 in children.

Materials and methods. The analysis of the data of operative statistics presented on the sites of the governments of the regions where the incidence among children was considered within the period from April 22, 2020 to June 26, 2020, as well as the data of the Main non-staff experts in infectious diseases in children was performed. The inpatient medical documentation and the data of pathologicoanatomic investigation of children died due to COVID-19 were analyzed.

Results. Prevalence of COVID-19 in children from various regions of the Russian Federation was from 1% to 8.6% in the structure of general disease incidence. The asymptomatic and mild forms of the disease which did not require hospitalization, were noted in 55–60% of the cases. 12 death cases associated with COVID-19 were registered for June 22, 2020. The analysis of 8 presented cases showed that 6 patients out of 8 died children were of the first half of the year of life (3 girls and 5 boys). In most cases the children were admitted to the hospital at the 8–12th day of the disease in severe and extremely severe condition due to pulmonary-cardiac insufficiency, six patients had fever up to 38–39°C, four patients had signs of consciousness depression. All children were diagnosed with community-acquired bilateral pneumonia according to the data of roentgenography, ultrasound investigation or computer tomography of the chest organs that did not always coincide with the intensity of respiratory syndrome. The direct cause of death was cardiac or pulmonary-cardiac insufficiency.

Conclusion. The analysis of clinical and laboratory manifestations of COVID-19 with an unfavourable outcome in children revealed some difficulties in the interpretation of its role in thanatogenesis. The significance of comorbid pathologies in the development of unfavourable outcomes is doubtless.

Key words: new coronavirus infection, COVID 19, children, monitoring, death cases.

Введение

В конце 2019 г. человечество столкнулось с коварной инфекцией, вызванной новым штаммом коронавируса человека (SARS-CoV-2), характеризующейся относительно высокой летальностью, которая, по данным разных исследований, колеблется в широких пределах (от 0,5 до 15%). Ведущим патогенетическим синдромом новой коронавирусной инфекции, приводящим к смерти пациента, является тяжелая дыхательная недостаточность. Её развитие связывают с неспецифическим острым респираторным дистресс-синдромом. Наряду с этим, немаловажным фактором, отягчающим течение инфекции, является способность SARS-CoV-2 поражать различные органы и системы органов [1, 2 – 4, 15].

Название семейства коронавирусов происходит от латинского *corona* (корона), поскольку на фотографиях электронной микроскопии пепломеры (шиповидные отростки на липопротеиновой оболочке (суперкапсиде), окружающей вирион) создают вокруг оболочки выраженное зубчатое обрамление. Коронавирусы впервые были выделены D. Turgell и M. Вупое от больного с острым ринитом в 1965 г. В 1967 г. штаммы коронавирусов в культуре клеток трахеи были выделены K. McIntosh. В 2014 г. I. Eckerle, V.M. Corman et al., изучив репликативные особенности коронавируса (MERS-CoV), выявили высокую мутагенную способность коронавирусов, которая может обеспечить передачу вирусов от животных к человеку [1].

Новый коронавирус SARS-Cov-2 относится к семейству *Coronaviridae*, подсемейству *Orthocoronavirinae*, роду β -коронавирусов, подроду *Sarbecovirus*. Структура генома SARS-CoV-2 на 85% гомологична SARS-подобному коронавирусу летучих мышей CoV (bat-SL-CoVZC45) и филогенетически близка к возбудителю тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС/SARS) (SARS-related human CoV (SARS-CoV)). SARS-Cov-2 существенно отличается по структуре генома от возбудителя ближневосточного респираторного синдрома (БВРС/MERS-CoV), что позволяет считать пандемию COVID-19 вариантом ТОРС (КНР, 2002 г.), в отличие от БВРС (Саудовская Аравия, 2012 г.), вызванного другим коронавирусом, относящимся к подроду *Merbecovirus* роду β -коронавирусов. Описаны два подтипа SARS-CoV-2 (L и S) и 149 точек их мутации [2 – 4]. Природным резервуаром коронавируса SARS-Cov-2, так же, как и вируса SARS-CoV, являются летучие мыши, дополнительным резервуаром вируса могут служить употребляемые в пищу частью населения некоторых стран распространенные там животные и пресмыкающиеся (циветты, панголины, змеи и др.), заражение которых происходит при поедании ими инфицированных летучих мышей.

Помимо зоонозных вирусов, источником которых являются летучие мыши (SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2), в человеческой популяции ежегодно циркулируют так называемые сезонные коронавирусы (подрод *Duvinacovirus*, род *Alphacoronavirus*), вызывающие острые респираторные заболевания с преимущественным поражением верхних дыхательных путей у детей и взрослых [2 – 4]. Сезонные коронавирусные инфекции относятся к группе гриппоподобных заболеваний и вызывают болезни в различных регионах мира, как правило, в период подъема гриппа и ОРВИ, причем в Российской Федерации с максимальной частотой регистрируются в период с ноября по март [1].

Показательна хроника начала развития пандемии COVID-19:

31 декабря 2019 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) получила оповещение о новом типе вируса, который появился в китайском городе Ухань (провинция Хубэй) с населением более 11 млн человек.

1 января 2020 г. первичным очагом инфекции определили местный оптовый рынок морепродуктов, который был сразу же закрыт.

9 января в г. Ухане от инфекции, вызванной новым типом коронавируса, впервые умер человек.

13 января выявлен первый случай заражения коронавирусом за пределами Китая – в Таиланде, у приехавшей из г. Уханя женщины.

20 января китайские медики подтвердили, что новый коронавирус начал передаваться от человека к человеку.

22 января ВОЗ провела в г. Женеве заседание чрезвычайного комитета экспертов из-за вспышки вируса, однако международная чрезвычайная ситуация в это время не была объявлена.

23 января власти Китая приостановили авиационное железнодорожное сообщение из г. Уханя.

24 января число жертв вируса выросло до 25 человек. В китайской провинции Хубэй закрыли 13 городов, включая г. Ухань, из-за распространения инфекции. Эти меры затронули около 30 млн человек.

25 января турагентства Китая временно приостановили организацию групповых поездок с выездом из страны из-за коронавируса.

28 января – разработаны первые Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV)».

30 января премьер-министр Правительства Российской Федерации подписал распоряжение о закрытии государственной границы России на Дальнем Востоке в качестве одной из мер по нераспространению новой коронавирусной инфекции.

30 января ВОЗ признала вспышку новой коронавирусной инфекции чрезвычайной ситуацией.

31 января в России зарегистрированы два первых случая заражения коронавирусом SARS-CoV-2.

11 февраля Всемирная организация здравоохранения дала название новой коронавирусной инфекции – COVID-19 (corona virus disease 2019 (заболевание, вызванное коронавирусом 2019 г.).

12 марта ВОЗ объявила пандемию коронавирусной инфекции COVID-19.

14 марта принимается Распоряжение Правительства Российской Федерации от 14.03.2020 г. № 623-р об утверждении состава Координационного совета при Правительстве Российской Федерации по борьбе с распространением новой коронавирусной инфекции на территории Российской Федерации.

Издан Приказ Минздрава России от 19.03.2020 г. № 198 н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19».

С 28 марта в Российской Федерации начинается режим самоизоляции на основании: Указа Президента Российской Федерации от 25.03.2020 г. № 206 «Об объявлении в Российской Федерации нерабочих дней», Указа Президента Российской Федерации от 02.04.2020 г. № 239 «О мерах по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения на территории Российской Федерации в связи с распространением новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», Указа Президента Российской Федерации от 28.04.2020 г. № 294 «О продлении действия мер по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения на территории Российской Федерации в связи с распространением новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Минздравом России достаточно оперативно были разработаны Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей», «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19» и др.

С 12 мая региональные органы власти Российской Федерации самостоятельно принимают меры по нераспространению инфекции COVID-19 в зависимости от конкретной эпидемической ситуации в регионе.

Значимость проблемы нашла отражение в особенностях регистрации случаев заболевания.

В феврале 2020 г. был создан электронный ресурс Национального центра мониторинга биологических рисков ФГБУ «ЦСП» Минздрава России для регистрации больных новой коронавирусной инфекцией и внебольничными пневмониями. Каждая медицинская организация получила свой код доступа. С 17 февраля 2020 г. система заработала в полном объеме. К сожалению, система предназначена только для учета. Функция анализа статистических данных в ней не предусмотрена.

В период с 22.04.2020 г. по 26.06.2020 г. нами был проведен анализ информации, посвященной новой коронавирусной инфекции, в том числе данных оперативной статистики, на сайтах правительств регионов Российской Федерации. Примечательно, что только сайты правительств Курской области, Москвы, Республики Карелия, Пензенской и Тюменской областей в данных оперативной статистики учитывали заболеваемость детей.

К сожалению, при всех достоинствах размещенной оперативной информации по заболеваемости COVID-19 в Российской Федерации на основном информационном портале «Стопкоронавирус.РФ» также полностью отсутствует информация о выявленных случаях заболевания у детей в Российской Федерации в целом, и в регионах в частности [5].

Поскольку информация по состоянию здоровья и заболеваемости детского населения является крайне важной, по поручению Главного внештатного специалиста Минздрава России по инфекционным болезням у детей, директора Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, академика Ю.В. Лобзина с 28.03.2020 г., при содействии главных внештатных специалистов регионов по инфекционным болезням у детей, начато проведение оперативного мониторинга заболеваемости детей COVID-19.

По данным оперативного мониторинга, средняя распространенность заболевания новой коронавирусной инфекцией у детей колебалась в регионах от 1% до 8,6% в структуре общей заболеваемости. Бессимптомные и легкие формы болезни в среднем составили 55 – 60%. По мере накопления опыта и оптимизации осуществления противоэпидемических мероприятий количество госпитализированных детей существенно сократилось. Сложность мониторинга заключалась в ручном сборе и обработке информации, нерегулярном поступлении отчетных форм из регионов.

Для наблюдения детей с тяжелым течением инфекции, требующих наблюдения реаниматолога, ИВЛ или нуждающихся в неинвазивной кислородной поддержке, в соответствии с п.1 Приказа Минздрава России от 19.03.2020 г. № 198н (ред. от 29.05.2020 г.) «О временном порядке организации работы медицинских органи-

заций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19» был создан Федеральный дистанционный консультативный центр анестезиологии-реаниматологии для детей по вопросам диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19 и пневмоний (ФДРКЦ для детей) на базе обособленного структурного подразделения – Российская детская клиническая больница при Российском национальном исследовательском медицинском университете им. Н.И. Пирогова. По оперативным данным ФДКЦ, для детей в среднем за сутки под дистанционным наблюдением на территории Российской Федерации находилось 65–85 детей по поводу подтвержденной или вероятной COVID-19 с тяжелым течением болезни, из них на ИВЛ 15–19 человек.

Первые описания случаев и большинство публикаций, посвященных новой коронавирусной инфекции у детей, принадлежат китайским исследователям [6–8]. Накопленный опыт за период пандемии позволил провести анализ заболевших COVID-19 детей в возрасте от 0 до 18 лет включительно по возрастной структуре [9,10]. Показано, что больные первого года жизни составляли 5,5%, с 1 года до 5 лет – 20,6%, 5–10 лет – 28,0%, 10–18 лет – 45,9% [9]. За весь период в мировой статистике пандемии зарегистрированы единичные смертельные исходы заболевания у детей [10].

Обобщая полученные ранее данные, можно выделить следующие основные положения:

- основной путь передачи – воздушно-капельный и контактный (через руки с последующим попаданием вируса на слизистые оболочки ротоглотки и, вероятно, желудочно-кишечный тракт);
- дети в структуре заболевшего населения составляют в среднем 1–3%;
- основные клинические формы – респираторный синдром и гастроинтестинальный синдром;
- типичная для COVID-19 интерстициальная пневмония у детей развивается редко;
- имеют место случаи инфицирования новорожденных, однако трансплацентарный путь инфицирования не доказан;
- течение заболевания у детей в 70% случаев бессимптомное или легкое, реже среднетяжелое;
- летальность у детей с новой коронавирусной инфекцией относительно низкая, обусловленная в основном коморбидными состояниями [5–11].

По данным главных внештатных специалистов регионов Российской Федерации по инфекционным болезням у детей, на 22.06.2020 г. было зарегистрировано 12 летальных случаев, ассоциированных с COVID-19. Далее мы приводим итоги анализа некоторых из этих случаев.

При регистрации летальности необходимо учитывать единые международные рекомендации ВОЗ от 16–20.04.2020 г. Предварительный и окончательный патолого-анатомические диагнозы формулируются в соответствии с приказом Минздрава России от 06.06.2013 г. № 354 «О порядке проведения патолого-анатомических вскрытий» и Клиническими рекомендациями Российского общества патологоанатомов «Формулировка патолого-анатомического диагноза при некоторых инфекционных и паразитарных болезнях» RPSA.1(2016 г.), причем окончательный – после завершения гистологического исследования и получения результатов лабораторных исследований.

При формулировке диагноза и оформлении медицинского свидетельства о смерти следует различать:

- наступление летального исхода от COVID-19, когда COVID-19 является основным заболеванием (первоначальной причиной смерти);
- наступление летального исхода от других тяжелых, ранее существовавших заболеваний, при наличии (присоединении) инфекции COVID-19, но без ее клинических и морфологических проявлений, которые могли бы стать самостоятельной причиной смерти;
- наступление летального исхода от различных несовместимых с жизнью заболеваний и их осложнений при отсутствии клинических проявлений и патологических изменений, вызванных вирусом SARS-CoV-2, при наличии положительного теста ПНК вируса SARS-CoV-2 [12–14].

Анализ причин летальности от новой коронавирусной инфекции проводили на основании изучения стационарных карт 8 погибших детей, у которых подозревалась или была подтверждена COVID-19. Все дети в связи с тяжестью состояния находились под дистанционным наблюдением ФДКЦ для детей. Возрастной состав пациентов на момент госпитализации: 17 дней; 1 месяц 5 дней; 1,5 месяца; 4 месяца (2 чел.); 10 месяцев; 2 года; 13 лет. Выявленные особенности иллюстрируем клиническими примерами.

Случай 1. М.Д., мальчик 17 дней. У новорожденного (17-дневного) ребенка с врожденным пороком сердца (тетрада Фалло), осложненном недостаточностью кровообращения 2А степени, имел место поздний неонатальный сепсис: некротический энтероколит; некроз тонкой кишки с тромбозом мезентериальных сосудов, на фоне которого развилась полиорганная недостаточность: синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, сердечно-сосудистая недостаточность, дыхательная недостаточность, нутритивная недостаточность. При поступлении в стационар у ребенка диагностировали алиментарный гастроэнтерит, эксикоз 3 степени, гипотрофию, гипо-

волемический шок. По жизненным показаниям мальчику были проведены оперативные вмешательства: лапаротомия, илеостомия с последующей релапаротомией, резекцией участков тонкой кишки, наложением трех энтеростом, аппендектомией, оменэктомией, дренированием брюшной полости. SARS-CoV-2, возможно, способствовал тромбозу мезентериальных сосудов, ускорив развитие неблагоприятного исхода, однако не являлся его основной причиной.

Случай 2. К.А., мальчик 1 мес. 5 дней. Ребенок был переведен из непрофильного по COVID-19 стационара, куда поступил на 3-и сутки заболевания в связи с наличием сочетанного врожденного порока сердца (ВПС), осложненного развитием легочной гипертензии. Диагноз направления: ВПС и подозрение на COVID-19 (двукратно положительные результаты ПЦР мазков из носоглотки). Ребенок поступил в крайне тяжелом состоянии, и на 4-е сутки наступил летальный исход вследствие тяжелой сердечно-легочной недостаточности, которая и явилась непосредственной причиной смерти. При патолого-анатомическом исследовании у ребенка обнаружен сочетанный врожденный порок развития сердца: дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородок, осложненный развитием «легочного сердца», легочной гипертензией, что обусловило тяжелую сердечно-легочную недостаточность. Посмертно подтверждено наличие новой коронавирусной инфекции COVID-19 в виде острого интерстициального отека легких с последующим развитием гидроторакса и дистелектазов, что значительно утяжеляло острую дыхательную недостаточность и способствовало неблагоприятному исходу. По степени морфологических изменений ВПС признан основной причиной смерти, а COVID-19 существенно повлиял на течение основного заболевания, ускорив летальный исход. Порок развития сердца сформировался в структуре неverified внутриутробной инфекции с выявленными постмортально характерными изменениями в печени и головном мозге, что также отягощало преморбидный фон.

Случай 3. А.М., девочка 1,5 мес. Ребенок из семейного очага COVID-19: мать и отец перенесли вирусную пневмонию в течение последнего месяца. Девочка от 3 беременности, 3 срочных родов; вес при рождении 2800 г, находилась на грудном вскармливании. Со слов матери, росла и развивалась по возрасту. До поступления в стационар болела в течение 2 недель респираторным заболеванием.

Ухудшение состояния, со слов матери, проявилось появлением одышки, затрудненного дыхания, вздутия живота, жидкого стула. Ребенок поступил в крайне тяжелом состоянии на фоне нормальной температуры тела, тахикардии до

153 в минуту, SpO₂ – 99%. При осмотре врачом-кардиологом установлен кардиогенный шок на фоне дилатационной кардиомиопатии; нарушение ритма сердца – желудочковый ритм; недостаточность кровообращения 2А степени. На рентгенограмме изменения легочных полей представлены очагово-подобными тенями, отмечено усиление бронхосудистого рисунка. Границы сердца расширены в поперечнике. КТИ – 78%. УЗИ легких при поступлении в стационар выявило изменения в легком с признаками опеченения, в плевральной области незначительное количество патологической жидкости, сниженная аэрация легких в нижних долях. Ребенок был гемодинамически нестабилен, дыхание ослаблено с обеих сторон, выслушивались крепитирующие хрипы по всем полям в проекции легких, пульс на периферических сосудах нитевидный, диурез снижен. Выслушивался «ритм галопа», выявлена гепатоспленомегалия (+4 см и +1,5 см соответственно). Падение сатурации до 84% и 72% имело место в последний день жизни ребенка. Все это свидетельствует о ведущем значении сердечной недостаточности в развитии летального исхода. Отсутствие подробного анамнеза, данных этиологического обследования на врожденные инфекции и патолого-анатомического исследования не позволяет сделать окончательный вывод о танатогенезе и исключить роль врожденных инфекций в поражении сердечно-легочной системы.

Случай 4. Р.Ф., девочка 4 мес. У девочки из очага по COVID-19 (высокая заболеваемость в месте проживания), у которой оба родителя инфицированы вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), которая не получала химиопрофилактику от ВИЧ, не наблюдалась и не была обследована, т.к. родители скрывали факт своего ВИЧ-инфицирования, выявлена внебольничная левосторонняя полисегментарная пневмония на фоне субфебрильной температуры тела, одышки, малопродуктивного кашля. Повторное исследование мазков из ротоглотки на SARS-CoV-2 – отрицательное. Выявлена активная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ-инфекция) с поражением печени (двукратное повышение уровней АЛТ и четырехкратное – АСТ, гепатомегалия (+2-+4 см), нарушением сердечной проводимости, воспалительными изменениями в моче. Сатурация крови кислородом при поступлении – 90%. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки при поступлении в стационар на 7-й день болезни выявлены признаки левосторонней полисегментарной пневмонии. На 9-й день на УЗИ легких выявлено субплевральное, диффузное уплотнение легочной ткани с возможными интерстициальными изменениями, к 11-му дню в правом легком субплеврально выявлены мелкие участки консолидации ткани. С 8-го дня заболевания (второй день госпи-

тализации) у ребенка формируется кислородозависимость. С 12-го дня болезни отмечается тахипноэ с участием вспомогательной дыхательной мускулатуры, с 13-го дня — неустойчивая сатурация — 88 — 96%. На 15-й день заболевания на фоне сердечно-легочной недостаточности девочка погибла. Причиной гибели ребенка, наряду с COVID-19, могло стать фоновое заболевание — ВИЧ-инфекция, а также оппортунистические инфекции (ЦМВ- или пневмоцистная инфекция). Результаты обследования ребенка на ВИЧ-инфекцию, пневмоцистоз, иммунный статус в медицинской карте не представлено, что не позволяет исключить их роль в развитии летального исхода при отрицательных результатах на SARS-CoV-2.

Случай 5. Р.М., мальчик 4 мес. Ребенок с отягощенным преморбидным фоном: недоношенный с массой при рождении 1830 г, закричавший после реанимационных мероприятий, получавший респираторную поддержку в течение 5 дней и находившийся в стационаре в течение первого месяца жизни, был выписан с диагнозом: Респираторный дистресс-синдром, дыхательная недостаточность 1 степени. Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС. Недоношенность 33 — 34 недели. Гидронефроз слева. Неполное удвоение почки слева, пиелоктазия справа. В возрасте 4 мес. ребенок был доставлен из очага COVID-19 (высокая заболеваемость в месте проживания) и госпитализирован на 1-е сутки заболевания в районную больницу. Со слов родителей: жалобы на слабость и отсутствие аппетита. Получал реланиум и преднизолон, что не позволяет исключить наличие судорог (указаний в стационарной карте больного на это нет). На 8-е сутки был перегоспитализирован в детскую городскую клиническую больницу с подозрением на COVID-19 в крайне тяжелом состоянии, без сознания, с лихорадкой 38°C, снижением сатурации крови (SpO₂ — 89%), одышкой смешанного характера с участием вспомогательной дыхательной мускулатуры. У ребенка отмечалась тахикардия до 140 в минуту, приглушенные тоны сердца, низкое артериальное давление. Из лабораторных показателей обращали на себя внимание снижение гемоглобина до 80 — 70 г/л, высокие уровни креатинина и мочевины (до 130 и 18 ммоль/л соответственно). На рентгенограмме органов грудной клетки отмечено снижение пневматизации средних отделов легких за счет участков уплотнения легочной ткани неоднородной структуры с нечеткими неровными контурами, что позволило диагностировать внебольничную двустороннюю бронхопневмонию, осложненную дыхательной недостаточностью 3 степени. При обследовании выявлены УЗ-признаки уретерогидронефроза, водянки обоих яичек, гепатоспленомегалии (до +2,5 — 3 см). Установлено перинатальное гипоксически-ише-

мическое поражение ЦНС (в веществе мозга множество экзювлюций). Двукратное обследование мазков из ротоглотки методом ПЦР на SARS-CoV-2 было отрицательным. С момента поступления имели место признаки полиорганной недостаточности. Снижение сатурации до 80% отмечено на 13-е сутки болезни, на 14-е сутки ребенок погиб от остановки сердечной деятельности. Выявленные дефекты сбора анамнеза и недостаточность обследования на врожденные инфекции не позволяют определить роль предполагаемой COVID-19 в танатогенезе. Возможно, летальный исход был обусловлен недиагностированной врожденной инфекцией.

Случай 6. А.Р., мальчик 2 лет. Ребенок был госпитализирован из очага COVID-19 в семье. На фоне редкого кашля, жидкого учащенного стула, повторной рвоты развилась клиника кишечной непроходимости на фоне инвагинации тонкой кишки, потребовавшей проведения лапароскопической дезинвагинации с ревизией брюшной полости, с высокой вероятностью кишечного кровотечения (отмечено в динамике заболевания наличие мелены), острым поражением почек и печени, развитием полиорганной недостаточности. Компьютерная томография легких выявила немногочисленные участки различных размеров и форм понижения пневматизации легочной ткани неправильной формы по типу «матового стекла». Мультиспиральная компьютерная томография выявила признаки двусторонней полисегментарной пневмонии легкой степени тяжести (около 15% поражения — КТ-1) при отсутствии клинически выраженного респираторного синдрома. Выявлена гепатомегалия с выраженным диффузным снижением плотности печени. При исследовании мазков из ротоглотки SARS-CoV-2 не выделен, клинические проявления COVID-19 неубедительны. Отсутствие патолого-анатомического исследования при отрицательных результатах ПЦР не позволяет уточнить роль COVID-19 в танатогенезе.

Случай 7. И.З., девочка 13 лет. У девочки 13 лет не подтвержденное лабораторно заболевание COVID-19 началось внезапно на фоне декомпенсации сахарного диабета 1 типа. В семье все были здоровы, но ребенок проживал в местности с высокой заболеваемостью новой коронавирусной инфекцией. Из анамнеза было установлено, что в течение последних четырех лет девочка имела инвалидность по сахарному диабету 1 типа, диету не соблюдала. В дебюте заболевания отмечалась рвота на фоне нормальной температуры тела, лечение ребенок не получил, к врачу родители не обращались. Через день во время обильного приема пищи (шашлык, творог и др.) потеряла сознание, упала, отмечались судороги. В состоянии сопора девочку доставили в больницу, где провели промывание

желудка и получили большое количество непереваренной пищи. При лабораторном обследовании на 2-й день болезни выявлены высокие уровни глюкозы в крови (23,0 – 29,1 – 30,0 ммоль/л), в моче сахар – 8,2 ммоль/л, кетоновые тела, умеренная лейкоцитурия (8 – 12 в п/зр). При незначительном лейкоцитозе (15×10^9 /л) и нейтрофилии до 73% зарегистрировано умеренное повышение мочевины до 10,2 ммоль/л и резкое снижение уровня калия (1,23 ммоль/л), что свидетельствовало о доминировании проявлений декомпенсированного диабета в клинической картине заболевания. С учетом эпидемической ситуации девочка обследована на COVID-19, РНК вируса SARS-CoV-2 – не выявлена. Проведена компьютерная томография легких, по результатам которой выявлено уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» с вовлечением паренхимы легкого более 25%. Изменения на КТ позволили обосновать клинический диагноз COVID-19 с развитием двусторонней вирусной пневмонии. В этиотропную терапию включены азитромицин, цефтриаксон, гидроксихлорохин. Сахар крови в течение периода госпитализации (4 суток) сохранялся на уровне 20,3 – 33,3 ммоль/л. Девочка погибла на 6-е сутки заболевания от декомпенсированного сахарного диабета, при этом повышение температуры тела было отмечено с 3-го дня болезни, сатурация крови кислородом сохранялась до последнего момента жизни (SpO_2 – 97 – 98%). С учетом клинико-лабораторной картины, динамики наступления летального исхода, можно считать, что COVID-19, который не был подтвержден у ребенка лабораторно, мог бы существенно повлиять на развитие летального исхода, являясь признанным отягощающим фактором, однако с учетом динамики клинических и лабораторных проявлений представляется наиболее вероятной решающая роль в танатогенезе декомпенсированного сахарного диабета.

Случай 8. М.Ш., мальчик 10 мес. Ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне внутриутробной инфекции (ЦМВ + ВГЧ6 типа), до момента заболевания развивался с темповой задержкой моторного развития, что расценивалось как проявление перинатального поражения ЦНС ишемически-гипоксического генеза. При первом обращении в стационар госпитализирован не был, однако в связи с нарастанием дыхательной недостаточности (тахипноэ), повышением температуры тела до 39°C был госпитализирован на следующий день в районную больницу, затем с подозрением на менингоэнцефалит переведен в городскую детскую больницу, где при обследовании диагноз был подтвержден (исследование ликвора – нейтрофильный плеоцитоз, белок 0,8 г/л, высеив пневмококка). По данным КТ диагностирована сегментарная пневмония S10. Методом ПЦР обнаружены: РНК

SARS-CoV-2 (мазок со слизистых носоглотки), ДНК ЦМВ, ВГЧ6 в крови. Учитывая положительные результаты обследования на COVID-19, на 5-й день от момента госпитализации был переведен в специализированный инфекционный стационар. Тяжесть заболевания клинически проявлялась церебральной недостаточностью, обусловленной течением менингоэнцефалита пневмококковой этиологии, осложненного отеком головного мозга. Сатурация крови SpO_2 на уровне не ниже 92 – 96% сохранялась практически весь период нахождения ребенка в ОРИТ. Летальный исход на 18-й день от момента госпитализации обусловлен прогрессированием полиорганной недостаточности с доминированием церебральной недостаточности. Новая коронавирусная инфекция, с развитием очаговой пневмонии в S10, вероятнее всего, являлась сопутствующей патологией, отягощающей течение основного заболевания, но не являлась основной причиной наступившего летального исхода.

Таким образом, из 8 погибших детей 5 были первого полугодия жизни; 3 девочки (1,5 мес., 4 мес. и 13 лет) и 5 мальчиков (17 дней, 1 мес. 5 дней, 4 мес., 10 мес., 2 года). Лабораторно подтвержденный, как при жизни, так и постмортально в мазках из носоглотки, трахеи, ткани легкого, случай COVID-19 зарегистрирован лишь у одного погибшего ребенка 1 месяца 5 дней, у одного ребенка РНК SARS-CoV-2 была прижизненно обнаружена в мазке из носоглотки. У остальных детей результаты ПЦР мазков из носоглотки на COVID-19 были отрицательными. В большинстве случаев дети поступали в стационар на 8 – 12-й дни заболевания в тяжелом и крайне тяжелом состоянии за счет легочно-сердечной недостаточности, 4 – с признаками угнетения сознания, у 4 отмечалась лихорадка в пределах 38°C, у 2 отмечался подъем температуры тела до 39°C за несколько часов до летального исхода. У всех детей по данным рентгенографии, ультразвукового исследования или компьютерной томографии органов грудной клетки диагностировали внебольничную двустороннюю пневмонию, что не всегда совпадало с выраженностью респираторного синдрома. Кишечные проявления доминировали в клинической картине у 2 детей, однако у них была выявлена хирургическая патология, потребовавшая оперативного вмешательства (некротизирующий энтероколит и инвагинация тонкого кишечника с кишечным кровотечением). Сроки пребывания в стационаре составили от 3 до 18 суток, чаще 3 – 6 койко-дней. Непосредственной причиной смерти явилась сердечная или легочно-сердечная недостаточность.

Анализ клинических и лабораторных проявлений новой коронавирусной инфекции с неблагоприятным исходом у детей выявил сложности

в интерпретации ее роли в танатогенезе. Этому способствуют недостаточно полный сбор анамнеза жизни и заболевания ребенка, отсутствие обследования на полный спектр респираторных и врожденных заболеваний, которые могут внести свой существенный вклад в формирование картины изменений легких при компьютерной томографии. Несомненным является значение коморбидной патологии в развитии неблагоприятных исходов. Следует подчеркнуть частоту врожденных поражений сердца (пороков развития и тяжелой фоновой миокардиопатии), в ряде случаев с развитием угрожающих жизни нарушений ритма и недостаточности кровообращения, а также кардиогенного шока. Большинство погибших детей были первого полугодия жизни, что требует обследования на врожденные инфекции, которые могут вызывать поражения легких, наряду с другими органами, что требует существенной коррекции лечения, которое может изменить исход болезни.

Хроника борьбы с новой коронавирусной инфекцией будет еще долго обобщаться и анализироваться, однако динамика течения пандемии в Российской Федерации, в целом, показывает успешность применяемых мер по обеспечению населения, в том числе и детей, медицинской помощью, что проявляется относительно низкой заболеваемостью и летальностью от COVID-19.

Литература

1. Вирусы и вирусные инфекции : руководство по вирусологии / под ред. Д.К. Львова — М.: МИА, 2013. — С. 211 — 217.
2. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395:565-574.
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382:727-733.
4. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020;579:265-269.
5. Стопкоронавирус. РФ Доступ: <https://стопкоронавирус.рф/>
6. She J, Liu L, Liu W, She J, et al. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J Med Virol.* 2020 Jul;92(7):747-754. Doi: 10.1002/jmv.25807.
7. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. Dong Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics.* 2020 Jun;145(6):e20200702. Doi: 10.1542/peds.2020-0702. Epub 2020 Mar 16. 10.1097/INF.0000000000002660.
8. Liu H, Liu F, Li J, Zhang T, Wang D, Lan W. Liu H, et al. Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: Focus on pregnant women and children. *J Infect.* 2020 May;80(5):e7-e13. Doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.007.
9. Varghese L., Zachariah P., Vargas C. et al. Epidemiology and Clinical Features of Human Coronaviruses in the Pediatric Population. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society,* 2018 Jun; 7(2): 151 — 158.
10. Ludvigsson J. F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica,* 23 March 2020. Available at: <https://doi.org/10.1111/apa.15270>.

11. Zimmermann P, Curtis N. Zimmermann P, et al. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 May;39(5):355-368. Doi:

12. Wilson N, Kvalsvig A, Barnard LT, Baker MG. Case-fatality risk estimates for COVID-19 calculated by using a lag time for fatality. *Emerg Infect Dis.* 2020. 10.3201/eid2606.200320.

13. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Доступ: <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/06/03/14109-minzdrav-rossii-utverdil-7-versiyu-metodicheskikh-rekomendatsiy-polecheniyu-covid-19>.

14. Временные методические рекомендации «Исследования умерших с подозрением на коронавирусную инфекцию (COVID-19)». М: 2020. Версия 20 (10.06.2020) Доступ: http://www.rc-sme.ru/News/covid-19.php?ELEMENT_ID=4930.

15. Методические рекомендации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 1 (24.04.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации. https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/100/original/24042020_child_COVID-19_1_Final.pdf.

16. Цинзерлинг, В.А. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / В.А. Цинзерлинг [и др.]. *Журнал инфектологии.* — 2020. — Т. 12, № 2. — С. 5-11. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11>

References

1. Viruses and viral infections. *Virology Guide / red D.K. L'vov* — М.: МИА, 2013. — С. 211-217.
2. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395:565-574.
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382:727-733.
4. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020;579:265-269.
5. Stopkoronavirus. RF. Available from: <https://stopkoronavirus.rf/>
6. She J, Liu L, Liu W, She J, et al. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J Med Virol.* 2020 Jul;92(7):747-754. Doi: 10.1002/jmv.25807.
7. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. Dong Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics.* 2020 Jun;145(6):e20200702. Doi: 10.1542/peds.2020-0702. Epub 2020 Mar 16. Doi: 10.1097/INF.0000000000002660.
8. Liu H, Liu F, Li J, Zhang T, Wang D, Lan W. Liu H, et al. Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: Focus on pregnant women and children. *J Infect.* 2020 May;80(5):e7-e13. Doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.007.
9. Varghese L., Zachariah P., Vargas C. et al. Epidemiology and Clinical Features of Human Coronaviruses in the Pediatric Population. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society,* 2018 Jun; 7(2): 151 — 158.
10. Ludvigsson J. F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica,* 23 March 2020. Available at: <https://doi.org/10.1111/apa.15270>.
11. Zimmermann P, Curtis N. Zimmermann P, et al. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview

of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 May;39(5):355-368. Doi: 10.1097/INF.0000000000002660

12. Wilson N, Kvalsvig A, Barnard LT, Baker MG. Case-fatality risk estimates for COVID-19 calculated by using a lag time for fatality. *Emerg Infect Dis.* 2020. Doi:10.3201/eid2606.200320.

13. Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 7 (03.06.2020). Ministry of health of the Russian Federation. Available from: <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/06/03/14109-minzdrav-rossii-utverdil-7-versiyu-metodicheskikh-rekomendatsiy-po-lecheniyu-covid-19>.

14. Temporary guidelines «Research of deceased persons with suspected coronavirus infection (COVID-19)». М: 2020.

Version 20 (10.06.2020). Available from: http://www.rc-sme.ru/News/covid-19.php?ELEMENT_ID=4930.

15. Guidelines «Features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children. Version 1 (24.04.2020). Ministry of health of the Russian Federation. Available from: https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachments/000/050/100/original/24042020_child_COVID-19_1_Final.pdf.

16. Tsinzerling V.A. Voprosy patomorfogeneza novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). / V.A. Tsinzerling, M.A. Vashukova, M.V. Vasil'yeva [et al.]. *Zhurnal infektologii.* 2020; 12 (2): 5-11. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11>.

Авторский коллектив:

Усков Александр Николаевич — заместитель директора Детского научно-клинического центра инфекционных болезней по научной работе (по разработке и координации национальных и международных научных проектов), д.м.н., главный внештатный специалист ФМБА России по инфекционным болезням у детей; тел.: 8(812)346-22-02, e-mail: aouskov@gmail.com

Лобзин Юрий Владимирович — директор Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, главный внештатный специалист Минздрава России по инфекционным болезням у детей; тел.: 8(812) 234-60-04, e-mail: niidi@niidi.ru

Рычкова Светлана Владиславовна — руководитель отдела организации медицинской помощи Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н.; тел.: 8(812)234-37-18, +7-921-310-65-81, e-mail: rychkova.sv@list.ru

Бабаченко Ирина Владимировна — руководитель отдела респираторных (капельных) инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-29-87, e-mail: babachenko-doc@mail.ru

Федоров Виталий Вениаминович — методист отдела организации медицинской помощи Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-37-18, e-mail: fedorov.vv@niidi.ru

Улуханова Лала Уджаговна — заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом детских инфекций Дагестанского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-928-950-77-43, e-mail: Lala.uluhanova@mail.ru

Починяева Любовь Михайловна — заместитель главного врача Детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова, к.м.н.; тел.: 8(812)400-04-11, e-mail: expert@db5.ru

УРОВЕНЬ 25(OH)D В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ COVID-19

Т.Л. Каронова¹, А.Т. Андреева¹, М.А. Васькова²

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

²Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

Serum 25(OH)D level in patients with COVID-19

T.L. Karonova¹, A.T. Andreeva¹, M.A. Vashukova²

¹National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

²Clinical Infectious Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В последнее время дефицит и недостаток витамина D рассматривают как фактор риска заболеваемости и тяжести новой коронавирусной инфекции.

Цель: оценить уровень обеспеченности витамином D больных COVID-19, госпитализированных с внебольничной пневмонией и сопоставить значение 25(OH)D в сыворотке крови с клиническими проявлениями заболевания.

Результаты: в исследование включено 80 больных в возрасте от 18 до 94 лет (средний возраст $53,2 \pm 15,7$ лет), 43 (53,8%) мужчин; с тяжелым течением у 25 (31,3%) больных (12 мужчин), среднетяжелым у 55 человек (68,7%) (31 мужчина). Половина больных с тяжелым течением имели ожирение, а среди умерших пациентов количество лиц с ожирением составило 61,5%, что было значимо выше, чем у выписанных, – 14,9% ($p < 0,001$). Сахарный диабет и заболевания сердечно-сосудистой системы встречались с одинаковой частотой независимо от степени тяжести заболевания. Анализ исходов коронавирусной инфекции у данных больных показал летальность в 52,0% случаев при тяжелом течении. Уровень 25(OH)D в сыворотке крови находился в диапазоне от 3,0 до 88,8 нг/мл ($16,7 \pm 12,7$ нг/мл). Установлено, что у больных с тяжелым течением уровень 25(OH)D крови был значимо ниже ($11,9 \pm 6,4$ нг/мл), и дефицит витамина D встречался чаще, чем у больных со среднетяжелым течением заболевания ($18,5 \pm 14,0$ нг/мл, $p = 0,027$). Такая же закономерность была выявлена у больных с летальным исходом, где уровень 25(OH)D был $10,8 \pm 6,1$ нг/мл, по сравнению с данным показателем у больных, выписанных из стационара ($17,8 \pm 13,4$ нг/мл) ($p = 0,02$).

Выводы. Установлено, что дефицит витамина D и ожирение увеличивают риск развития тяжелого течения и летальных исходов коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: дефицит витамина D, 25(OH)D, ожирение, COVID-19.

Введение

Единичные исследования, проведенные с момента начала пандемии COVID-19, продемонстрировали, что дефицит витамина D может быть одним из факторов, повышающих заболеваемость

Abstract

Recently, vitamin D deficiency is considered as a risk factor for the incidence and severity of new coronavirus infection.

The aim of this work was to evaluate the vitamin D level of patients with COVID-19 hospitalized with community-acquired pneumonia and compare the value of 25(OH)D in blood serum with the clinical manifestations of the disease.

Results. Included are 80 patients aged 18 to 94 years (mean age $53,2 \pm 15,7$ years), 43 (53,8%) men; with severe course – in 25 (31,3%) patients (12 males), and moderate – in 55 people (68,7%) (31 males). Half of the severely ill patients were obese, and among the deceased patients, the number of obese people was 61,5%, which was significantly higher than the discharged ones – 14,9% ($p < 0,001$). Diabetes mellitus and cardiovascular diseases occurred with the same frequency, regardless of the severity of the disease. Analysis of the outcomes of coronavirus infection in these patients showed mortality in 52,0% of cases in severe patients. Serum 25(OH)D level ranged from 3,0 to 88,8 ng / ml ($16,7 \pm 12,7$ ng / ml). It was found that in patients with severe course, the level of 25(OH)D blood was significantly lower ($11,9 \pm 6,4$ ng / ml) and vitamin D deficiency was more common than in patients with moderate to severe course of the disease ($18,5 \pm 14,0$ ng / ml, $p = 0,027$). The same pattern was revealed in patients with a fatal outcome, where the level of 25(OH)D was $10,8 \pm 6,1$ ng / ml, compared with this indicator in patients discharged from the hospital ($17,8 \pm 13,4$ ng / ml) ($p = 0,02$).

Conclusions. Vitamin D deficiency and obesity have been found to increase the risk of severe course and death of coronavirus infection.

Key words: vitamin D deficiency, 25(OH)D, obesity, COVID-19.

и ухудшающих течение респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), вызванной SARS-CoV-2 [1]. Иммуномодулирующие эффекты витамина D хорошо изучены и связаны во многом с экспрессией фермента CYP27B1 в клетках иммунной систе-

мы, а также наличием в них рецептора витамина D [2–4]. Считается, что существует несколько механизмов, посредством которых витамин D может снижать риск бактериальной и вирусной инфекции, создавая барьер, за счет влияния на естественный клеточный и гуморальный иммунитет [5]. Установлено, что одна из функций витамина D связана с распознаванием макрофагами патогенных микроорганизмов, что делает витамин D важным участником врожденного иммунного ответа [6]. С другой стороны, за счет индукции антимикробных пептидов, кателицидина LL-37 [7,8] и дефензинов [9] витамин D усиливает клеточный иммунитет, а также повышает синтез ингибитора NF-κB – IκBα и приводит к снижению экспрессии провоспалительных генов [10]. В дополнение к этому обнаружено, что витамин D является модулятором и гуморального иммунитета [5,11,12], супрессируя выработку интерлейкина-2 и интерферона-γ Т-хелперами 1 типа и стимулируя продукцию цитокинов Т-хелперами 2 типа [11–13].

Вместе с тем, принимая во внимание известное участие витамина D в активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, считается, что он контролирует количество мРНК и экспрессию ангиотензин-превращающего фермента-2, что обуславливает защитную функцию в отношении различных видов респираторной инфекции [14]. Помимо этого, витамин D способен супрессировать DPP-4/CD26, предполагаемые адгезивные молекулы для проникновения SARS-CoV-2 в клетку [15].

Анализируя данные о факторах риска COVID-19, можно отметить их схожесть с факторами, характерными для дефицита витамина D. Среди них можно выделить возраст, пол и расу больных [16–19], сезонность заболеваемости ОРВИ, приходящаяся на наименьшую концентрацию 25(OH)D [20, 21], наличие ожирения и сахарного диабета 2 типа [22,23], а также курение [24].

Об уровне обеспеченности витамином D больных COVID-19 можно судить на основании результатов единичных исследований. Так, M. Alipio et al. показали, что дефицит витамина D чаще встречался у больных с критическим течением болезни [25]. Также положительные результаты ПЦР-теста чаще выявлялись у лиц с более низким уровнем 25(OH)D в крови [26]. Ранее нами были опубликованы данные о высокой встречаемости недостатка и дефицита витамина D у жителей Северо-Западного региона РФ [27], что и явилось предпосылкой для проведения настоящего исследования по оценке уровня обеспеченности витамином D больных COVID-19, госпитализированных в Санкт-Петербурге.

Цель исследования – оценить уровень обеспеченности витамином D больных с внебольничной вирусной пневмонией с подтвержденным диагно-

зом COVID-19 и сопоставить значение 25(OH)D с тяжестью течения заболевания.

Материалы и методы

Уровень 25(OH)D в сыворотке крови иммунохемилюминисцентным методом (Abbott Architect 8000, США), референсные значения: 30,0–100,0 нг/мл был определен у 80 больных с внебольничной вирусной пневмонией, с подтвержденным диагнозом COVID-19, госпитализированных в период с 01.04.2020 г. по 15.05.2020 г. в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина (г. Санкт-Петербург). Оценка степени обеспеченности витамином D проводилась согласно международным (ENDO, 2011) и отечественным (Российская ассоциация эндокринологов, 2015) рекомендациям. За нормальную обеспеченность витамином D принималось значение 25(OH)D в сыворотке крови выше 30 нг/мл (75 нмоль/л), за недостаток – от 20 до 30 нг/мл (50–75 нмоль/л), за дефицит – уровень 25(OH)D ниже 20 нг/мл (50 нмоль/л) [28, 29].

Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась с использованием пакета STATISTICA v.10 (StatSoft, USA, Tulsa, OK) с применением стандартных методов вариационной статистики. Сравнение групп по исследуемым показателям проводилось с помощью критериев Манна – Уитни, а характеристика групп приведена в виде среднего, стандартной ошибки, медианы (Me) и интерквартильного интервала [25%; 75%]. Ассоциации между количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Для описания относительного риска рассчитывали отношение шансов (OR), с расчетом доверительного интервала (95%CI) с использованием точного метода Фишера. Критерием статистической достоверности полученных результатов считали общепринятую величину $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены 80 больных с COVID-19 от 18 до 94 лет (средний возраст $53,2 \pm 15,7$ лет), 43 (53,8%) мужчины (от 23 до 94 лет, средний возраст $57,1 \pm 15,4$ лет, медиана 58 лет) и 37 (46,2%) женщин (от 18 до 75 лет, средний возраст $48,6 \pm 14,9$ лет, медиана 51 год) ($p = 0,032$). Среди всех больных у 25 (31,3%) человек внебольничная пневмония имела тяжелое течение (12 мужчин, 48,0%), у остальных 55 человек (68,7%) – среднетяжелое (31 мужчина, 56,4%). Характеристика больных в зависимости от степени тяжести инфекции представлена в таблице 1.

Как видно из представленных данных, нами не выявлено возрастных и гендерных различий у больных в зависимости от тяжести инфекцион-

Таблица 1

Характеристика больных в зависимости от степени тяжести инфекции

Параметры	Все больные n=80	Тяжелое течение n=25	Среднетяжелое течение n=55	p
Возраст, лет Me, [25;75]	53,2±15,7 55,5 [41,25;63,00]	51,8±17,2 52,0 [37,3;66,0]	53,7±15,2 55,5 [44,8;62,0]	0,746
Пол, М/Ж, n (%)	43(53,8)/37(46,2)	12(48,0)/13(52,0)	31(56,4)/24(43,6)	0,362
Ожирение, n (%)	18 (22,5)	12 (48,0)	6 (10,9)	0,000
АГ, n (%)	37(46,3)	12 (48,0)	25 (45,5)	0,558
ИБС, n (%)	21(26,3)	8 (32,0)	13 (23,6)	0,661
Сахарный диабет, n (%)	12(15)	5 (20,0)	7 (12,7)	0,626
Летальный исход, n (%)	13(16,3)	13 (52,0)	0	0,000
25(ОН)D, нг/мл Me, [25;75]	16,7±12,7 12,6 [8,90;23,23]	11,9±6,4 10,5 [7,5;14,4]	18,5±14,0 13,2 [9,3;24,2]	0,027
Дефицит, n (%)	57(71,3)	22 (88,0)	35 (63,6)	0,029
Недостаток, n (%)	16(20,0)	3 (12,0)	13 (23,6)	
Норма, n (%)	7(8,7)	0	7 (12,7)	

ного процесса. Вместе с тем, половина больных с тяжелым течением имели разной степени выраженности ожирение, в то время как у больных со среднетяжелым течением избыточное количество жировой ткани было выявлено только в 10,9% случаев. Необходимо отметить, что ожирение чаще встречалось среди женщин (32,4%) по сравнению с мужчинами (14,0%) ($p < 0,05$). Сахарный диабет, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца (ИБС) встречались с одинаковой частотой у больных со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания. Анализ исходов коронавирусной инфекции у данных больных показал летальность в 52,0% случаев при тяжелом течении. Анализ умерших пациентов установил, что количество лиц с ожирением составило 61,5% по сравнению с их числом среди выписанных из стационара (14,9%) ($p < 0,001$).

Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови находился в диапазоне от 3,0 до 88,8 нг/мл и в среднем составил 16,7±12,7 нг/мл (медиана 12,6, [8,90; 23,23]). Дефицит витамина D имел место у 57 больных (71,3%), недостаток — у 16 (20,0%) человек и нормальный уровень — у 7 (8,7%) пациентов. Необходимо отметить, что у женщин концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови была несколько выше (18,5±11,1 нг/мл) по сравнению с данным показателем у мужчин (15,1±13,9 нг/мл, $p = 0,02$), однако дефицит и недостаток витамина D были представлены с одинаковой частотой независимо от пола. Нами было установлено, что у больных с тяжелым течением коронавирусной инфекции уровень 25(ОН)D в сыворотке крови был значимо ниже (11,9±6,4 нг/мл) и дефицит витамина D встречался чаще, чем у больных со среднетяжелым течением заболевания (18,5±14,0 нг/мл, $p = 0,027$). Также необходимо отметить, что у больных, заболевание которых осложнилось развитием дыхательной недостаточности

и летальным исходом, уровень 25(ОН)D в сыворотке крови был ниже (10,8±6,1 нг/мл), чем среди больных, выписанных из стационара (17,8±13,4 нг/мл) ($p = 0,02$). Характеристика больных в зависимости от исхода заболевания представлена в таблице 2.

Таблица 2

Характеристика больных в зависимости от исхода заболевания

Параметры	Летальный исход n=13	Выписка n=67	p
Возраст, лет Me, [25;75]	59,08±15,07 63,0 [48,0;72,5]	52,0±15,64 53,3 [41,0;62,0]	0,099
Пол, М/Ж, n (%)	5 (38,5)/8 (61,5)	38 (56,7)/29 (43,3)	0,23
Тяжелое течение, n (%)	13 (100)	12 (17,9)	0,000
Ожирение, n (%)	8 (61,5)	10 (14,9)	0,000
АГ, n (%)	8 (61,5)	29 (43,3)	0,23
ИБС, n (%)	6 (46,2)	15 (22,4)	0,07
Сахарный диабет, n (%)	3 (23,1)	9 (13,4)	0,376
25(ОН)D, нг/мл Me, [25;75]	10,8±6,1 9,7 [6,3;11,6]	17,8±13,4 13,2 [8,9;23,9]	0,02
Дефицит, n (%)	12 (92,3)	45 (67,2)	0,019
Недостаток, n (%)	1 (7,7)	15 (22,4)	
Норма, n (%)	0	7 (10,4)	

Нами был рассчитан вклад дефицита витамина D в риск развития тяжелого течения инфекции и риск летальных исходов. Оказалось, что уровень 25(ОН)D менее 20 нг/мл увеличивает риск тяжелого течения коронавирусной инфекции в 5,0 раз [95% CI: 1,06 — 23,66] и достоверно не влияет на исход заболевания [OR 5,87, 95% CI: 0,72 — 48,04]. При

анализе других факторов, вносящих вклад в тяжесть и исход заболевания, установлено, что наличие ожирения увеличивает риск тяжелого течения в 7,29 раз [95%CI: 2,31 – 23,01] и летального исхода в 9,12 раз [95%CI: 2,48 – 33,59].

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что низкий уровень 25(OH)D в сыворотке крови и наличие ожирения являются факторами риска, связанными со степенью тяжести и прогнозом коронавирусной инфекции.

Заключение

Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют, что терапия препаратами витамина D у людей с недостатком и дефицитом витамина D на 42% снижает вероятность развития ОРВИ [30], для больных с дефицитом витамина D характерно более длительное и тяжелое течение заболевания [31]. Анализ уровня 25(OH)D в крови у заболевших COVID-19 в Китае продемонстрировал высокую встречаемость дефицита витамина D в зимний период и возможную связь низкого уровня обеспеченности витамином D с тяжестью и исходами заболевания [32, 33]. Результаты недавно опубликованного исследования продемонстрировали, что для больных с тяжелым течением коронавирусной инфекции характерны наиболее низкие показатели 25(OH)D в сыворотке крови [25], что согласуется с данными, полученными в настоящем исследовании. Так, дефицит витамина D и ожирение были наиболее часто представлены у больных COVID-19 с летальным исходом. Единичные работы показали, что использование больших доз витамина D у больных с вирусными и бактериальными пневмониями в критическом состоянии, находящихся на ИВЛ, приводит к уменьшению койко-дней пребывания в реанимационных отделениях и улучшению прогноза заболевания [34]. Результаты настоящего исследования показали, что наличие дефицита витамина D и ожирения ухудшает прогноз заболевания как минимум в пять раз, что требует комплексного подхода при ведении таких больных. Принимая во внимание иммуномодулирующие эффекты витамина D, в частности ингибирование NF-κB путем увеличения синтеза IκBα [35, 36], можно предположить, что его прием и достижение концентрации 25(OH)D значений 40–50 нг/мл (100–125 нмоль/л) будут оказывать положительный эффект и у больных коронавирусной респираторной инфекцией MERS, SARS-CoV и SARS-CoV-2 [10, 37]. Однако требуется проведение дальнейших исследований, в том числе и интервенционных, для получения более достоверной информации о роли витамина D в профилактике и лечении новой коронавирусной инфекции.

Выводы

1. Дефицит витамина D характерен для больных COVID-19.
2. Наличие дефицита витамина D повышает риск тяжелого течения коронавирусной инфекции в 5,0 раз.
3. Каждый второй больной с тяжелым течением COVID-19 имеет ожирение различной степени тяжести, наличие которого увеличивает риск летальных исходов в 9,12 раза.

Литература

1. Каронова, Т.Л. Витамин D как фактор повышения иммунитета и снижения риска развития острых респираторных вирусных инфекций и COVID-19 / Т.Л. Каронова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 3. – С. 295–303.
2. Baeke, F. Human T lymphocytes are direct targets of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the immune system / F. Baeke, H. Korf, L. Overbergh [et al.] // J Steroid Biochem Mol Biol. – 2010. – Vol. 121, № 1-2. – P.221–227. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.037.
3. Hewison, M. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells / M. Hewison, L. Freeman, S. Hughes [et al.] // J. Immunol. – 2003. – Vol. 170, № 11. – P.5382–5390. doi:10.4049/jimmunol.170.11.5382.
4. Ginde, A. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey / A. Ginde, J. Mansbach, C. Camargo // Arch. Intern. Med. – 2009. – Vol. 169, № 4. – P.384–390. doi: 10.1001/archinternmed.2008.560.
5. Rondanelli, M. Self-Care for Common Colds: The Pivotal Role of Vitamin D, Vitamin C, Zinc, and Echinacea in Three Main Immune Interactive Clusters (Physical Barriers, Innate and Adaptive Immunity) Involved during an Episode of Common Colds-Practical Advice on Dosages and on the Time to Take These Nutrients/Botanicals in order to Prevent or Treat Common Colds/ M. Rondanelli, A. Miccono, S. Lamburghini [et al.] // Evid. Based Complement. Alternat. Med. – 2018. – Vol. 5813095. doi: 10.1155/2018/5813095.
6. White, J. Regulation of intracrine production of 1,25-dihydroxyvitamin D and its role in innate immune defense against infection / J. White. // Arch. Biochem. Biophys. – 2012. – Vol. 523, № 1. – P.58–63. doi: 10.1016/j.abb.2011.11.006.
7. Liu, P.T. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response / P.T. Liu, S. Stenger, H. Li [et al.] // Science. – 2006. – Vol. 311, № 5768. – P.1770–1773. doi: 10.1126/science.1123933
8. Adams, J.S. Vitamin d-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses / J.S. Adams, S. Ren, P.T. Liu [et al.] // J. Immunol. – 2009. – Vol. 82, № 7. – P.4289–4295. doi: 10.4049/jimmunol.0803736.
9. Laaksi, I. Vitamin D and respiratory infection in adults / I. Laaksi. // Proc. Nutr. Soc. 2012. Vol. 71, № 1. P.90–97. doi: 10.1017/S0029665111003351.
10. Campbell, P-A. Rapid response to Elisabeth Mahase E: Covid-19: what treatments are being investigated? / P.A. Campbell, M. Wu-Young, R.C. Lee. // BMJ. – 2020. – Vol. 368:m1252. doi: 10.1136/bmj.m1252. www.bmj.com/content/368/bmj.m1252/rapid-responses
11. Lemire JM, Adams JS, Kermani-Arab V. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity in vitro. J. Immunol. – 1985. – Vol. 134, № 5. – P.3032–3035.

12. Cantorna MT, Snyder L, Lin YD. et al. Vitamin D and 1,25(OH)₂D regulation of T cells. *Nutrients*. — 2015. — Vol. 7, № 4. — P.3011–3021. doi: 10.3390/nu7043011.
13. Jeffery, L.E. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3 / L.E. Jeffery, F. Burke, M. Mura [et al.] // *J. Immunol.* — 2009. — Vol. 183, № 9. — P. 5458–5467. doi: 10.4049/jimmunol.0803217.
14. Yang, J. Effect of Vitamin D on ACE2 and Vitamin D receptor expression in rats with LPS-induced acute lung injury / J. Yang, H. Zhang, J. Xu. // *Chinese J Emerg Med.* — 2016. — Vol. 25. — P.1284-1289. DOI: 10.3760/cma.j.isn.1671-0282.2016.12.016
15. Vankadari, N. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26 / N. Vankadari, J.A. Wilce. // *Emerg Microbes Infect.* — 2020. — Vol. 9, № 1. — P.601-604. doi:10.1080/22221751.2020.1739565
16. Vasarhelyi, B. Low vitamin D levels among patients at Semmelweis University: Retrospective analysis during a one-year period / B. Vasarhelyi, A. Satori, F. Olajos. [et al.] // *Orv. Hetil.* — 2011. — Vol. 152, № 32. — P.1272–1277. doi: 10.1556/OH.2011.29187.
17. Huang, C. 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.
18. Zhonghua, L.X.B.X.Z.Z. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China / L. X. B. X. Z. Z. Zhonghua. // 2020. — Vol. 41, № 2. — P.145–151. doi: 10.3760/cma.j.isn.0254-6450.2020.02.003.
19. White, C. Coronavirus (COVID-19) related deaths by ethnic group, England and Wales: 2 March 2020 to 10 April 2020 / C.White, V. Nafilyan. // Office for National Statistics
20. Hope-Simpson, R.E. The role of season in the epidemiology of influenza / R.E. Hope-Simpson. // *J. Hyg.* — 1981. — Vol. 86, № 1. — P.35–47.
21. Cannell, J.J. Epidemic influenza and vitamin D / J.J. Cannell, R.Vieth, J.C. Umhau [et al.] // *Epidemiol. Infect.* — 2006. — Vol. 134, № 6. — P.1129–1140. doi: <https://doi.org/10.1017/S0950268806007175>.
22. Lavie, C.J. COVID-19 and obesity: links and risks / C.J. Lavie, F. Sanchez-Gomar, B.M. Henry [et al.] // *Expert Rev Endocrinol Metab.* — 2020. — Vol. 1-2. doi:10.1080/17446651.2020.1767589
23. Hussain, A. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress / A. Hussain, B. Bhowmik, N.C. do Vale Moreira. // *Diabetes Res Clin Pract.* — 2020. — Vol. 162. — P.108142. doi:10.1016/j.diabres.2020.108142
24. Grant, W.B. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths / W.B. Grant, H. Lahore, S.L. McDonnell [et al.] // *Nutrients.* — 2020. — Vol. 12, № 4. — P.988. doi:10.3390/nu12040988
25. Alipio, M. Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-19), 2020 / M. Alipio. // *SSRN Electronic Journal.* — 2020. — Available at SSRN:<https://ssrn.com/abstract=3571484>. doi:10.2139/ssrn.3571484
26. D'Avolio, A. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2 / A. D'Avolio, V. Avataneo, A. Manca [et al.] // *Nutrients.* — 2020. — Vol. 12, №5. — P.1359. doi:10.3390/nu12051359
27. Karonova, T. Prevalence of Vitamin D deficiency in the North-West region of Russia: A cross-sectional study / T. Karonova, A. Andreeva, I. Nikitina [et al.] // *J Steroid Biochem Mol Biol.* — 2016. — Vol. 164. — P.230-234. doi:10.1016/j.jsbmb.2016.03.026
28. Holick, M.F. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2011. — Vol. 96, №7. — P.1911–30. doi:10.1210/jc.2011-0385
29. Пигарова, Е.А. Клинические рекомендации российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых / Е.А. Пигарова [и др.] // *Проблемы эндокринологии.* — 2016. — Т. 4. — С.60-84. doi:10.14341/probl201662460-84
30. Martineau, A.R. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data / A.R. Martineau, D.A. Jolliffe, R.L. Hooper [et al.] // *BMJ.* — 2017. — Vol. 356:i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583.
31. Pham, H. Acute Respiratory Tract Infection and 25-Hydroxyvitamin D Concentration: A Systematic Review and Meta-Analysis / H. Pham, A. Rahman, A. Majidi [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* — 2019. — Vol. 16, № 17. — P.3020. doi:10.3390/ijerph16173020.
32. Wang, D. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // *JAMA.* — 2020. — doi: 10.1001/jama.2020.1585. 1
33. Zhou, F. 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 [et al.] // *Lancet.* — 2020. — Vol. 395, № 10229. — P.1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
34. Han, J.E. High dose vitamin D administration in ventilated intensive care unit patients: A Pilot Double Blind Randomized Controlled Trial / J.E. Han, J.L. Jones, V. Tangpricha [et al.] // *J. Clin. Trans. Endocrinol.* — 2016. — Vol. 4. — P.59-65. doi: 10.1016/j.jcte.2016.04.004.
35. Beard, J.A. Vitamin D and the anti-viral state / J.A. Beard, A. Bearden, R. Striker. // *J. Clin. Virol.* — 2011. — Vol. 50, № 3. — P.194–200. doi: 10.1016/j.jcv.2010.12.006.
36. Cohen-Lahav, M. Vitamin D decreases NFκB activity by increasing IκBα levels / M. Cohen-Lahav, S. Shany, D. Tobvin [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantat.* — 2006. — Vol. 21, № 4. — P.889-897. doi:10.1093/ndt/gfi254
37. DeDiego ML, Nieto-Torres JL, Regla-Nava JA et al. Inhibition of NF-κB-mediated inflammation in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected mice increases survival. *J Virol.* — 2014. — Vol. 88, № 2. — P.913-924. doi:10.1128/JVI.02576-13

References

4. Ginde, A. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey / A. Ginde, J. Mansbach, C. Camargo // *Arch. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 169, № 4. — P.384–390. doi: 10.1001/archinternmed.2008.560.
5. Rondanelli, M. Self-Care for Common Colds: The Pivotal Role of Vitamin D, Vitamin C, Zinc, and Echinacea in Three Main Immune Interactive Clusters (Physical Barriers, Innate and Adaptive Immunity) Involved during an Episode of Common Colds-Practical Advice on Dosages and on the Time to Take These Nutrients/Botanicals in order to Prevent or Treat Common Colds/ M. Rondanelli, A. Miccono, S. Lamburghini [et al.] // *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* — 2018. — Vol. 5813095. doi: 10.1155/2018/5813095.
6. White, J. Regulation of intracrine production of 1,25-dihydroxyvitamin D and its role in innate immune defense against infection / J. White. // *Arch. Biochem. Biophys.* — 2012. — Vol. 523, № 1. — P.58–63. doi: 10.1016/j.abb.2011.11.006.
7. Liu, P.T. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response / P.T. Liu, S. Stenger, H. Li [et al.] // *Science.* — 2006. — Vol. 311, № 5768. — P.1770–1773. doi: 10.1126/science.1123933
8. Adams, J.S. Vitamin d-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses / J.S. Adams, S. Ren, P.T. Liu [et al.] // *J. Immunol.* — 2009. — Vol. 82, № 7. — P.4289–4295. doi: 10.4049/jimmunol.0803736.
9. Laaksi, I. Vitamin D and respiratory infection in adults / I. Laaksi. // *Proc. Nutr. Soc.* 2012. Vol. 71, № 1. P.90–97. doi: 10.1017/S0029665111003351.
10. Campbell, P-A. Rapid response to Elisabeth Mahase E: Covid-19: what treatments are being investigated? / P.A. Campbell, M. Wu-Young, R.C. Lee. // *BMJ.* — 2020. — Vol. 368:m1252. doi: 10.1136/bmj.m1252. www.bmj.com/content/368/bmj.m1252/rapid-responses
11. Lemire JM, Adams JS, Kermani-Arab V. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity in vitro. *J. Immunol.* — 1985. — Vol. 134, № 5. — P.3032–3035.
12. Cantorna MT, Snyder L, Lin YD. et al. Vitamin D and 1,25(OH)2D regulation of T cells. *Nutrients.* — 2015. — Vol. 7, № 4. — P.3011–3021. doi: 10.3390/nu7043011.
13. Jeffery, L.E. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3 / L.E. Jeffery, F. Burke, M. Mura [et al.] // *J. Immunol.* — 2009. — Vol. 183, № 9. — P. 5458–5467. doi: 10.4049/jimmunol.0803217.
14. Yang, J. Effect of Vitamin D on ACE2 and Vitamin D receptor expression in rats with LPS-induced acute lung injury / J. Yang, H. Zhang, J. Xu. // *Chinese J Emerg Med.* — 2016. — Vol. 25. — P.1284-1289. DOI: 10.3760/cma.j.isn.1671-0282.2016.12.016
15. Vankadari, N. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26 / N. Vankadari, J.A. Wilce. // *Emerg Microbes Infect.* — 2020. — Vol. 9, № 1. — P.601-604. doi:10.1080/22221751.2020.1739565
16. Vasarhelyi, B. Low vitamin D levels among patients at Semmelweis University: Retrospective analysis during a one-year period / B. Vasarhelyi, A. Satori, F. Olajos. [et al.] // *Orv. Hetil.* — 2011. — Vol. 152, № 32. — P.1272–1277. doi: 10.1556/OH.2011.29187.
17. Huang, C. 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.
18. Zhonghua, L.X.B.X.Z.Z. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China / L. X. B. X. Z. Z. Zhonghua. // 2020. — Vol. 41, № 2. — P.145–151. doi: 10.3760/cma.j.isn.0254-6450.2020.02.003.
19. White, C. Coronavirus (COVID-19) related deaths by ethnic group, England and Wales: 2 March 2020 to 10 April 2020 / C.White, V. Nafilyan. // Office for National Statistics
20. Hope-Simpson, R.E. The role of season in the epidemiology of influenza / R.E. Hope-Simpson. // *J. Hyg.* — 1981. — Vol. 86, № 1. — P.35–47.
21. Cannell, J.J. Epidemic influenza and vitamin D / J.J. Cannell, R.Vieth, J.C. Umhau [et al.] // *Epidemiol. Infect.* — 2006. — Vol. 134, № 6. — P.1129–1140. doi: https://doi.org/10.1017/S0950268806007175.
22. Lavie, C.J. COVID-19 and obesity: links and risks / C.J. Lavie, F. Sanchez-Gomar, B.M. Henry [et al.] // *Expert Rev Endocrinol Metab.* — 2020. — Vol. 1-2. doi:10.1080/17446651.2020.1767589
23. Hussain, A. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress / A. Hussain, B. Bhowmik, N.C. do Vale Moreira. // *Diabetes Res Clin Pract.* — 2020. — Vol. 162. — P.108142. doi:10.1016/j.diabres.2020.108142
24. Grant, W.B. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths / W.B. Grant, H. Lahore, S.L. McDonnell [et al.] // *Nutrients.* — 2020. — Vol. 12, № 4. — P.988. doi:10.3390/nu12040988
25. Alipio, M. Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-19), 2020 / M. Alipio. // *SSRN Electronic Journal.* — 2020. — Available at SSRN:https://ssrn.com/abstract=3571484. doi:10.2139/ssrn.3571484
26. D'Avolio, A. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2 / A. D'Avolio, V. Avataneo, A. Manca [et al.] // *Nutrients.* — 2020. — Vol. 12, №5. — P.1359. doi:10.3390/nu12051359
27. Karonova, T. Prevalence of Vitamin D deficiency in the North-West region of Russia: A cross-sectional study / T. Karonova, A. Andreeva, I. Nikitina [et al.] // *J Steroid Biochem Mol Biol.* — 2016. — Vol. 164. — P.230-234. doi:10.1016/j.jsbmb.2016.03.026
28. Holick, M.F. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2011. — Vol. 96, №7. — P.1911–30. doi:10.1210/jc.2011-0385
29. Pigarova, E.A. Russian Association of endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults / E.A. Pigarova, L.Ya. Rozhinskaya, Zh.E. Belaya [et al.] // *Problems of endocrinology.* — 2016. — Vol. 4. — P.60-84. doi:10.14341/probl201662460-84
30. Martineau, A.R. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data / A.R. Martineau, D.A. Jolliffe, R.L. Hooper [et al.] // *BMJ.* — 2017. — Vol. 356:i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583.
31. Pham, H. Acute Respiratory Tract Infection and 25-Hydroxyvitamin D Concentration: A Systematic Review and Meta-Analysis / H. Pham, A. Rahman, A. Majidi [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* — 2019. — Vol. 16, № 17. — P.3020. doi:10.3390/ijerph16173020.
32. Wang, D. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // *JAMA.* — 2020. — doi: 10.1001/jama.2020.1585. 1

33. Zhou, F. 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 [et al.] // *Lancet*. — 2020. — Vol. 395, № 10229. — P.1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
34. Han, J.E. High dose vitamin D administration in ventilated intensive care unit patients: A Pilot Double Blind Randomized Controlled Trial / J.E. Han, J.L. Jones, V. Tangpricha [et al.] // *J. Clin. Trans. Endocrinol.* — 2016. — Vol. 4. — P.59-65. doi: 10.1016/j.jcte.2016.04.004.
35. Beard, J.A. Vitamin D and the anti-viral state / J.A. Beard, A. Bearden, R. Striker. // *J. Clin. Virol.* — 2011. — Vol. 50, № 3. — P.194–200. doi: 10.1016/j.jcv.2010.12.006.
36. Cohen-Lahav, M. Vitamin D decreases NF κ B activity by increasing I κ B α levels / M. Cohen-Lahav, S. Shany, D. Tobvin [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantat.* — 2006. — Vol. 21, № 4. — P.889-897. doi:10.1093/ndt/gfi254
37. DeDiego ML, Nieto-Torres JL, Regla-Nava JA et al. Inhibition of NF- α B-mediated inflammation in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected mice increases survival. *J Virol.* — 2014. — Vol. 88, № 2. — P.913-924. doi:10.1128/JVI.02576-13

Авторский коллектив:

Каронова Татьяна Леонидовна — главный научный сотрудник, руководитель НИЛ клинической эндокринологии, профессор кафедры внутренних болезней Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н.; тел.: +7-921-310-60-41, e-mail: karonova@mail.ru

Андреева Алёна Тимуровна — младший научный сотрудник НИЛ клинической эндокринологии Института эндокринологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; тел.: +7-931-255-72-03; e-mail: arabicaa@gmail.com

Вашукова Мария Александровна — заместитель главного врача по развитию медицинской помощи Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: +7-921-917-12-12, e-mail: mavashukova@yahoo.com

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ГУМАНИЗИРОВАННОГО МОНОКЛОНАЛЬНОГО АНТИТЕЛА К ЧЕЛОВЕЧЕСКОМУ РЕЦЕПТОРУ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Д.А. Гусев^{1,2}, М.А. Вашукова², И.П. Федуняк^{2,3}, В.Б. Мусатов^{2,4}, В.А. Капацына²

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

²Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

⁴Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Experience with the use of recombinant humanized monoclonal antibodies to the human receptor for interleukin-6 in patients with COVID-19

D.A. Gusev^{1,2}, M.A. Vashukova², I.P. Feduniak^{2,3}, V.B. Musatov^{2,4}, V.A. Kapatsyna²

¹National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

²Clinical Infectious Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

⁴Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) стала поистине глобальным вызовом для всего человечества, и, прежде всего, для системы здравоохранения. Среди её важнейших аспектов, требующих тщательного анализа, клинико-лабораторные особенности течения заболевания, позволяющие определить подходы к патогенетической терапии при тяжелых формах заболевания.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт больных (n=31) COVID-19 тяжелого течения, находившихся на стационарном лечении в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина в марте – мае 2020 г. Оценена клинико-лабораторная характеристика, включая уровень ферритина, С-реактивного белка, D-димера, интерлейкина-6, в зависимости от тяжести заболевания. Определены критерии назначения рекомбинантного гуманизованного моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 (МНН – тоцилизумаб) у пациентов с тяжелым течением заболевания и его эффективность.

Результаты. При лечении тяжелых пациентов с COVID-19 необходимо тщательно оценивать клиническую картину течения заболевания, которая может опережать изменения в лабораторных показателях. Введение тоцилизумаба приводит к быстрому регрессу общеинфекционной симптоматики, субъективных и объективных проявлений дыхательной недостаточности и, как следствие, уменьшению длительности госпитализации. Крайне важно своевременное упреждающее введение препарата в период нарастания «цитокинового шторма». Время оптимального назначения тоцилизумаба начинается с 8–9-го дня от начала заболевания, до перевода пациента на ИВЛ.

Ключевые слова: COVID-19, генерализация вирусной инфекции, иммунопатологические механизмы, лечение, тоцилизумаб.

Abstract

The new coronavirus infection (COVID-19) has become a truly global challenge for all of humanity, and, above all, for the healthcare system. Among its most important aspects requiring careful analysis are the clinical and laboratory features of the course of the disease, which make it possible to determine approaches to pathogenetic therapy in severe forms of the disease. Materials and methods. A retrospective analysis of medical records of patients (n = 31) of severe COVID-19 patients who were hospitalized in St. Petersburg City Clinical Hospital for Infectious Diseases named after S.P. Botkin "in March – May 2020. Clinical and laboratory characteristics were evaluated, including the level of ferritin, C-reactive protein, D-dimer, interleukin-6, depending on the severity of the disease. The criteria for the appointment of a recombinant humanized monoclonal antibody to the human receptor for interleukin-6 (INN – tocilizumab) in patients with a severe course of the disease and its effectiveness are determined. Results. In the treatment of severe patients with COVID-19, it is necessary to carefully evaluate the clinical picture of the course of the disease, which may be ahead of changes in laboratory parameters. The introduction of tocilizumab leads to a rapid regression of general infectious symptoms, subjective and objective manifestations of respiratory failure and, as a consequence, a decrease in the duration of hospitalization. It is extremely important that the drug is administered in a timely manner during the rise of the "cytokine storm". The time for optimal administration of tocilizumab begins from 8-9 days from the onset of the disease, until the patient is transferred to mechanical ventilation.

Key words: COVID-19, generalization of viral infection, immunopathological mechanisms, treatment, tocilizumab.

Введение

В последние месяцы человечество столкнулось с инфекцией, вызванной новым штаммом коронавируса человека (SARS-CoV-2), характеризующейся разнообразными клиническими проявлениями заболевания, отсутствием этиотропной терапии, значимым ухудшением течения сопутствующей соматической патологии, довольно высокой летальностью, которая, по данным разных исследований, колеблется в широких пределах (от 0,5 до 15%) [1].

Новый коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, семейства *Coronaviridae*, линии Beta-CoV B. Вирус отнесен ко II группе патогенности, как и некоторые другие представители этого семейства (SARS-CoV, MERS-CoV) [2].

Коронавирус SARS-CoV-2 предположительно является рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению коронавирусом. Генетическая последовательность SARS-CoV-2 сходна с последовательностью SARS-CoV по меньшей мере на 79% [2].

Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени эпителия верхних дыхательных путей, имеющие рецепторы ангиотензин-превращающего фермента II типа (ACE2). Однако основной и быстро достижимой мишенью являются альвеолярные клетки II типа (AT2) легких, что определяет развитие пневмонии [3]. Также обсуждается роль CD147 в проникновении SARS-CoV-2 в клетки [4]. При COVID-19 может развиваться катаральный гастроэнтероколит, так как вирус поражает клетки эпителия желудка, тонкой и толстой кишки, имеющие рецепторы ACE2 [6]. Есть данные о возможности поражения почек, центральной нервной системы, сосудов эндотелия [6].

Основным патогенетическим механизмом COVID-19, приводящим к смерти пациента, является тяжелая дыхательная недостаточность, проявляющаяся в виде острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Если в начале изучения заболевания большое значение придавалось искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в интенсивном режиме, по аналогии с тяжелым гриппом (H1N1), то в настоящий момент многие специалисты признают значительно меньшую эффективность проведения ИВЛ, что уже повлияло на изменение тактики ведения данной категории пациентов [7, 8].

Высказываются предположения о возможном значении генерализации коронавирусной инфекции (септическая форма) и, как следствие, повреждении микроциркуляторного русла с нарушениями в системе свертывания крови [9, 10]. Важное значение при этом придается поражению

эндотелия сосудов и повышенному тромбообразованию [11,12]. В ряде работ указывается ведущая патогенетическая роль аутоиммунных механизмов [13].

Выраженные проявления общеинфекционной интоксикации у пациентов с COVID-19 обусловлены развитием системной воспалительной реакции («цитокиновый шторм») с высвобождением провоспалительных цитокинов, при этом основное внимание уделяется интерлейкину-6 (IL-6). Во многих исследованиях было зафиксировано повышение уровня IL-6 у пациентов с COVID-19. Установлено, что более высокий уровень IL-6 отмечается у пациентов с более тяжелым (осложненным) течением заболевания. При сравнении уровней IL-6 у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19 показано, что у пациентов с тяжелой и крайне-тяжелой формами заболевания уровень IL-6 в сыворотке крови почти в три раза выше, чем у пациентов со среднетяжелым течением заболеванием. Также описано улучшение состояния легочной ткани по данным компьютерной томографии у пациентов при снижении уровня IL-6 [14]. При оценке факторов риска развития ОРДС и смерти пациенты с ОРДС имели значительно более высокие уровни IL-6 [15]. Кроме того, показана связь между уровнем повышения IL-6 и частотой смертей среди пациентов с COVID-19 [16].

Ранее также было установлено, что «цитокиновый шторм» является основным фактором тяжелого течения при SARS-CoV и MERS-CoV, а повышенный уровень IL-6 в сыворотке крови коррелирует с развитием дыхательной недостаточности, ОРДС и неблагоприятными клиническими исходами. Повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ), экспрессия которого стимулируется IL-6, также является биомаркером тяжелой коронавирусной инфекции [15].

Важное значение придается отсутствию этиотропной и патогенетической терапии с доказанной эффективностью [13]. Несмотря на большое количество проводимых клинических исследований лекарственной терапии COVID-19, в настоящее время безусловное эффективное действие ни одного из них не доказано. Среди препаратов, рекомендованных к использованию методическими рекомендациями Минздрава РФ, присутствуют бустированные ингибиторы протеазы ВИЧ, ингибиторы РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса гриппа, препараты интерферона, противовирусные средства, антиковидная плазма и антицитокиновые препараты [1, 13]. Эффективность последних обосновывается иммуносупрессивным механизмом действия в рамках иммунопатологической концепции патогенеза новой коронавирусной инфекции. Обсуждается применение глюкокортикостероидов за счет их способности блоки-

ровать широкий спектр «медиаторов воспаления» [7, 17].

Учитывая ведущую роль «цитокинового шторма» в патогенезе тяжелых форм новой коронавирусной инфекции, представляется важным оценить клинико-лабораторные параметры развития этого патологического механизма, а также определить критерии своевременного назначения и эффективности противовоспалительной терапии генно-инженерными биологическими препаратами.

Цель исследования – проанализировать эффективность применения рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 в патогенетической терапии больных с тяжелым течением COVID-19 и определить критерии своевременного его назначения.

Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ 31 медицинской карты больных, госпитализированных в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина» в марте – мае 2020 г. с диагнозом «Коронавирусная инфекция COVID-19». Диагноз подтвержден обнаружением РНК SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки методом ПЦР. У всех пациентов по результатам компьютерной томографии установлена двусторонняя полисегментарная пневмония, степень поражения легких оценивалась на основании Методических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ. В ходе работы проводилась оценка клинической симптоматики, а также лабораторная диагностика путем проведения общеклинического исследования крови, оценки ряда биохимических показателей (аланинаминотрансфераза (АЛТ), глюкоза, С-реактивный белок, ферритин, D-димер) и уровня ИЛ-6 в сыворотке крови. Все показатели изучались в динамике инфекционного процесса.

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 10 для Windows. При сравнении выборок использовался непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Для оценки корреляционных зависимостей применялся коэффициент ранговой корреляции Вилкоксона. Для описания относительного риска рассчитывали отношение шансов (OR), с расчетом доверительного интервала (95% CI). Результаты считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В анализ включены результаты обследования и лечения 31 пациента с COVID-19, из которых – 23 мужчины и 8 женщин (65,2 и 34,8% соответственно).

Средний возраст больных составил $57,8 \pm 1,8$ лет (мужчины – $55,6 \pm 2,3$ лет, женщины – $65,2 \pm 2,6$ года). Большинство пациентов (21 человек, 65%) имели различные сопутствующие заболевания и их сочетания (гипертоническая болезнь – 45% случаев, ишемическая болезнь сердца – 35%, инсулиннезависимый сахарный диабет – 12%, ожирение 2 степени – 25%, ожирение 3 степени – 5%, ревматоидный артрит вне обострения – 5%, псориаз вне обострения – 5%).

Степень тяжести болезни у всех пациентов определялась как тяжелая, из них 9 пациентов (29%) находились в крайне тяжелом состоянии и были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии, 7 человек из которых в связи с дыхательной недостаточностью находились на искусственной вентиляции легких.

Все пациенты госпитализированы в стационар на 1-й неделе заболевания (в среднем на $6,1 \pm 0,5$ день от начала заболевания). Клиническая симптоматика представлена в таблице 1. У всех пациентов была лихорадка и слабость, 80,6% пациентов жаловались на кашель.

Таблица 1

Клинические симптомы у госпитализированных пациентов с COVID-19

№ п/п	Жалобы	Абсолютное количество	%
1	Температура до 38°C	8	38,7
2	Температура выше 38°C	19	61,3
3	Кашель	25	80,6
4	Боль в груди	16	51,6
5	Слабость	31	100
6	Аносмия	3	9,7
7	Одышка	16	51,6

Всем пациентам была выполнена компьютерная томография легких. Степень поражения легких при первичном исследовании оценивалась как умеренная (КТ-2 – более 3 очагов или участков уплотнения по типу «матового стекла» и менее 5 см по максимальному диаметру) у 3 пациентов (9,7%), средне-тяжелая (КТ-3 – уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» в сочетании с участками консолидации) у 25 пациентов (80,6%), тяжелая (КТ-4 – диффузное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации в сочетании с ретикулярными изменениями) у 3 пациентов (9,7%).

Все больные получали этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию в соответствии с Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) версия 6 от 28.04.2020 г.

В соответствии с данными методическим рекомендациями всем пациентам по клиническим показаниям был назначен препарат рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 (МНН – тоцилизумаб) в схеме патогенетической терапии для упреждения развития «синдрома высвобождения цитокинов».

Препарат вводился всем пациентам на $10,4 \pm 0,5$ день от начала заболевания, $4,3 \pm 0,4$ день в стационаре. Достоверных различий по срокам введения в группах пациентов, получавших препарат на отделении и в условиях реанимации, выявлено не было ($10,8 \pm 0,7$ и $9,4 \pm 0,4$ дни заболевания соответственно, $p > 0,05$). У 27 пациентов (87%) тоцилизумаб вводился однократно в дозе 400 мг внутривенно, у 4 пациентов (в 13% случаев) – двукратно в дозе 400 мг внутривенно с интервалом в 12–24 ч. Назначение препарата осуществлялось по решению врачебной комиссии больницы при обязательном получении добровольного информированного согласия пациента. Показаниями для назначения препарата тоцилизумаб являлись нарастание интоксикационного синдрома, прогрессирующее увеличение уровня СРБ, лихорадка $> 38^\circ \text{C}$, резистентная к нестероидным противовоспалительным препаратам, нарастающая лимфопения, уровень ИЛ-6 > 10 пк/мл, нарастание уровня ферритина крови, увеличение уровня D-димера. У всех пациентов перед введением проводилось обследование для исключения противопоказаний для введения тоцилизумаба (наличие сепсиса, активного вирусного гепатита В, нейтропении, тромбоцитопении), пациенты не получали иммуносупрессивную терапию. Сатурация перед введением препарата тоцилизумаб составила $94,0 \pm 1,5\%$.

У всех пациентов наблюдалась абсолютная лимфопения ($0,77 \pm 0,08 \times 10^9/\text{л}$) с тенденцией к нормализации после введения препарата, повышение уровней СРБ ($172,31 \pm 19,79$ мг/л), ферритина ($1576,27 \pm 130,96$ мкг/л), D-димера ($1,13 \pm 0,12$ мкг/мл), ИЛ-6 ($85,27 \pm 26,31$ пг/мл). Показано достоверное повышение уровня ферритина у пациентов в крайне тяжелом состоянии по сравнению с тяжелыми пациентами ($1576,27 \pm 297,55$ и $736,71 \pm 118,48$ мкг/л соответственно, $p \leq 0,05$) до введения препарата тоцилизумаб.

У пациентов в крайне тяжелом состоянии по сравнению с тяжелыми пациентами определялось повышение уровней АЛТ ($63,75 \pm 15,36$ и $33,25 \pm 4,93$ ед/л соответственно, $p \leq 0,05$).

Динамика лабораторных данных пациентов на фоне введения тоцилизумаба представлена в таблице 2. На 1–2-е сутки после введения препарата тоцилизумаб, наряду с нормализацией клинического состояния, не было достигнуто нормализации лабораторных показателей. Напротив, было отмечено увеличение уровней ИЛ-6 по сравнению с исходными цифрами ($85,27 \pm 26,31$ и $266,53 \pm 60,90$ пг/мл, $p \leq 0,05$).

На 3–4-е сутки после введения препарата тоцилизумаб отмечалось достоверное снижение уровня СРБ до $72,85 \pm 11,57$ ед/л ($p \leq 0,05$) и повышение уровня тромбоцитов до $268,43 \pm 25,05 \times 10^3/\text{л}$ ($p \leq 0,05$). Уровни ферритина, ИЛ-6 оставались повышенными с тенденцией к снижению.

После введения препарата тоцилизумаб наблюдался отчетливый клинический эффект в виде снижения температуры тела до нормальных цифр у всех пациентов. Стойкая нормализация температуры регистрировалась спустя 2 ч у 27 пациента (87%), через 8–12 ч у 4 пациентов (13%). У всех 22 пациентов, находящихся в тяжелом состоянии,

Таблица 2

Лабораторные показатели пациентов с COVID-19 в динамике (до введения препарата тоцилизумаб, на 1–2-й дни и на 3–4-й дни после введения)

Показатель	Лейкоциты ($10^9/\text{л}$)	Лимфоциты ($10^9/\text{л}$)	Тромбоциты ($10^3/\text{л}$)	АЛТ (ед/л)	СРБ (мг/л)	Ферритин (мкг/л)	D-димер (мкг/мл)	ИЛ-6 (пг/мл)
Среднее значение до начала введения	$7,77 \pm 0,8$	$0,77 \pm 0,08$	$171,86 \pm 13,48$	$63,75 \pm 6,01$	$172,31 \pm 19,79$	$1576,27 \pm 130,96$	$1,13 \pm 0,12$	$85,27 \pm 26,31$
Среднее значение на 1–2-й дни после введения	$6,47 \pm 0,84$	$0,84 \pm 0,12$	$256,29 \pm 29,06$	$83,92 \pm 17,17$	$189,51 \pm 29,12$	$1371,31 \pm 176,81$	$1,35 \pm 0,33$	$266,53 \pm 60,90^*$
Среднее значение на 3–4-й дни после введения	$8,36 \pm 0,81$	$1,13 \pm 0,13$	$268,43 \pm 25,05^{**}$	$70,85 \pm 18,45$	$72,85 \pm 11,57^{**}$	$1150,03 \pm 118,75$	$1,43 \pm 0,27^{**}$	$215,73 \pm 48,77^{**}$

*Статистическая значимость групповых различий $p \leq 0,05$ (до введения препарата и на 1–2-й день после введения).

**Статистическая значимость групповых различий $p \leq 0,05$ (до введения препарата и на 3–4-й день после введения).

показано клиническое улучшение в виде субъективного уменьшения слабости, одышки. Однако у 4 пациентов через 12–24 ч был зарегистрирован подъем температуры до фебрильных цифр, что потребовало повторного введения препарата.

При оценке влияния повторного введения препарата тоцилизумаб и частоты перевода пациентов на искусственную вентиляцию легких не было выявлено снижения рисков перевода на ИВЛ и статистической значимости между однократным и двукратным введением препарата [OR 0,23, 95%CI: 0,03–2,03].

Сатурация после введения препарата тоцилизумаб на 1-е сутки составила $94,8 \pm 1,6\%$, на 3-и сутки – $96,7 \pm 1,3\%$, что указывало на прогрессирующее улучшение газообмена в легких.

Шансы на перевод в реанимацию у пациентов, которым вводился тоцилизумаб на поздних сроках заболевания (более 10 дней от момента заболевания), были в 1,1 раза выше, наблюдаемая зависимость является статистически не значимой [95%CI: 0,21–5,88]. Необходимо продолжить данное наблюдение на большем числе случаев.

Сроки госпитализации составили $23,0 \pm 1,9$ суток у пациентов в крайне тяжелом состоянии и $14,2 \pm 1,2$ суток у пациентов в тяжелом состоянии.

Заключение

При лечении тяжелых пациентов с COVID-19 необходимо тщательно оценивать клиническую картину течения заболевания, которая может опережать изменение лабораторных показателей. Стоит рассматривать каждого пациента с коронавирусной инфекцией COVID-19 и пневмонией как возможного кандидата на введение тоцилизумаба, поэтому с первого дня нахождения в стационаре необходимо исключать противопоказания для введения препарата, обследовать на вирусные гепатиты и вести динамический лабораторный контроль.

Крайне важно своевременное упреждающее введение препарата во время нарастания «циткинового шторма». Период оптимального назначения тоцилизумаба начинается с 8–9-го дня от начала заболевания до перевода пациента на ИВЛ.

Введение тоцилизумаба приводит к регрессу общеинфекционной симптоматики, субъективных и объективных проявлений дыхательной недостаточности, а также уменьшению длительности госпитализации.

Литература

1. Пшеничная, Н.Ю. COVID-19 – Новая глобальная угроза человечеству / Н.Ю. Пшеничная [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы – 2020. – №1. – С. 6–13
2. Zhao Y., Zhao Z., Wang Y., Zhou Y., Ma Y., Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor

of Wuhan 2019-n-Cov. bioRxiv. 2020 Jan 28. Available from: <http://doi.org/10.1101/2020.01.26.919985>

3. Amdahl M. Covid-19: Debunking the Hemoglobin Story Available from: <https://medium.com/@amdahl/covid-19-debunking-the-hemoglobin-story-ce27773d1096>

4. Liu W., Li H. COVID-19: Attacks the 1-beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Heme Metabolism. Available from: <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v8>

5. Xiao F., Tang M., Zheng X. et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2 Gastroenterology. 2020. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>

6. Hua S., Ming Y., Cheng W. et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney International*. 2020 Available from: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>

7. Xie Z., Lin Y., Chen Y. Analysis of clinical characteristics of severe and critically ill influenza A (H1N1). *J. Biomed. Sc.* 2019;(26)84

8. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020)». – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. – 165 с.

9. Wichmann D., Sperhake J., Litgehetmann M. et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Annals.org.* published. 2020;(0):5 Available from: <https://doi.org/10.7326/M20-2003>

10. Varga S., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet* Published online. 2020 Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)

11. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. *Autoimmunity reviews* article in press. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102538>

12. Цинзерлинг В. А. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / В.А. Цинзерлинг [и др.] // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 2, № 2. – С. 5–11.

13. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020)». – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. – 157 с.

14. Lui T., Zhang J., Yang Y., et al. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *medRxiv*. 2020. Available from: doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029769>

15. Wu C., Chen X., Cai Y., et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in wuhan, china. *JAMA. Intern Med.* 2020.

16. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID 19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, china. *Intensive Care Med.* 2020

17. Ni Y.N., Chen G., Sun J., Kiang B.M., Liang Z.A., Ni Y.N. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis Available from: ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-019-2395-8

References

1. Pshenichnaya N.YU. COVID-19 – Novaya global'naya ugroza chelovechestvu / N.YU. Pshenichnaya, E.I. Veselova, D.A. Semenova. S.S. Ivanova, A.S. Zhuravlev // Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy – 2020. – №1. – С. 6-13.

2. Zhao Y., Zhao Z., Wang Y., Zhou Y., Ma Y., Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-n-Cov. *bioRxiv*. 2020 Jan 28. Available from: <http://doi.org/10.1101/2020.01.26.919985>
3. Amdahl M. Covid-19: Debunking the Hemoglobin Story Available from: <https://medium.com/@amdahl/covid-19-debunking-the-hemoglobin-story-ce27773d1096>
4. Liu W., Li H. COVID-19: Attacks the 1-beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Heme Metabolism. Available from: <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v8>
5. Xiao F., Tang M., Zheng X. et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2 *Gastroenterology*. 2020. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>
6. Hua S., Ming Y., Cheng W. et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney International*. 2020 Available from: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>
7. Xie Z., Lin Y., Chen Y. Analysis of clinical characteristics of severe and critically ill influenza A (H1N1). *J. Biomed. Sc.* 2019;(26)84
8. Vremennye metodicheskie rekomendacii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versiya 7 (03.06.2020)» // Ministerstvo zdravoohraneniya rossijskoj Federacii. 2020. — 165 s.
9. Wichmann D., Sperhake J., Litgehetmann M. et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Annals org.* published. 2020;(0):5 Available from: <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
10. Varga S., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in CoVID-19. *The Lancet* Published online. 2020 Available from: [https://doi.org/10.106/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.106/S0140-6736(20)30937-5)
11. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. *Autoimmunity reviews* article in press. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102538>
12. Cinzerling V. A. Voprosy patomorfogeneza novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19) / V.A. Cinzerling, M.A. Vashukova, M.V. Vasil'eva, A.N. Isakov i dr. // *ZHurnal infektologii*. — 2020. — Т.2. — S.5-11
13. Vremennye metodicheskie rekomendacii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versiya 6 (28.04.2020)» // Ministerstvo zdravoohraneniya rossijskoj Federacii. 2020. — 157 s.
14. Lui T., Zhang J., Yang Y., et al. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *medRxiv*. 2020. Available from: doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029769>
15. Wu C., Chen X., Cai Y., et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in wuhan, china. *JAMA. Intern Med.* 2020.
16. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID 19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, china. *Intensive Care Med.* 2020
17. Ni Y.N., Chen G., Sun J., Kiang B.M., Liang Z.A., Ni Y.N. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis Available from: [cforun.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-019-2395-8](https://doi.org/10.1186/s13054-019-2395-8)

Авторский коллектив:

Гусев Денис Александрович — заведующий кафедрой инфекционных болезней и микробиологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)409-79-00, e-mail: gusevden-70@mail.ru

Вашукова Мария Александровна — заместитель главного врача по медицинской части Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: 8(812)409-79-00, e-mail: mavashukova@yahoo.com

Федуняк Иван Павлович — заместитель главного врача по медицинской части Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; доцент кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н., тел.: 8(812)409-79-00, e-mail: gib30f@mail.ru

Мусатов Владимир Борисович — заместитель главного врача по медицинской части Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, к.м.н.; тел.: 8(812)409-79-00, к.м.н., e-mail: doctormusatov@gmail.com

Капачына Владимир Александрович — заведующий 6-м инфекционным отделением Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)409-79-00, e-mail: ingashi@mail.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО ПРОСТАЦИКЛИНА У БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2 (ПРОСПЕКТИВНОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

К.В. Жданов¹, К.В. Козлов¹, К.В. Касьяненко¹, С.М. Захаренко¹, В.С. Сукачев¹, Н.И. Львов¹, О.В. Мальцев¹, Д.В. Лавренчук¹, И.И. Лапиков², В.В. Шарабханов¹, Р.М. Мухтаров¹, М.А. Булыгин¹, В.Г. Потапенко³, Е.А. Маликова¹, М.Н. Непомнящих¹, Б.Б. Мурсалов¹, А.Р. Шералиев⁴, М.Ю. Первакова⁵, С.В. Лапин⁵

¹ Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² Фонд содействия развитию безопасных информационных технологий, Москва, Россия

³ Городская клиническая больница № 31, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Clinical efficacy and safety of nebulized prostacyclin in patients with SARS-CoV-2 (prospective comparative study)

K.V. Zhdanov,¹ K.V. Kozlov¹, K.V. Kas'janenko¹, S.M. Zakharenko¹, V.S. Sukachev¹, N.I. L'vov¹, O.V. Mal'tsev¹, D.V. Lavrenchuk¹, I.I. Lapikov², V.V. Sharabhanov¹, R.M. Mukhtarov¹, M.A. Bulygin¹, V.G. Potapenko³, E.A. Malikova¹, M.N. Nepomnjashchikh¹, B.B. Mursalov¹, A.R. Sheraliev⁴, M.Yu. Pervakova⁵, S.V. Lapin⁵

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

² The Promotion of Safe Information Technologies Development Foundation, Moscow, Russia

³ City Clinical hospital № 31, Saint-Petersburg, Russia

⁴ Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies named after academician A.M. Granov, Saint-Petersburg, Russia

⁵ First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: оценка клинической эффективности и безопасности ингаляционного простациклина у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2).

Материалы и методы: в исследование были включены 44 пациента мужского пола с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией среднетяжелого течения. Опытную группу составили 23 пациента, которым, помимо стандартной терапии, был назначен ингаляционный простациклин (PGI₂). Клиническая эффективность и простота была оценена по длительности и выраженности общинфекционных синдромов (интоксикации, лихорадки), длительности кашля, уровню насыщения крови кислородом, значениям параметров общеклинического анализа крови, показателю иммунологического статуса пациентов.

Результаты: получено статистически значимое снижение длительности лихорадки, продолжительности кашля, выраженности и длительности синдрома общей инфекционной интоксикации в опытной группе. Также отмечено, что у этих пациентов средние значения количества лимфоцитов, тромбоцитов достоверно увеличивались, а значение СОЭ снижалось. Средние значения провоспалительных цитокинов, хемокинов, а также C4-компонента комплемента были статистически значимо ниже, чем у больных COVID-19 в группе сравнения. Нежелательные реакции, связанные с инга-

Abstract

Aim. In this study we evaluated clinical effectiveness and safety of nebulized prostacyclin in patients with Novel Coronavirus Disease (SARS-CoV-2).

Materials and methods: We have included 44 male patients with moderate PCR confirmed SARS-CoV-2 infection in this study. Control group consisted of 23 patients treated with nebulized prostacyclin (PGI₂), besides standard therapy. We compared intensiveness and duration of infectious intoxication syndrome, duration of fever, cough as well as SpO₂ level, complete blood count and chemokine status values.

Results: Statistically significant difference in duration of fever, cough, intensiveness and duration of infectious intoxication syndrome were observed. Lymphocyte and platelet counts were significantly higher in control group. We have also noticed significantly lower level of proinflammatory mediators and C4-complement component in control group. Only 1 adverse effect associated with inhaled prostacyclin was reported.

Conclusion. Nebulized prostacyclin showed therapeutic efficacy and good safety profile in adults with moderate COVID-19.

ляционной терапией простацikliном, были отмечены в 1 наблюдении.

Заключение: показана терапевтическая эффективность и хороший профиль безопасности ингаляционного простацikliна у пациентов с COVID-19 средней степени тяжести.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, лечение, простацikliн.

Введение

Крупная вспышка пневмоний, вызванных коронавирусом, впервые была отмечена в начале XXI в. Тяжелый острый респираторный синдром, этиологическим фактором которого стал Betacoronavirus B (SARS-CoV), впервые диагностирован в 2002 г. В 2003 г. он распространился по всему миру, приводя к более чем к 8000 случаям заражения, с показателем летальности 10% [1, 2]. Вспышка ближневосточного респираторного синдрома (MERS), зарегистрированная на территории Аравийского полуострова в 2012 г., имела летальность в 35% [3,4]. В связи с массовой заболеваемостью, фенотипическими особенностями возбудителя и схожестью клинических проявлений с SARS-CoV заболевание, вызванное новым коронавирусом в Ухане в декабре 2019 г., было названо Международным комитетом по таксономии вирусов (ICTV) COVID-19 (инфекцией, вызванной SARS-CoV-2). Несмотря на явную угрозу, которую представляет семейство коронавирусов для человека, специфической терапии на сегодняшний день не разработано [5,6].

Перспективные стратегии борьбы с SARS-CoV-2 включают в себя воздействие на этиологический агент (использование противовирусных препаратов широкого спектра) и на звенья патогенеза, ведущие к прогрессированию тяжелого течения заболевания. Одним из основных механизмов, обуславливающих риск летального исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, является развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). В связи с этим большой интерес представляет применение с целью патогенетической терапии различных противовоспалительных препаратов, в том числе ингаляционных форм простацikliнов, которые способны не только подавлять явления цитокинового шторма, но и снижать агрегацию тромбоцитов, адгезию нейтрофилов к эндотелию и расслаблять мышечную оболочку микроциркуляторного русла, а значит, косвенно воздействовать и на другое критически значимое звено патогенеза — гиперкоагуляцию [7].

Выраженный вазодилатирующий эффект, помимо системного, оказывается на систему микроциркуляции в легочных венах и артериях, приводя к снижению постнагрузки как по малому, так и по большому кругу кровообращения. При этом наи-

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, therapy, prostacyclin.

более выраженный местный эффект достигается благодаря возможности использования ингаляционного пути введения простацikliнов, что в конечном итоге приводит к снижению легочного сосудистого сопротивления и артериального давления в легочной артерии, уменьшает фракцию патологического легочного шунта и улучшает микроциркуляцию и оксигенацию [8]. Более того, ряд научных исследований в этой области показал возможность простацikliна (PGI₂) связываться с трансмембранным spike-белком коронавируса, блокируя фузию [9]. Ингаляционные методы доставки лекарственных препаратов приобретают особую важность в условиях массового поступления пациентов, получающих лечение вне отделений интенсивной терапии и требующих превентивной, в том числе противовоспалительной, терапии. В России в настоящий момент синтетическим аналогом простацikliна (PGI₂), доступным для ингаляционного применения, является препарат илопрост, клиническому исследованию эффективности и безопасности применения которого и посвящено проводимое исследование.

Цель исследования — оценить клиническую эффективность и безопасность ингаляционного простацikliна у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2).

Материалы и методы

В исследование были включены 44 пациента мужского пола с новой коронавирусной инфекцией, поступивших на стационарное лечение в первые 72 ч от начала заболевания. Все пациенты были лицами молодого возраста (средний возраст составил 39±1,6 лет), без сопутствующих и фоновых заболеваний. Степень тяжести заболевания на момент госпитализации у пациентов из сравниваемых групп была сопоставимой и соответствовала среднетяжелому течению. Этиологическая верификация диагноза осуществлялась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Опытную группу составили 23 пациента, которым, помимо стандартной терапии (режим, диета, противовирусная, антикоагулянтная, симптоматическая терапия), был назначен ингаляционный простацikliн (PGI₂) в виде ингаляций через небулайзер в дозе 5 мкг на ингаляцию в течение 5 мин, 6 раз в сутки в течение 7 дней.

Контрольную группу составили 21 пациент, которые получали стандартную терапию.

Исследование проводилось в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, являлось открытым, проспективным и сравнительным, было одобрено независимым этическим комитетом при ВМедА (протокол № 235 от 06.04.2020 г.) и соответствовало требованиям надлежащей клинической практики.

Критериями назначения илопростом являлись:

- стойкое повышение температуры тела выше 38,0°C;
- наличие кашля, одышки (частота дыхательных движений ≥ 24 в минуту);
- изменения на КТ органов грудной клетки, соответствующие критерию КТ-2 и более;
- отсутствию выраженной десатурации на атмосферном воздухе ($SpO_2 \geq 93\%$).

Клиническая эффективность оценивалась по следующим критериям:

- длительность и выраженность синдрома общей инфекционной интоксикации (в баллах);
- длительность кашля;
- длительность лихорадки;
- уровень насыщения крови кислородом ($SpO_2\%$) в динамике;
- значения параметров общеклинического анализа крови (количество эритроцитов, уровень гемоглобина, абсолютное число лейкоцитов, лимфоцитов, количество тромбоцитов, СОЭ) в динамике;

– показатели иммунологического статуса пациентов (IL-1 β , IFN- γ , IL-10, IL-18, IL-6, IL-2, IL-8, С3-компонент комплемента, С4-компонент комплемента) на момент завершения ингаляционной терапии илопростом (день 7).

В качестве критериев безопасности регистрировались нежелательные явления (любые неблагоприятные с медицинской точки зрения события, возникшие после ингаляции илопроста), степень тяжести которых оценивалась по стандартизированной шкале СТСАЕ (версия 3.0 от 01.09.2015 г.) [10].

Длительность общеинфекционных синдромов, продолжительность кашля оценивались в днях, выраженность синдрома общей инфекционной интоксикации (СОИИ) – в баллах: невыраженные проявления (общая слабость, недомогание) – 1 балл, умеренно выраженные (потеря вкуса, обоняния в сочетании с ломотой в мышцах, суставах, потерей аппетита) – 2 балла, выраженные (головная боль, тошнота, нарушение сна) – 3 балла, резко выраженные (нарушение сознания, головокружение, рвота) – 4 балла. Уровень насыщения крови кислородом оценивался ежедневно в течение всего периода пребывания пациента в стационаре.

Общеклиническое исследование крови осуществлялось при поступлении пациентов на стационарное лечение, на 7-е и 14-е сутки госпитализации, иммунологическое исследование крови (цитокиновый статус и система комплемента) – на 7-е сутки госпитализации.

Анализ собранных данных выполнен с использованием статистических методов. Выбор t-критерия Стьюдента обоснован тем, что исследование проводилось в двух независимых группах со статистическими показателями, распределенными по нормальному закону. Уровнем статистической значимости теста выбрана вероятность ошибки первого рода, меньшая или равная 0,05 ($p \leq 0,05$). Обработка полученных результатов была проведена на персональном компьютере с использованием библиотеки SciPy из состава дистрибутива для научных исследований Anaconda 3.

Результаты и обсуждение

В ходе работы была проведена оценка особенностей клинического течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у больных, получавших ингаляционную форму простациклина (PGI₂), по сравнению с пациентами, которым проводилась стандартная терапия. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Длительности и выраженности клинических синдромов заболевания в зависимости от проведения ингаляционной терапии илопростом

Показатель	Ингаляция PGI ₂ «+» n = 23	Ингаляция PGI ₂ «-» n = 21
Длительность лихорадки (сут)	7,57±0,84*	12,16±1,81*
Длительность кашля (сут)	6,46±1,15*	11,00±1,84*
Выраженность СОИИ (баллы)	3,00±0,27*	3,80±0,24*
Длительность СОИИ (сут)	8,71±1,09*	11,84±0,80*
SpO ₂ в артериальной крови, %	96,00±0,63	97,00±0,33

* – $p < 0,05$.

Как следует из данных, приведенных в таблице 1, в опытной группе наблюдалось статистически значимое уменьшение длительности лихорадки (7,57±0,84 сут), продолжительности кашля (6,46±1,15 сут), выраженности и длительности

СОИИ ($3,00 \pm 0,27$ баллов, $8,71 \pm 1,09$ сут соответственно). Средние значения уровня насыщения артериальной крови кислородом за все время лечения пациентов из обеих групп достоверно не различались.

Статистический анализ значений параметров общеклинического анализа крови приведен в таблице 2.

Анализ влияния ингаляционного простациклина на динамику исследуемых параметров показал, что в опытной группе среднее значение количества лимфоцитов достоверно увеличивалось, начиная с 7-го дня пребывания в стационаре ($1,79 \pm 0,86 \times 10^9/\text{л}$), в то время как в группе сравнения статистически значимое нарастание лимфоцитов отмечалось только с 14-х суток ($4,18 \pm 1,1 \times 10^9/\text{л}$). При этом стоит отметить, что исходные значения лимфоцитов в крови у больных, получавших ингаляции PGI_2 , были достоверно ниже ($0,95 \pm 0,12 \times 10^9/\text{л}$). Тромбоциты периферической крови у пациентов, получавших ингаляции илопростом, были статистически значимо выше, чем в группе сравнения уже к 7-му дню госпитализации ($297,35 \pm 28,33 \times 10^9/\text{л}$) с последующей выраженной положительной динамикой к 14-м суткам пребывания в стационаре ($348,71 \pm 36,20 \times 10^9/\text{л}$). Кроме того, на 14-е сутки госпитализации среднее значение СОЭ как интегрального и неспецифического маркера системного воспаления у пациентов из опытной группы нормализовалось и было достоверно ниже, чем у пациентов группы сравнения ($13,11 \pm 2,20$ мм/ч).

Достоверные различия средних значений показателей эритроцитов и гемоглобина наблюдались между группами пациентов только на момент посту-

пления в клинику, и маловероятно, что они являлись проявлениями течения инфекционного процесса.

Анализ биохимических показателей крови, системы гемостаза у пациентов с COVID-19 в зависимости от ингаляционной терапии илопростом не выявил статистически значимых различий.

На следующем этапе была проведена оценка результатов иммунологического исследования крови. Цитокиновый профиль, а также С3 и С4 компоненты системы комплемента в обеих группах пациентов оценивались по завершении курса ингаляций простациклина на 7-е сутки госпитализации (табл. 3).

По результатам статистического анализа установлено, что у пациентов из опытной группы средние значения провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-18), хемокинов CXCL8 (IL-8), а также С4-компонента комплемента были статистически значимо ниже, чем у больных COVID-19 в группе сравнения.

При анализе нежелательных явлений в ходе ингаляционной применения простациклина на 2-е сутки было зарегистрировано 1 побочное явление (4,3%) в виде усиления общей слабости, кашля, появления тахикардии. В данном случае ингаляционная терапия была прекращена. Клинически значимых отклонений в лабораторных показателях зарегистрировано не было.

Аэрозольные формы простациклина являются мощными вазодилатирующими агентами, способными перераспределять легочное кровообращение в пользу вентилируемых сегментов легких, значительно улучшая оксигенацию [11]. Снижение адгезии лейкоцитов и дезагрегация тромбоцитов приводят к уменьшению обструкции

Таблица 2

Показатели общеклинического анализа крови у больных инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, в зависимости от проведения ингаляционной терапии илопростом в динамике

Показатель	0-й день		7-й день		14-й день	
	Ингаляция PGI_2 «+» n=23	Ингаляция PGI_2 «-» n=21	Ингаляция PGI_2 «+» n=23	Ингаляция PGI_2 «-» n=21	Ингаляция PGI_2 «+» n=23	Ингаляция PGI_2 «-» n=21
Эритроциты ($\times 10^{12}/\text{л}$)	$4,72 \pm 0,09$	$5,14 \pm 0,13^*$	$4,32 \pm 0,1$	$4,75 \pm 0,11$	$4,42 \pm 0,15$	$4,55 \pm 0,13$
Гемоглобин (г/л)	$136,23 \pm 2,25$	$147,24 \pm 3,26^*$	$125,51 \pm 3,13$	$139,61 \pm 3,34$	$126,34 \pm 4,12$	$127,96 \pm 4,4$
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	$5,09 \pm 0,39$	$4,51 \pm 0,28$	$5,85 \pm 0,53$	$5,24 \pm 0,35$	$8,79 \pm 1,34$	$5,49 \pm 0,52$
Лимфоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	$0,95 \pm 0,12$	$1,46 \pm 0,13^*$	$1,79 \pm 0,86^{**}$	$1,93 \pm 0,15$	$3,51 \pm 0,27^{**}$	$4,18 \pm 1,1^{**}$
Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	$191,92 \pm 15,82$	$173,43 \pm 9,39$	$297,3 \pm 28,3^{**}$	$236,93 \pm 20,8^*$	$348,71 \pm 36,2^{**}$	$249,8 \pm 27,9^*$
СОЭ (мм/ч)	$21,88 \pm 3,05$	$13,47 \pm 2,49$	$22,57 \pm 2,45$	$15,78 \pm 3,11$	$13,11 \pm 2,2^{**}$	$35,55 \pm 2,95$

* – $p < 0,05$ (при сравнении внутри контрольной точки); ** – $p < 0,05$ (при сравнении с днем 0).

Значения интерлейкинов и компонентов системы комплемента в сыворотке крови у больных инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, в зависимости от проведения ингаляционной терапии илопростом (7-е сутки пребывания в стационаре)

Показатель	Ингаляция PGI ₂ «+» n = 23	Ингаляция PGI ₂ «-» n = 21	Референсные величины
IL 1β (пг/мл)	0,68±0,31	4,88±0,85*	<5
IFN-γ (пг/мл)	1,95±0,12	1,76±0,32	<10
IL-10 (пг/мл)	10,32±2,13	7,07±1,18	<9,1
IL-18 (пг/мл)	372,05±49,1	453,98±37,14*	<650
IL-6 (пг/мл)	67,82±6,87	8,64±1,08	<7
IL-2 (пг/мл)	0,14±0,02	0,13±0,02	<5
IL-8 (пг/мл)	8,30±2,01	87,26±11,24*	<62
C3-компонент комплемента (г/л)	1,78±0,15	2,07±0,37	0,9-1,8
C4 компонент комплемента (г/л)	0,39±0,03	4,00±0,08*	0,1-0,4

* – p<0,05.

микроциркуляторного русла легких с последующим уменьшением воспалительного ответа, что критически важно у пациентов с COVID-19 [12]. Несмотря на минимальное воздействие на системное кровообращение при использовании ингаляционных форм простагландинов, они способны оказывать системное антитромботическое и противовоспалительное действие, улучшая органную оксигенацию. Простагландины не образуют токсичных метаболитов, и их использование связано с малым количеством побочных реакций [8, 13].

Сложность применения ингаляционных форм простагландина, обусловленная, как правило, недостатком должного количества необходимой для небулайзерной терапии медицинской техники, отсутствием у пациентов опыта и навыков использования препаратов для ингаляционного введения, что приводит к неудовлетворительному фармакокинетическому ответу, а также данных о лекарственном взаимодействии простагландинов, объясняет малое количество исследований, посвященных использованию ингаляционных форм рекомбинантных простагландинов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и ассоциированным с ней ОРДС (как в превентивных, так и в лечебных целях). Этот факт, безусловно, определяет необходимость получения дополнительных данных, свидетельствующих о его эффективном и безопасном применении.

В этой связи необходимо продолжить исследования аналогов простагландина с целью получения дополнительных данных, свидетельствующих о его эффективном и безопасном применении, включая более тяжелых больных, в том числе с признаками дыхательной недостаточности.

Результаты, приведенные в данном исследовании, дополняют имеющиеся сведения об эффек-

тах ингаляционного применения простагландинов. Под действием илопроста было отмечено снижение интенсивности субъективных проявлений инфекции, объективных показателей общесистемных синдромов, достоверное увеличение содержания тромбоцитов в периферической крови, нарастание лимфоцитов в динамике и снижение системной провоспалительной цитокиновой активности, а также системы комплемента. Все это, вероятнее всего, в конечном итоге не только оказывает противовоспалительный эффект, но и снижает агрегацию и интенсивность потребления тромбоцитов, за счет чего блокируются сразу два патологических звена, отвечающих за развитие критических для жизни осложнений – ОРДС и тромбоз мелких ветвей легочной артерии.

Основываясь на особенностях патогенеза COVID-19, когда сценарии танатогенеза реализуются через развитие ОРДС и/или тромбоза мелких ветвей легочных артерий, достижение контроля над локальной (в легких) и системной воспалительной реакциями, а также улучшение микроциркуляции в легочной ткани способно существенно снизить потерю жидкости через альвеоло-капиллярный барьер, уменьшая интерстициальный отек и снижая тем самым гипоксическую легочную вазоконстрикцию с формированием патологического шунтирования, лежащего в основе дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности у пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2.

Заключение

В представленном исследовании проведена оценка эффективности и безопасности ингаляционного простагландина у пациентов молодого возраста с COVID-19, дана характеристика основным лабораторным и иммунологическим показателям.

Полученные результаты свидетельствовали о терапевтической эффективности и безопасности ингаляционного применения илопроста, которая выражалась в статистически значимом снижении длительности и выраженности общеинфекционных синдромов, продолжительности кашля. Выявлено положительное влияние препарата на нормализацию показателей тромбоцитов, что, вероятно, связано со снижением их избыточной агрегации и последующим сохранением в циркуляции, а также на динамику неспецифических маркеров воспаления (снижение СОЭ, увеличение лимфоцитов). Более того, к концу курса ингаляционной терапии отмечено достоверно меньшее содержание провоспалительных цитокинов в крови у пациентов, получавших простациклин (IL 1 β , IL-8, IL-18), с одновременно более низким содержанием С4-компонента комплемента. При этом нежелательные реакции, связанные с ингаляционной терапией простациклином, были отмечены в 1 наблюдении.

Литература

- Cheng, V. C. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection / V.C. Cheng, S.K. Lau, P.C. Woo, K.Y. Yuen. — DOI:10.1128/CMR.00023-07. — Текст: электронный // *Clinical Microbiology Reviews*. — 2007. — №20(4). — С. 660–694. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2176051/> (дата обращения 24.06.2020).
- Lee, N. A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong / N. Lee, D. Hui, A. Wu [et. al.]. — DOI: 10.1056/NEJMoa030685. — Текст: электронный // *The New England Journal of Medicine*. — 2003. — №348. — С. 1986–1994. — URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa030685> / (дата обращения 24.06.2020).
- Zaki A.M. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia / A. M. Zaki, S. van Boheemen, T. M. Bestebroer [et. al.]. — DOI: 10.1056/NEJMoa1211721. — Текст: электронный // *The New England Journal of Medicine*. — 2012. — №367. — С. 1814–1820. — URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1211721> / (дата обращения 24.06.2020).
- de Groot, R.J. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group / R.J. de Groot, S.C. Baker, R.S. Baric [et. al.]. — DOI: 10.1128/JVI.01244-13. — Текст: электронный // *Journal of virology*. — 2013. — №87. — С. 7790–7792. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3700179/> (дата обращения 24.06.2020).
- Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et. al.]. — DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. — Текст: электронный // *The Lancet*. — 2020. — №395. — С. 497–506. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159299/> (дата обращения 24.06.2020).
- Зайцев, А.А. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации) / А.А. Зайцев [и др.]. — DOI: 10.26295/OS.2020.41.94.014. — Текст: электронный // *Лечащий врач*. — 2020. — № 6. — С. 74–79. — URL: <https://www.ivrach.ru/2020/06/15437595/> (дата обращения 24.06.2020).
- Jain, R. Pharmacological therapy for acute respiratory distress syndrome / R. Jain, A. DalNogare. — DOI: 10.4065/81.2.205. — Текст: электронный // *Mayo Clinic Proceedings*. — 2006. — №81(2). — С. 205–212. — URL: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(11\)61672-8/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(11)61672-8/fulltext) (дата обращения 24.06.2020).
- Siobal, M. Aerosolized prostacyclins / M. Siobal. — Текст: электронный // *Respiratory Care*. — 2004. — №49(6). — С. 640–652. — URL: <http://rc.rcjournal.com/content/49/6/640.short> (дата обращения 24.06.2020).
- Wu, C. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods / C. Wu, Y. Liu, Y. Yang [et. al.]. — DOI: 10.1016/j.apsb.2020.02.008. — Текст: электронный // *Acta Pharmaceutica Sinica*. — 2020. — №10(2). — С. 766–788. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102550/> (дата обращения 24.06.2020).
- Sibille, M. A safety grading scale to support dose escalation and define stopping rules for healthy subject first-entry-into-man studies / M. Sibille, A. Patat, H. Caplain [et. al.]. — DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03741.x. — Текст: электронный // *British journal of clinical pharmacology*. — 2010. — №70(5). — С. 736–748. — URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2997314/#_ffn_sectitle (дата обращения 24.06.2020).
- Hill, N.S. Inhaled therapies for pulmonary hypertension / N.S. Hill, I.R. Preston, K.E. Roberts. — DOI: 10.4187/respcare.03927. — Текст: электронный // *Respiratory Care*. — 2015. — №60(6). — С. 794–802. — URL: <http://rc.rcjournal.com/content/60/6/794.short> (дата обращения 24.06.2020).
- Wetzel, R.C. Aerosolized prostacyclin. In search of the ideal pulmonary vasodilator / R.C. Wetzel. — DOI: 10.1097/0000542-199506000-00001. — Текст: электронный // *Anesthesiology*. — 1995. — №82(6). — С. 1315–1317. — URL: <https://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1949625> (дата обращения 24.06.2020).
- Eichelbröner, O. Aerosolized prostacyclin and inhaled nitric oxide in septic shock / O. Eichelbröner, H. Reinelt, H. Wiedeck [et. al.]. — DOI: 10.1007/BF02044111. — Текст: электронный // *Intensive Care Medicine*. — 1996. — №22(9). — С. 880–887. — URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02044111> (дата обращения 24.06.2020).

References

- Cheng, V. C. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection / V.C. Cheng, S.K. Lau, P.C. Woo, K.Y. Yuen. — DOI:10.1128/CMR.00023-07. — Текст: электронный // *Clinical Microbiology Reviews*. — 2007. — №20(4). — С. 660–694. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2176051/> (дата обращения 24.06.2020).
- Lee, N. A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong / N. Lee, D. Hui, A. Wu [et. al.]. — DOI: 10.1056/NEJMoa030685. — Текст: электронный // *The New England Journal of Medicine*. — 2003. — №348. — С. 1986–1994. — URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa030685> / (дата обращения 24.06.2020).
- Zaki A.M. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia / A. M. Zaki, S. van Boheemen, T. M. Bestebroer [et. al.]. — DOI: 10.1056/NEJMoa1211721. — Текст: электронный // *The New England Journal of Medicine*. — 2012. — №367. — С. 1814–1820. — URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1211721> / (дата обращения 24.06.2020).
- de Groot, R.J. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study

Group / R.J. de Groot, S.C. Baker, R.S. Baric [et. al.]. — DOI: 10.1128/JVI.01244-13. — Текст: электронный // Journal of virology. — 2013. — №87. — С. 7790 — 7792. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3700179/> (дата обращения 24.06.2020).

5. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et. al.]. — DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. — Текст: электронный // The Lancet. — 2020. — №395. — С. 497 — 506. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159299/> (дата обращения 24.06.2020).

6. Zajcev, A.A. Prakticheskiy opyt vedeniya pacientov s novoj koronavirusnoj infekciej COVID-19 v stacionare (predvaritel'nye itogi i rekomendacii) / A.A. Zaycev, S.A. Chernov, E.V. Krjukov [i dr.]. — DOI:10.26295/OS.2020.41.94.014. — Текст: электронный // Lechashij vrach. — 2020. — №6. — С. 74 — 79. — URL: <https://www.ivrach.ru/2020/06/15437595/> (дата обращения 24.06.2020).

7. Jain, R. Pharmacological therapy for acute respiratory distress syndrome / R. Jain, A. DalNogare. — DOI: 10.4065/81.2.205. — Текст: электронный // Mayo Clinic Proceedings. — 2006. — №81(2). — С. 205 — 212. — URL: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(11\)61672-8/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(11)61672-8/fulltext) (дата обращения 24.06.2020).

8. Siobal, M. Aerosolized prostacyclins / M. Siobal. — Текст: электронный // Respiratory Care. — 2004. — №49(6). — С. 640 — 652. — URL: <http://rc.rcjournal.com/content/49/6/640.short> (дата обращения 24.06.2020).

9. Wu, C. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods / C.

Wu, Y. Liu, Y. Yang [et. al.]. — DOI: 10.1016/j.apsb.2020.02.008. — Текст: электронный // Acta Pharmaceutica Sinica. — 2020. — №10(2). — С. 766 — 788. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102550/> (дата обращения 24.06.2020).

10. Sibille, M. A safety grading scale to support dose escalation and define stopping rules for healthy subject first-entry-into-man studies / M. Sibille, A. Patat, H. Caplain [et. al.]. — DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03741.x. — Текст: электронный // British journal of clinical pharmacology. — 2010. — №70(5). — С. 736 — 748. — URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2997314/#_ffn_sectitle (дата обращения 24.06.2020).

11. Hill, N.S. Inhaled therapies for pulmonary hypertension / N.S. Hill, I.R. Preston, K.E. Roberts. — DOI: 10.4187/respcare.03927. — Текст: электронный // Respiratory Care. — 2015. — №60(6). — С. 794 — 802. — URL: <http://rc.rcjournal.com/content/60/6/794.short> (дата обращения 24.06.2020).

12. Wetzel, R.C. Aerosolized prostacyclin. In search of the ideal pulmonary vasodilator // R.C. Wetzel. — DOI: 10.1097/0000542-199506000-00001. — Текст: электронный // Anesthesiology. — 1995. — №82(6). — С. 1315 — 1317. — URL: <https://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1949625> (дата обращения 24.06.2020).

13. Eichelbrönnner, O. Aerosolized prostacyclin and inhaled nitric oxide in septic shock / O. Eichelbrönnner, H. Reinelt, H. Wiedeck [et. al.]. — DOI: 10.1007/BF02044111. — Текст: электронный // Intensive Care Medicine. — 1996. — №22(9). — С. 880 — 887. — URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02044111> (дата обращения 24.06.2020).

Авторский коллектив:

Жданов Константин Валерьевич — начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: +7-921-939-82-95, email: zhdanovkv@rambler.ru

Козлов Константин Вагимович — доцент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., доцент; тел.: +7-921-657-27-49, e-mail: kosttiak@mail.ru

Касьяненко Кристина Валерьевна — преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, тел.: +7-911-262-06-33, e-mail: dr.snegur@gmail.com

Захаренко Сергей Михайлович — заместитель начальника кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н., доцент; тел.: +7-911-225-77-34, e-mail: zsm1@mail.ru

Сукачев Виталий Сергеевич — преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-911-763-72-29, e-mail: dr.sukachev@gmail.com

Львов Николай Иванович — профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., доцент; тел.: +7-921-793-25-44, e-mail: 05011912@mail.ru

Мальцев Олег Вениаминович — старший преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-921-395-37-12, e-mail: olegdzein@mail.ru

Лавренчук Дмитрий Вагимович — преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-960-245-17-92, e-mail: lavr-d@mail.ru

Лапиков Игорь Игоревич — научный сотрудник лаборатории Фонда содействия развитию безопасных информационных технологий, к.тех.н., тел.: 8(499)271-71-85, e-mail: lapikov.i.i@yandex.ru

Шарабханов Валериан Валерьевич — адъюнкт кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, тел.: +7-909-018-18-86, e-mail: haes87@mail.ru

Мухатров Руслан Маратович — адъюнкт кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, тел.: +7-911-035-34-37, e-mail: kadetokk1@mail.ru

Бульгин Максим Алексеевич — адъюнкт кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, тел.: +7-921-182-78-22, e-mail: kotosupa@gmail.com

Потапенко Всеволод Геннадьевич — врач-гематолог отделения онкогематологии и химиотерапии Городской клинической больницы № 31, к.м.н.; тел.: +7-905-284-51-38, e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru

Маликова Елена Александровна — преподаватель кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, тел.: +7-960-242-75-33, e-mail: malikovalena5@bk.ru

Непомнящих Мария Николаевна — слушатель факультета подготовки врачей для сухопутных, ракетных и воздушно-десантных войск Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, тел.: +7-931-358-93-96, e-mail: nepmashnik@yandex.ru

Мурсалов Биал Бахтиярович — слушатель факультета подготовки и усовершенствования гражданских медицинских (фармацевтических) специалистов Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, тел.: +7-921-597-56-60, e-mail: mursalov_00@mail.ru

Шералиев Аслан Рахимджонович — врач-хирург группы трансплантационной хирургии хирургического отделения № 1, младший научный сотрудник Российского научного центра радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова; тел.: +7-950-026-80-74, e-mail: sherali.aslan@gmail.com

Первакова Маргарита Юрьевна — врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, тел.: 8(812)499-71-94, e-mail: marmaritalernen@gmail.com

Лапин Сергей Владимирович — заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ молекулярной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, тел.: 8(812)499-71-94, e-mail: svlapin@mail.ru

АНТИГЕННЫЕ СВОЙСТВА ИЗОЛЯТА КОРОНАВИРУСА SARS-CoV-2/HUMAN/RUS/NSK-FRCFTM-1/2020, ВЫДЕЛЕННОГО ОТ ПАЦИЕНТА В НОВОСИБИРСКЕ

А.А. Чепурнов, К.А. Шаршов, Е.И. Казачинская, Ю.В. Кононова, Е.А. Казачкова, О.П. Хрипко, К.С. Юрченко, А.Ю. Алексеев, М.И. Воевода, А.М. Шестопалов

Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Россия

Antigenic properties of SARS-CoV-2/human/RUS/Nsk-FRCFTM-1/2020 coronavirus isolate from a patient in Novosibirsk

A.A. Chepurnov, K.A. Sharshov, E.I. Kazachinskaya, Yu.V. Kononova, E.A. Kazachkova, O.P. Khripko, K.S. Yurchenko, A.Yu. Alekseev, M.I. Voevoda, A.M. Shestopalov
Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

Резюме

Цель: изоляция коронавируса SARS-CoV-2 из образцов носоглоточных мазков, положительных на наличие РНК SARS-CoV-2, получение инактивированного цельновирионного антигена и изучение его антигенных свойств.

Материалы и методы: изоляцию вируса проводили на культуре клеток Vero из вирусосодержащего образца клинического материала (мазок из носоглотки). Эффективность репликации вируса SARS-CoV-2 на культуре клеток оценивали по динамике появления цитопатического действия и наличию вирусной РНК при анализе культуральной жидкости методом обратной транскрипции – полимеразной цепной реакции. Очистку, концентрацию и инактивацию вирусного препарата проводили по стандартной методике. Степень чистоты очищенного препарата и профиль вирусных белков определяли методом электрофореза в 10% полиакриламидном геле с добавлением додецилсульфата натрия. Наличие и специфичность вирусных белков выявляли с помощью сывороток крови реконвалесцентов с диагнозом «COVID-19» методами иммуноферментного анализа и иммуноблоттинга.

Результаты: из вирусосодержащего клинического образца был выделен изолят SARS-CoV-2/human/RUS/Nsk-FRCFTM-1/2020 и получен очищенный, концентрированный, инактивированный цельновирионный антиген, содержащий три структурных белка – гликопротеин S (примерно 200 кДа), нуклеопротеин N (48 кДа) и матриксный M (20-25 кДа), выявляемые антителами сывороток крови реконвалесцентов с диагнозом COVID-19.

Заключение: показана возможность изоляции коронавируса SARS-CoV-2 на культуре клеток Vero. В очищенном вирусном препарате, инактивированном в лизирующем растворе, сохраняется антигенная специфичность трех структурных вирусных белков (S, N, и M), выявляемых антителами сывороток крови реконвалесцентов с диагнозом COVID-19. Инактивированный цельновирионный антиген изолята SARS-CoV-2/human/RUS/Nsk-FRCFTM-1/2020 может быть использован для изучения антигенных иммуномодулирующих свойств

Abstract

Objective: isolation of coronavirus SARS-CoV-2 from clinical sample of patient with COVID-19 in Novosibirsk; obtaining a purified and inactivated viral antigen and study of its antigenic properties. **Materials and methods:** virus isolation was carried out in Vero cell culture from nasopharyngeal swab positive on SARS-CoV-2 RNA. The efficiency of SARS-CoV-2 replication in cell culture was assessed on the appearance of cytopathic effect (CPE) and the presence of viral RNA in cultural medium with reverse transcription – polymerase chain reaction (RT-PCR). Purification, concentration and inactivation of the viral preparation were carried out according to standard methods. The purity of the purified preparation and the profile of viral proteins were determined by electrophoresis in 10% polyacrylamide gel (PAG) with the addition of sodium dodecyl sulfate (SDS). The presence and specificity of viral proteins were detected using COVID-19 convalescent's sera with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and immunoblotting. **Results:** SARS-CoV-2/human/RUS/Nsk-FRCFTM-1/2020 isolate was obtained after passage on Vero cells from a virus-containing clinical sample. A purified, concentrated, inactivated, whole-virion antigen was obtained. It contains three structural proteins: glycoprotein S (approximately 200 kDa), nucleoprotein N (48 kDa), and matrix protein M (20-25 kDa). All viral proteins were detected with serum antibodies of COVID-19 convalescents.

Conclusion: SARS-CoV-2 coronavirus can be isolated in Vero cell culture. The antigenic specificity of the three structural viral proteins (S, N, and M) is preserved in the purified inactivated viral preparation. The inactivated whole-virion antigen of SARS-CoV-2/human/RUS/Nsk-FRCFTM-1/2020 isolate can be used to study the antigenic immunomodulating properties of viral proteins, to obtain immune sera of laboratory animals, and also as a component of test systems for the detection of specific antibodies with ELISA and immunoblotting.

вирусных белков, получения иммунных сывороток лабораторных животных, а также в качестве компонента тест-систем для выявления специфических антител методом ИФА и иммуноблоттинга.

Ключевые слова: коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 типа (SARS-CoV-2), коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19), культура клеток Vero, вирусные белки.

Введение

Коронавирусы (*Coronaviridae*) — самое многочисленное семейство вирусов порядка *Nidovirales*. Семейство *Coronaviridae* включает в себя два подсемейства — *Letovirinae* и *Orthocoronavirinae*. В первом представлен единственный род Альфалетовирус (*Alphaletovirus*), в состав второго входят четыре рода — Альфакоронавирусы (*Alphacoronavirus*), Бетакоронавирусы (*Betacoronavirus*), Гаммакоронавирусы (*Gammacoronavirus*) и Дельтакоронавирусы (*Deltacoronavirus*) [1]. Вирионы коронавирусов имеют псевдосферическую форму диаметром 80–120 нм, содержат липидную оболочку, на которой в электронно-микроскопических фотографиях хорошо различимы пепломеры, состоящие из тримеров спайкового белка S. По форме эти образования напоминают корону, благодаря чему семейство получило свое название. Также в состав оболочки входят мембранный белок M и небольшое количество белка оболочки E [2]. Геном коронавирусов представлен (+)РНК размером 27–32 тыс. нуклеотидов, находящейся в составе вириона в комплексе с белком нуклеопротеином N. Вирусная РНК кодирует структурные (S, M, E, N), неструктурные (16 белков репликативно-транскрипционного комплекса) и регуляторные белки (5–10 в зависимости от вида коронавируса) [2, 3]. Коронавирусы распространены повсеместно и имеют широкий круг хозяев среди млекопитающих и птиц, вызывая у восприимчивых животных разнообразные по тяжести и клиническим проявлениям заболевания респираторного тракта, гастроэнтериты, гепатиты и поражения ЦНС [2]. У млекопитающих встречаются коронавирусы всех четырех родов, у птиц — только Гамма- и Дельтакоронавирусы [1].

Коронавирус SARS-CoV-2 (первоначальное название 2019-nCoV — 2019-novel coronavirus) был установлен в качестве этиологического агента вспышки пневмонии в декабре 2019 г. в г. Ухань (КНР). Вирус эффективно передавался от человека человеку (основное число репродукции R_0 1,4–6,5, среднее 2,2), что привело к развитию эпидемии [4]. Вызываемое им заболевание получило официальное название «новая коронавирусная инфекция 2019» (coronavirus disease 2019, COVID-19). Вследствие высокой контагиозности и эффективной передачи

Key words: severe acute respiratory syndrome type 2 coronavirus (SARS-CoV-2), coronavirus infection 2019 (COVID-19), Vero cell culture, viral proteins.

SARS-CoV-2 в человеческой популяции, а также неготовности многих стран к проведению противоэпидемических мероприятий произошла глобализация эпидемии, что дало основание ВОЗ официально объявить 11 марта 2020 г. начало пандемии COVID-19 [5]. Сложившаяся ситуация поставила вопрос о необходимости изучения нового вируса, его биологических и патогенных свойств, филогении, а также антигенных и иммуномодулирующих свойств вирусных белков. В этой связи для решения фундаментальных и прикладных задач необходимо получить актуальные изоляты коронавируса SARS-CoV-2.

Цель исследования — выделение изолята коронавируса SARS-CoV-2, циркулирующего в г. Новосибирске в период с апреля по июнь 2020 г., получение инактивированного и очищенного антигена и изучение его антигенных свойств при взаимодействии с сыворотками крови переболевших COVID-19.

Материалы и методы

Культуры клеток

В работе использовалась перевиваемая культура клеток Vero (почка африканской зеленой мартышки) из собственной коллекции Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины (ФИЦ ФТМ) СО РАН. Клетки культивировали на питательной среде Игла MEM с L-глутамином (Биолот, Россия) с добавлением 1% Antibiotic Antimycotic Solution (SIGMA Life Science, Израиль) и 10% эмбриональной сыворотки крупного рогатого скота (Carpicorn Scientific, ФРГ). Изоляцию вируса SARS-CoV-2 из образца мазка из носоглотки, позитивного на наличие вирусной РНК (аликвота транспортной среды, в которой находился зонд после взятия мазка) проводили по методике, описанной Park et al. [6]. Эффективность репликации вируса в культуре клеток оценивали по наличию цитопатического действия (ЦПД) и вирусной РНК методом ОТ-ПЦР. Выделение РНК проводили с использованием набора «РеалБест Экстракция 100» (АО Вектор-Бест, Россия) согласно инструкции производителя. Наличие РНК SARS-CoV-2 определяли с использованием набора «РеалБест РНК SARS-CoV-2» (АО Вектор-Бест, Россия) согласно инструкции производителя.

Для получения препаративных количеств изолята SARS-CoV-2 проводили заражение клеточного монослоя с использованием культуральных флаконов T75. После проявления тотального ЦПД материал собирали и низкоскоростным центрифугированием отделяли клетки от вирусосодержащей культуральной жидкости (ВКЖ). Клетки ресуспендировали в фосфатно-солевом буфере (ФСБ) и разрушали добавлением детергента IGEPAL® CA-630 (Merck KGaA, ФРГ) с последующим встряхиванием на вихревом смесителе и повторном низкоскоростном центрифугировании. Очистку и концентрирование вирусного препарата проводили по методике, описанной ранее [7]. Очищенный препарат вируса инактивировали (в соотношении 1:2) в лизирующем растворе (состав на объем 2 мл): 0,5 мл 1M Tris-HCl с pH 6,8; 10% раствор додецилсульфата натрия (SDS) – 0,8 мл; глицерин – 0,2 мл; меркаптоэтанол – 0,2 мл; 0,4% Bromphenol Blue Na-sulf – 0,1 мл. Степень чистоты очищенного препарата и профиль вирусных белков определяли методом электрофореза в 10% полиакриламидном геле (ПААГ) с добавлением SDS согласно методике, описанной Разумовым и др. [9]. Наличие и специфичность вирусных белков выявляли с помощью сывороток крови реконвалесцентов с диагнозом «COVID-19» методами иммуноферментного анализа (ИФА) и иммуноблоттинга. Постановку ИФА и иммуноблоттинга проводили по методикам, описанным ранее [9, 10]. Перед использованием сыворотки инактивировали прогреванием при 56° С в течение 30 мин.

Клинический материал

Для изоляции вируса был использован позитивный на наличие вирусной РНК образец мазка

из носоглотки, полученный из лаборатории по диагностике COVID-19 при ФИЦ ФТМ СО РАН. Для определения наличия и специфичности вирусных белков использовали сыворотки крови реконвалесцентов с диагнозом «COVID-19» (пациенты 1 и 2, перенесли заболевание в апреле 2020 г.), донора с диагнозом «Внебольничная пневмония» (пациент 3, РНК SARS-CoV-2 не обнаружена, заболевание в марте 2020 г.), донора с диагнозом «Хронический гайморит в стадии обострения» (пациент 4, заболевание в апреле 2020 г.) и клинически здорового донора (пациент 5, сыворотка от 2017 г.). Разрешение на использование клинического материала было получено от Этического комитета ФИЦ ФТМ (протокол №17 от 17.06.2020г.).

Результаты и обсуждение

После заражения монослоя клеток Vero вирус-содержащим клиническим материалом на 4-е сутки наблюдалось характерное ЦПД (рис. 1), в соскобе монослоя и культуральной жидкости была обнаружена РНК SARS-CoV-2.

После проведения двух последовательных пассажей время появления ЦПД сократилось до 3 суток, что согласуется с результатами, полученными ранее Park et al. [6]. Выделенный изолят получил название SARS-CoV-2/human/RUS/Nsk-FRCFTM-1/2020. В настоящее время проводится определение нуклеотидной последовательности участков вирусного генома.

На рисунке 2 представлен электрофорез инактивированного очищенного препарата изолята SARS-CoV-2/human/RUS/Nsk-FRCFTM-1/2020.

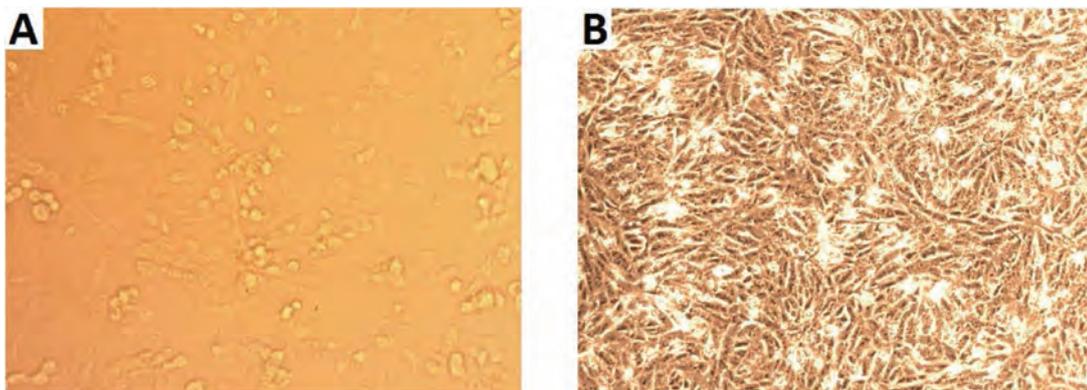


Рис. 1. Проявление ЦПД: А – изолят SARS-CoV-2/human/RUS/Nsk-FRCFTM-1/2020 на клетках Vero на 3-и сутки после заражения (3-й пассаж); В – контроль клеток Vero

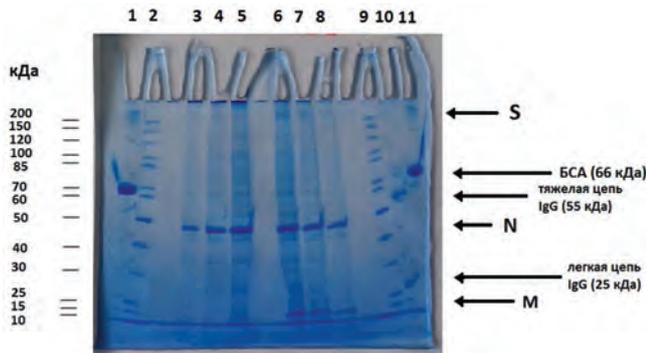


Рис. 2. Электрофореграмма инактивированного препарата изолята SARS-CoV-2/human/RUS/Nsk-FRCFTM-1/2020, очищенного из лизата инфицированных клеток Vero: 1, 11 — бычий сывороточный альбумин (БСА) с концентрацией 5 мг/мл и 10 мг/мл соответственно; 3, 4, 5 — вирусный препарат после прогревания (93 °С, 5 мин) 10, 20 и 40 мкл соответственно; 6, 7, 8 — вирусный препарат без прогревания, 40, 20 и 10 мкл соответственно; 2, 9 — белковые маркеры молекулярной массы (Thermo Scientific, США); 10 — очищенный препарат моноклональных антител 5Н6, специфичных к вирусу Западного Нила (дополнительный маркер 55 и 25 кДа на уровне тяжелой и легкой цепи IgG соответственно) [10]

Можно видеть, что в полученном препарате присутствуют три структурных белка — гликопротеин S (спайк) на уровне выше 200 кДа, нуклеопротеин N — 48 кДа и матриксный M — 20–25 кДа. Отсутствие белка M в прогретом образце согласуется с данными Sturman, впервые обнаружившим это явление на примере мышиноного коронавируса A59 [11]. Наши данные также подтверждают, что для визуализации матриксного белка не следует проводить прогревание вирусного препарата. Кроме того, в непрогретом вирусном препарате более четко виден бэнд белка S на уровне чуть выше 200 кДа. Мажорными вирусными белками на электрофореграмме проявляются белки N и M, что также согласуется с литературными данными как для коронавирусов животных [12], так и для коронавируса SARS-CoV, возбудителя тяжелого острого респираторного синдрома [13]. Профиль вирусных белков полученного нами препарата совпадает по молекулярной массе с данными Gao et al. для нового коронавируса SARS-CoV-2 — 200 кДа для белка S, 50 кДа для нуклеопротеина N и 20 кДа для мембранного белка M [14].

Методом иммуноблоттинга с сыворотками крови реконвалесцентов по COVID-19 и доноров с другими диагнозами определяли наличие и специфичность белков SARS-CoV-2 (рис. 3).

Антителами сыворотки крови пациента 1 (реконвалесцент по COVID-19) в иммуноблоттинге при отсутствии взаимодействия с белками лизата неинфицированных клеток Vero четко выявляются вирусные белки — на уровне 100 кДа (воз-

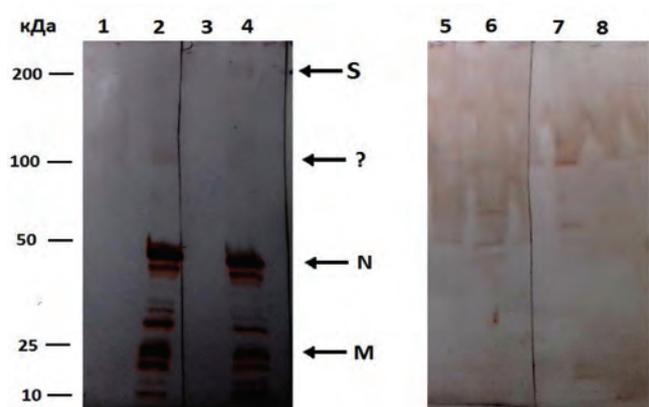


Рис. 3. Иммуноблоттинг белков изолята SARS-CoV-2/human/RUS/Nsk-FRCFTM-1/2020 с антителами сывороток крови: 1, 3, 5, 7 — лизат клеток Vero; 2, 4, 6, 8 — очищенный инактивированный вирусный препарат; 1, 2 — обработаны сывороткой крови пациента 1 в разведении 1/500; 3, 4 — обработаны сывороткой крови пациента 2 в разведении 1/500; 5, 6 — обработаны сывороткой крови пациента 4 в разведении 1/500; 7, 8 — обработаны сывороткой крови пациента 3 в разведении 1/500

можно, часть белка S), нуклеопротеин N (48 кДа) и матриксный M (20-25 кДа). В сыворотке крови пациента 2 (реконвалесцент по COVID-19), кроме того, присутствуют и антитела, специфичные к белку S и выявляющие его на уровне чуть выше 200 кДа. Наличие других бэндов (между белками N и M), выявляемых антителами в вирусном препарате, можно объяснить наличием в препарате неструктурных белков и/или неполных структурных белков (например, С-конечного домена белка S на уровне 12,5 кДа), подвергшихся воздействию клеточных протеаз, как показано Kuo et al. [15]. Выявление антител к нуклеопротеину у реконвалесцентов по COVID-19 согласуется с ранними данными Liu et al. — антитела, генерируемые против этого высоко иммуногенного и обильно экспрессируемого во время инфекции белка, особенно часто выявлялись у пациентов, инфицированных SARS-CoV во время вспышки 2003 г. [16].

Сыворотка крови пациента 3, перенесшего в марте 2020 г. внебольничную пневмонию, слабо взаимодействует с вирусными белками — на уровне 100 и 70 кДа (возможно, это части гликопротеина S), а также с бэндами на уровне между 20 и 10 кДа, при этом в лизате неинфицированных клеток таких белков не наблюдается. Сыворотка крови пациента 4 с вирусными белками не взаимодействует.

Методом ИФА была подтверждена специфичность взаимодействия очищенного антигена изолята SARS-CoV-2/human/RUS/Nsk-FRCFTM-1/2020 с антителами сывороток крови реконвалесцентов по COVID-19 (рис. 4).

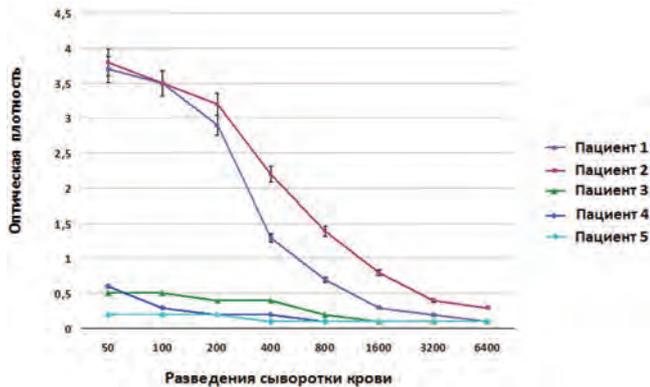


Рис. 4. Титрование сывороток крови на очищенном антигене SARS-CoV-2/human/RUS/Nsk-FRCFTM-1/2020

Как следует из рисунка 4, при использовании антигена в разведении 1/200 титры сывороток крови соответствуют разведениям 1/3200 для Пациента 1 и более 1/6400 для Пациента 2. Сыворотки Пациентов 3 и 4 показали примерно одинаковые результаты взаимодействия с антигеном, начиная с разведения 1/50 (оптическая плотность 0,6–0,5), что может быть обусловлено либо низким титром антител, специфичных к SARS-CoV-2, либо неспецифической перекрестной активностью с белками клеток Vero. Дополнительный контроль (сыворотка клинически здорового донора от 2017 г., пациент 5) был отрицательным в ИФА как в реакции с вирусным антигеном, так и с лизатом клеток Vero.

Коронавирусы, патогенные для человека, относятся к родам Альфакоронавирусов (HCoV-229E, HCoV-NL63) и Бетакоронавирусов (HCoV-OC43, HCoV-NKU-1, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2). С момента изоляции первого коронавируса HCoV-229E в 1967 г. и до 2002 г. считалось, что в человеческой популяции циркулируют четыре коронавируса – HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 и HCoV-NKU-1, ассоциированные с сезонными заболеваниями респираторного тракта. Как правило, вызываемые ими заболевания протекают в легкой или среднетяжелой форме и не представляют серьезной эпидемиологической угрозы [17].

После появления высокопатогенных для человека коронавирусов SARS-CoV (возбудитель тяжелого острого респираторного синдрома, severe acute respiratory syndrome, SARS) в 2002 г. и MERS-CoV (возбудитель ближневосточного респираторного синдрома, Middle East respiratory syndrome, MERS) в 2012 г. встал вопрос о необходимости детального изучения новых коронавирусов. За это время были получены данные об их происхождении, эволюции, экологии, патогенных свойствах, а также о патогенезе, эпидемиологии и методах лечения вызываемых ими заболеваний [18]. Однако

появление нового коронавируса SARS-CoV-2 и его глобальное распространение, переросшее в пандемию, наглядно показало, что накопленные знания о природе патогенных для человека коронавирусов являются на сегодняшний день недостаточными.

По данным филогенетического анализа, коронавирус SARS-CoV-2 наиболее близок (уровень гомологии 79,5%) своему предшественнику SARS-CoV, что позволило классифицировать их в подрод *Sarbecovirus* рода Бетакоронавирусов [1]. В этой связи естественно предполагать, что некоторые характеристики вирусных белков, в частности, антигенные свойства, будут схожими. Как было сказано выше, наблюдаемый профиль вирусных белков изолята SARS-CoV-2/human/RUS/Nsk-FRCFTM-1/2020 демонстрирует сходство с электрофореграммой вакцинного штамма CN2 коронавируса SARS-CoV-2, описанного Gao et al. [14]. Белок S является основным антигеном коронавирусов [2] и отвечает за взаимодействие вируса с клетками посредством клеточных рецепторов. Белок S коронавируса SARS-CoV-2, как и его предшественника SARS-CoV, использует в качестве рецептора ангиотензин превращающий фермент 2 ACE2 (Angiotensin-converting Enzyme 2). С изменением антигенных свойств S белка связано преодоление межвидового барьера при попадании вируса в человеческую популяцию от животных [19]. В препарате изолята SARS-CoV-2/human/RUS/Nsk-FRCFTM-1/2020 белок S имеет молекулярную массу немного больше 200 кДа. Белок N нашего изолята и штамма CN2 имеют почти одинаковую молекулярную массу (см. рис. 2). Разница в молекулярной массе вирусных белков S и M изолята SARS-CoV-2/human/RUS/Nsk-FRCFTM-1/2020 и вакцинного штамма CN2 может быть обусловлена мутациями в генах соответствующих белков, накопившихся вследствие локальной микроэволюции вируса, как было ранее показано на примере вируса Эбола [8]. Белок оболочки E коронавирусов является минорным по соотношению с другими структурными белками, имеет небольшую молекулярную массу (8,4–12 кДа) [2] и не визуализируется на электрофореграммах вирусных препаратов SARS-CoV и SARS-CoV-2 [14, 20].

Как было показано ранее Qiu et al., белки шипа (спайка) S и нуклеокапсида N коронавируса SARS-CoV являются наиболее иммуногенными из структурных вирусных белков и именно к ним формируется гуморальный иммунный ответ [21]. Схожие результаты были получены To et al. при анализе сывороток крови пациентов с диагнозом COVID-19 [22], что также согласуется с нашими результатами (см. рис. 3). По данным Qu et al., наличие антител к белку S может коррелировать с тяжестью заболевания – антитела к этому белку

в высоких титрах выявлялись у пациентов с более тяжелым течением [23]. Сыворотка пациента 2, госпитализированного по поводу левосторонней пневмонии средней степени тяжести, реагировала с белком S в иммуноблоттинге, в отличие от сыворотки пациента 1, коронавирусная инфекция у которого протекала по типу фарингита. Возможно, что антитела к белку S в низких титрах также присутствуют в сыворотке этого пациента.

Структурный белок M коронавируса SARS-CoV также вызывает выработку специфических антител у заболевших, что было показано Guan et al. при анализе сывороток крови пациентов с SARS методом иммуноблоттинга при использовании как инактивированного вирусного препарата, так и рекомбинантного белка M, полученного в эукариотической системе экспрессии [20]. Вполне возможно, что антитела к этому белку вырабатываются и у пациентов с COVID-19. Наши результаты показывают, что сыворотки крови реконвалесцентов по COVID-19 содержат антитела, реагирующие с белком M (20–25 кДа), выявляемые в иммуноблоттинге (см. рис. 3). Согласно данным Guan et al., антитела к белку E в сыворотках крови пациентов с SARS в иммуноблоттинге не обнаруживались при использовании в качестве антигена инактивированного вируса и рекомбинантного белка [20]. В используемых нами сыворотках крови людей, переболевших COVID-19, содержатся антитела к вирусным белкам с массой 10–15 кДа (см. рис. 4), что может соответствовать белку E. Однако, учитывая данные литературы, необходимы дополнительные исследования как по составу белков вирусного препарата, так и по репертуару антител у переболевших COVID-19. В сыворотках крови реконвалесцентов по COVID-19 также присутствуют антитела к неструктурным или регуляторным белкам SARS-CoV-2 с молекулярной массой в диапазонах 10–25 кДа и 25–50 кДа (см. рис. 4). Qiu et al. было показано, что в сыворотках переболевших SARS присутствуют антитела к трем регуляторным белкам, выявляемым в иммуноблоттинге с использованием их рекомбинантных аналогов [21], что может быть аналогично и для переболевших COVID-19.

В настоящее время пока неизвестно, каким образом структурные белки коронавируса SARS-CoV-2 взаимодействуют с иммунной системой людей, перенесших заболевания, вызванные «сезонными» коронавирусами HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 и HCoV-NKU-1. При изучении перекрестного иммунитета у переболевших SARS Chan et al. было показано, что в части сывороток выявлялись антитела к антигенам коронавирусов HCoV-229E, HCoV-OC43 и HCoV-NL63 методом непрямой иммунофлуоресценции. Было обнаружено, что титры антител к этим вирусам менялись во

времени с течением заболевания. При этом у лиц, перенесших заболевания, вызванные HCoV-229E и HCoV-OC43, антитела, специфичные к антигенам SARS-CoV, обнаружены не были [24]. Остается неизвестным, будут ли такие антитела обладать нейтрализующими свойствами при повторном инфицировании «сезонными» коронавирусами или будут способствовать усилению инфекции.

Заключение

Показана возможность изоляции на культуре клеток Vero коронавируса SARS-CoV-2, циркулирующего в настоящее время в человеческой популяции. В очищенном инактивированном вирусном препарате изолята SARS-CoV-2/human/RUS/Nsk-FRCFTM-1/2020 сохраняется антигенная специфичность трех структурных вирусных белков (S, N и M), выявляемых антителами сывороток крови реконвалесцентов с диагнозом COVID-19. Инактивированный цельновиральный антиген изолята SARS-CoV-2/human/RUS/Nsk-FRCFTM-1/2020 может быть использован для изучения антигенных и иммуномодулирующих свойств вирусных белков, получения иммунных сывороток лабораторных животных, а также в качестве компонента тест-систем для выявления специфичных антител методом ИФА и иммуноблоттинга. Необходимо дальнейшее изучение актуальных изолятов коронавируса SARS-CoV-2, циркулирующего в Российской Федерации.

Литература

1. Virus Taxonomy: 2019 Release. EC 51, Berlin, Germany, July 2019. [Электронный ресурс]. URL: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> (дата обращения 10.06.2020).
2. Masters, P.S. The molecular biology of coronaviruses / P.S. Masters // Adv. Virus. Res. — 2006. — Vol. 66. — P. 193-292. — doi: 10.1016/S0065-3527(06)66005-3.
3. Accessory proteins of SARS-CoV and other coronaviruses / D.X. Liu, T.S. Fung, K.K. Chong, et al. // Antiviral Res. — 2014. — Vol. 109. — P. 97-109. — doi: 10.1016/j.antiviral.2014.06.013.
4. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak — an update on the status / Y.R. Guo, Q.D. Cao, Z.S. Hong, et al. // Mil. Med. Res. — 2020. — Vol. 7. — N. 1. — P. 11. — doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.
5. Вступительное слово Генерального директора ВОЗ на брифинге по COVID-19 для постоянных представителей — 12 марта 2020 г. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-mission-briefing-on-covid-19---12-march-2020> (дата обращения 19.06.2020).
6. Virus Isolation from the First Patient with SARS-CoV-2 in Korea / W.B. Park, N.J. Kwon, S.J. Choi, et al. // J. Korean Med. Sci. — 2020 — Vol. 35. — N. 7. — e84. — doi: 10.3346/jkms.2020.35.e84.
7. Получение очищенного вируса Эбола / А.А. Чепурнов [и др.] // Вопросы вирусологии. — 1994. — Т. 39, № 6. — С. 254–257.
8. Разумов, И.А. Антигенные отличия дикого и адаптированного к морским свинкам штаммов вируса Эбола /

И.А. Разумов, Е.И. Казачинская, А.А. Чепурнов // Вопросы вирусологии. — 2010. — Т. 55. — № 6. — С. 35-38.

9. Взаимодействие фрагментов оболочечного белка вируса Зика с антителами сывороток людей, переболевших флавивирусными инфекциями / Д.В. Шаньшин [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2020. — Т. 10, № 1. — С. 73–82. — doi: 10.15789/2220-7619-AIO-805.

10. Казачинская, Е.И. Штамм гибридных клеток животного *Mus musculus* L. 5Н6 — продуцент моноклональных антител для выявления гликопротеина Е вируса Западного Нила; моноклональные антитела 5Н6, продуцируемые указанным штаммом гибридных клеток и иммуноферментный набор для выявления гликопротеина вируса Западного Нила с использованием указанных моноклональных антител / Е.И. Казачинская, И.А. Разумов, В.Б. Локтев // Патент на изобретение RU 2595429 C1, 27.08.2016. Заявка № 2015115059/10 от 21.04.2015.

11. Sturman L.S. I. Structural Proteins: Effects of Preparative Conditions on the Migration of Protein in Polyacrylamide Gels. / L.S. Sturman. // J. Virol. — 1977. — Vol. 77. — N. 2. — P. 637-649. — doi: 10.1016/0042-6822(77)90488-3.

12. Dea S. Identification and Location of the Structural Glycoproteins of a Tissue Culture-Adapted Turkey Enteric Coronavirus. / S. Dea, S. Garzon, P. Tijssen // Arch Virol. — 1989. — Vol. 106. — N. 3-4. — P. 221-237. doi: 10.1007/BF01313955.

13. A complete sequence and comparative analysis of a SARS-associated virus (Isolate BJ01) / E.D. Qin, Q.Y. Zhu, M. Yu, et al. // Chin. Sci. Bull. — 2003. — N. 48. — P. 941-948. doi: 10.1007/BF03184203.

14. Rapid Development of an Inactivated Vaccine Candidate for SARS-CoV-19 / Q. Gao, L. Bao, M. Haiyan, et al. // Science. — 2020. — eabc1932. — doi: 10.1126/science.abc1932

15. Kuo L. Analyses of Coronavirus Assembly Interactions With Interspecies Membrane and Nucleocapsid Protein Chimeras. / L. Kuo, K.R. Hurst-Hess, C.A. Koetzner, et al. // J. Virol. — 2016. — Vol. 90. — N. 9. — P. 4357-4368. — doi: 10.1128/JVI.03212-15.

16. Liu X. Profile of Antibodies to the Nucleocapsid Protein of the Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-associated Coronavirus in Probable SARS Patients. / X. Liu, Y. Shi, P. Li, et al. // Clin. Diagn. Lab. Immunol. — 2004. — Vol. 11. — N. 1. — P. 227-228. — doi: 10.1128/cdli.11.1.227-228.2004.

17. van der Hoek L. Human coronaviruses: what do they cause? / L. van der Hoek // Antivir. Ther. — 2007. — Vol. 12. — N. 4. — Pt. B. — P. 651-658.

18. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses / E. de Wit, N. van Doremalen, D. Falzarano, et al. // Nat. Rev. Microbiol. — 2016. — Vol. 14. — N. 8. P. 523-534. — doi: 10.1038/nrmicro.2016.81.

19. 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. — N. 2. — P. 271-280. — e8. — doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.

20. Use of viral lysate antigen combined with recombinant protein in Western immunoblot assay as confirmatory test for serodiagnosis of severe acute respiratory syndrome / M. Guan, H.Y. Chen, P.H. Tan, et al. // Clin. Diagn. Lab. Immunol. — 2004 — Vol. 11. — N. 6. P. 1148–1153. — doi: 10.1128/CDLI.11.6.1148-1153.2004.

21. Antibody responses to individual proteins of SARS coronavirus and their neutralization activities / M. Qiu, Y. Shi, Z. Guo, et al. // Microbes Infect./Institut Pasteur. — 2005. — Vol. 7. — N. (5-6). — P. 882-889. — doi: 10.1016/j.micinf.2005.02.006.

22. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses

during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study / K.K. To, O.T. Tsang, W.S. Leung, et al. // Lancet Infect. Dis. — 2020. — Vol. 20. — N. 5. — P. 565-574. — doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1.

23. Profile of IgG and IgM antibodies against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) / J. Qu, C. Wu, X. Li, et al. // Clin. Infect. Dis. — 2020. — ciae489. — doi: 10.1093/cid/ciae489.

24. Serological responses in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection and cross-reactivity with human coronaviruses 229E, OC43, and NL63. / K.H. Chan, V.C. Cheng, P.C. Woo, et al. // Clin. Diagn. Lab. Immunol. — 2005. Vol. 12. — N. 11. — P. 1317-1321. — doi: 10.1128/CDLI.12.11.1317-1321.2005.

References

1. Virus Taxonomy: 2019 Release. EC 51, Berlin, Germany, July 2019. International website [Internet]. Available from: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> (10.06.2020).

2. Masters, P.S. The molecular biology of coronaviruses / P.S. Masters // Adv. Virus. Res. — 2006. — Vol. 66. — P. 193-292. — doi: 10.1016/S0065-3527(06)66005-3.

3. Accessory proteins of SARS-CoV and other coronaviruses / D.X. Liu, T.S. Fung, K.K. Chong, et al. // Antiviral Res. — 2014. — Vol. 109. — P. 97-109. — doi: 10.1016/j.antiviral.2014.06.013.

4. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak — an update on the status / Y.R. Guo, Q.D. Cao, Z.S. Hong, et al. // Mil. Med. Res. — 2020. — Vol. 7. — N. 1. — P. 11. — doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.

5. WHO Director-General's opening remarks at the Mission briefing on COVID-19 — 12 March 2020. International website [Internet]. URL: <https://www.who.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-mission-briefing-on-covid-19---12-march-2020> (available 19.06.2020).

6. Virus Isolation from the First Patient with SARS-CoV-2 in Korea / W.B. Park, N.J. Kwon, S.J. Choi, et al. // J. Korean Med. Sci. — 2020 — Vol. 35. — N. 7. — e84. — doi: 10.3346/jkms.2020.35.e84.

7. Isolation of purified Ebola virus / A.A. Chepurinov, N.V. Merzlikin, E.I. Ryabchikova et al. // Vopr. Virusol. — 1994. — Vol. 39. — N. 6. — P. 254-257. [in Russian]

8. Razumov I.A. Antigenic differences in wild-type and guinea pig-adapted Ebola virus strains / I.A. Razumov, E.I. Kazachinskaja, A.A. Chepurinov // Vopr. Virusol. — 2010. — Vol. 55. — N. 6. — P. 35-38. [in Russian]

9. An interaction of Zika virus envelope fragments with serum antibodies derived from subjects after flavivirus infections / D.V. Shanshin, A.Yu. Bakulina, E.I. Kazachinskaja et al. // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet — 2020. — Vol. 10. — N. 1. — P. 73–82. — doi: 10.15789/2220-7619-AIO-805. [in Russian]

10. Kazachinskaja, E.I. Strain of hybrid animal cells *Mus musculus* L. 5H6 — producer of monoclonal antibodies for detecting glycoprotein E of West Nile virus, 5H6 monoclonal antibodies produced by said strain of hybrid cells, and immunoenzymometric kit for detecting glycoprotein E of West Nile virus using said monoclonal antibodies / E.I. Kazachinskaja, I.A. Razumov, V.B. Loktev // Patent RU 2595429 C1, 27.08.2016. Application № 2015115059/10 at 21.04.2015. [in Russian]

11. Sturman L.S. I. Structural Proteins: Effects of Preparative Conditions on the Migration of Protein in Polyacrylamide Gels. / L.S. Sturman. // J. Virol. — 1977. — Vol. 77. — N. 2. — P. 637-649. — doi: 10.1016/0042-6822(77)90488-3.

12. Dea S. Identification and Location of the Structural Glycoproteins of a Tissue Culture-Adapted Turkey Enteric Coro-

navirus. / S. Dea, S. Garzon, P. Tijssen // Arch Virol. — 1989. — Vol. 106. — N. 3-4. — P. 221-237. doi: 10.1007/BF01313955.

13. A complete sequence and comparative analysis of a SARS-associated virus (Isolate BJ01) / E.D. Qin, Q.Y. Zhu, M. Yu, et al. // Chin. Sci. Bull. — 2003. — N. 48. — P. 941-948. doi: 10.1007/BF03184203.

14. Rapid Development of an Inactivated Vaccine Candidate for SARS-CoV-19 / Q. Gao, L. Bao, M. Haiyan, et al. // Science. — 2020. — eabc1932. — doi: 10.1126/science.abc1932

15. Kuo L. Analyses of Coronavirus Assembly Interactions With Interspecies Membrane and Nucleocapsid Protein Chimeras. / L. Kuo, K.R. Hurst-Hess, C.A. Koetzner, et al. // J. Virol. — 2016. — Vol. 90. — N. 9. — P. 4357-4368. — doi: 10.1128/JVI.03212-15.

16. Liu X. Profile of Antibodies to the Nucleocapsid Protein of the Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-associated Coronavirus in Probable SARS Patients. / X. Liu, Y. Shi, P. Li, et al. // Clin. Diagn. Lab. Immunol. — 2004. — Vol. 11. — N. 1. — P. 227-228. — doi: 10.1128/cdli.11.1.227-228.2004.

17. van der Hoek L. Human coronaviruses: what do they cause? / L. van der Hoek // Antivir. Ther. — 2007. — Vol. 12. — N. 4. — Pt. B. — P. 651-658.

18. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses / E. de Wit, N. van Doremalen, D. Falzarano, et al. // Nat. Rev. Microbiol. — 2016. — Vol. 14. — N. 8. P. 523-534. — doi: 10.1038/nrmicro.2016.81.

19. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TM-PRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder, et al. // Cell. —

2020. — Vol. 181. — N. 2. — P. 271-280. — e8. — doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.

20. Use of viral lysate antigen combined with recombinant protein in Western immunoblot assay as confirmatory test for serodiagnosis of severe acute respiratory syndrome / M. Guan, H.Y. Chen, P.H. Tan, et al. // Clin. Diagn. Lab. Immunol. — 2004 — Vol. 11. — N. 6. P. 1148–1153. — doi: 10.1128/CDLI.11.6.1148-1153.2004.

21. Antibody responses to individual proteins of SARS coronavirus and their neutralization activities / M. Qiu, Y. Shi, Z. Guo, et al. // Microbes Infect./Institut Pasteur. — 2005. — Vol. 7. — N. (5-6). — P. 882-889. — doi: 10.1016/j.micinf.2005.02.006.

22. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study / K.K. To, O.T. Tsang, W.S. Leung, et al. // Lancet Infect. Dis. — 2020. — Vol. 20. — N. 5. — P. 565-574. — doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1.

23. Profile of IgG and IgM antibodies against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) / J. Qu, C. Wu, X. Li, et al. // Clin. Infect. Dis. — 2020. — ciae489. — doi: 10.1093/cid/ciae489.

24. Serological responses in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection and cross-reactivity with human coronaviruses 229E, OC43, and NL63. / K.H. Chan, V.C. Cheng, P.C. Woo, et al. // Clin. Diagn. Lab. Immunol. — 2005. Vol. 12. — N. 11. — P. 1317-1321. — doi: 10.1128/CDLI.12.11.1317-1321.2005.

Авторский коллектив:

Чепурнов Александр Алексеевич — ведущий научный сотрудник отдела экспериментального моделирования и патогенеза инфекционных заболеваний Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины Сибирского отделения РАН, д.б.н., профессор; тел.: 8(383)335-94-05, e-mail: alexa.chepurnov@gmail.com

Шаршов Кирилл Александрович — заведующий лабораторией моделирования и мониторинга инфекционных процессов Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины Сибирского отделения РАН, к.б.н.; тел.: 8(383)335-94-05, e-mail: sharshov@yandex.ru

Казачинская Елена Ивановна — ведущий научный сотрудник отдела экспериментального моделирования и патогенеза инфекционных заболеваний Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины Сибирского отделения РАН, д.б.н.; тел.: 8(383)335-94-05, e-mail: lena.kazachinskaia@mail.ru

Кононова Юлия Владимировна — старший научный сотрудник отдела экспериментального моделирования и патогенеза инфекционных заболеваний Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины Сибирского отделения РАН, к.б.н.; тел.: 8(383)335-94-05, e-mail: yuliakononova07@yandex.ru

Казачкова Евгения Александровна — младший научный сотрудник лаборатории моделирования и мониторинга инфекционных процессов Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины Сибирского отделения РАН; тел.: 8(383)335-94-05, e-mail: evgesha_c@mail.ru

Хрипко Ольга Павловна — старший научный сотрудник отдела экспериментального моделирования и патогенеза инфекционных заболеваний Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины Сибирского отделения РАН, к.б.н.; тел.: 8(383)335-94-05, e-mail: khripkoolga@gmail.com;

Юрченко Ксения Сергеевна — старший научный сотрудник лаборатории моделирования и мониторинга инфекционных процессов Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины Сибирского отделения РАН, к.б.н.; тел.: 8(383)335-94-05, e-mail: xenia7yurchenko@gmail.com;

Алексеев Александр Юрьевич — заведующий лабораторией разработки и испытания фармакологических средств Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины Сибирского отделения РАН, к.б.н.; тел.: 8(383)335-94-05; e-mail: al-alexok@ngs.ru

Воевода Михаил Иванович – Врио директора Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины Сибирского отделения РАН, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: 8(383)333-65-37, e-mail: director@centercem.ru

Шестопалов Александр Михайлович – заведующий отделом экспериментального моделирования и патогенеза инфекционных заболеваний Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины Сибирского отделения РАН, д.б.н., профессор; тел.: 8(383)335-94-05, e-mail: shestopalov2@mail.ru

ВОЗМОЖНА ЛИ ПЕРИНАТАЛЬНАЯ COVID-19: ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

М.А. Вашукова¹, В.А. Цинзерлинг^{1,2}, Н.Ю. Семенова^{1,2}, Н.А. Луговская¹, Т.А. Наркевич¹,
Ю.В. Суханова¹

¹Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Is perinatal COVID-19 possible: first results

M.A. Vashukova¹, V.A. Zinserling^{1,2}, N.Yu. Semenova^{1,2}, N.A. Lugovskaya¹, T.A. Narkevich¹, Yu. V. Sukhanova¹

¹Clinical Infectious diseases hospital named after S. P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

²National medical research center named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Среди проблем, связанных с новой коронавирусной инфекцией, важную роль играет возможность её течения у беременных женщин. До настоящего времени данные о перинатальной инфекции SARS-CoV-2 крайне малочисленны, а описаний структурных изменений в последе найти не удалось.

Материалы и методы. Проведен клиничко-морфологический анализ 6 наблюдений, в которых женщины с COVID-19 рожали в условиях инфекционного стационара. Во всех случаях плаценты были детально исследованы морфологически с использованием антител к нуклеопротеину и белку капсуга (S1 subunit spike protein) вируса SARS-CoV-2.

Результаты. Показано, что клиническое течение COVID-19 у беременных женщин может быть различным, 3 находились в отделении интенсивной терапии, в том числе 1 на инвазивной вентиляции легких. 4 ребенка родились в срок, 2 детей преждевременно (на 31–33-й неделе беременности). Состояние детей в 5 случаях оценивалось как удовлетворительное, лишь 1 ребенок в тяжелом состоянии был переведен в детскую больницу. Внутриутробное инфицирование с помощью ПЦР документировано в 1 наблюдении. При гистологическом исследовании послегов во всех наблюдениях, как в материнской, так и плодной частях, были выявлены изменения, характерные для РНК вирусной инфекции. При иммуногистохимическом исследовании были в умеренном количестве обнаружены оба исследованных антигена.

Выводы. Внутриутробное трансплацентарное инфицирование новым коронавирусом, безусловно, возможно. Его частота и клиническая значимость требуют дальнейшего комплексного изучения.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, перинатальная инфекция, поражение плаценты, иммуногистохимия.

Введение

Широкое распространение во всём мире инфекции, вызванной новым коронавирусом (COVID-19), приводит к заболеванию и значительного числа

Abstract

Among the problems associated with a new coronavirus infection, the possibility of its occurrence in pregnant women plays an important role. Until now, there is very little data on perinatal COVID-19, and there are no descriptions of structural changes in the afterbirth at all.

Material and methods. A clinical and morphological analysis of 6 cases in which women with verified COVID-19 gave birth in an infectious hospital was performed. In all cases, the placenta was examined in detail morphologically using antibodies to the nucleoprotein and spike (S1 subunit spike protein) SARS-CoV-2. COVID-19

Results. It is shown that the clinical course of COVID-19 in pregnant women may be different, three were in the intensive care unit, including one was shown to be on a ventilator. 4 children were born at term, 2 children prematurely (at 31–33 weeks of pregnancy). The condition of children in 5 cases was assessed as satisfactory, only one child in serious condition was transferred to a children's hospital. Intrauterine infection with the polymerase chain reaction documented in a single observation. When histological examination of the afterbirth in all observations, both in the maternal and fetal parts, changes characteristic of RNA viral infection was detected. Both of the studied antigens were found in moderate amounts in IHC.

Conclusions. Intrauterine transplacental infection with a new coronavirus is certainly possible. Its frequency and clinical significance require further comprehensive study.

Key words: new coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, perinatal infection, placenta lesion, immunohistochemistry.

беременных женщин, что, естественно, остро ставит вопрос о рисках развития внутриутробных поражений. В литературе имеются публикации, в которых утверждается, что такой риск практически

отсутствует [1]. Свои выводы авторы обосновывают отсутствием данных о заболеваниях новорожденных и отрицательных ПЦР-тестах, взятых у них из носоглотки. При этом высказывается мнение, что РНК-содержащие вирусы вообще не способны вызывать внутриутробные инфекции. В другом исследовании [2] теоретическая возможность внутриутробного инфицирования не исключается, учитывая наличие в плаценте рецепторов к ACE2 и очень скудные сведения, представленных только в сети Интернет [3]. При этом данных о результатах гистологического исследования последов не приводится вовсе. Следует отметить, что данным исследователям остались неизвестными целые серии отечественных работ [4, 5, 6], в которых такая возможность для гриппа, парагриппа и респираторно-синцитиальной инфекции была доказана с помощью вирусологических, серологических, гистологических, иммуногистохимических и электронно-микроскопических методов. Следует, однако, отметить, что в этих исследованиях было показано, что внутриутробное инфицирование респираторными вирусами зачастую не приводит к яркой клинической симптоматике. Краеугольным камнем в диагностике перинатальных инфекций, с нашей точки зрения, является целенаправленное исследование последов [4]. К сожалению, такие исследования в мировой практике не проводятся. Нельзя не заметить, что трансплацентарное инфицирование любым возбудителем, даже приводя к генерализованному поражению, может лишь факультативно обусловить положительную ПЦР в смыве из носоглотки. Сказанное послужило основанием для проведения клинкоморфологического анализа 6 случаев родоразрешения женщин, страдавших COVID-19.

Материалы и методы

Проанализированы медицинские карты стационарных больных и пересмотрены микроскопические препараты плацент и аутопсийного материала соответствующих наблюдений. Макро- и микроскопическое исследование последов осуществлялось в соответствии с разработками петербургской школы перинатологии [4]. Для иммуногистохимического исследования (ИГХ) использовались поликлональные кроличьи антитела к белку нуклеокапсида SARS-CoV-2 (GTX135361, GeneTex, США) и поликлональные кроличьи антитела к S1 субъединице spike протеина (белок шипика) SARS-CoV-2 (GTX135360, GeneTex, США) в рабочих разведениях 1:500. Визуализация продукта реакции проводилась с использованием полимерной системы UltraVision Quanto Detection System HRP (Thermo Scientific, США). Оптимальные условия проведения иммуногисто-химической реакции подбирали после процедуры окрашивания параллельных срезов с отрицательными и положительными контролями. Изучение гистологических препаратов проводилось с помощью микроскопа Nikon ECLIPSE Ni-U (Япония) с окуляром $\times 10$, при объективах $\times 20$, $\times 40$.

Результаты и обсуждение

Беременные женщины были в возрасте от 20 до 35 лет. Краткие анамнестические данные приведены в таблице 1. Состояние матерей существенно варьировало. Все женщины получали стандартную терапию, в наблюдениях 1, 2, 6 получали интенсивную терапию в ОРИТ, в том числе в наблюдении 1 проводилась ИВЛ.

Таблица 1

Общие сведения о беременных женщинах

№ наблюдения	Инициал, возраст	Какая беременность	Исходы предыдущих беременностей	Наличие фоновой патологии	Нахождение в ОРИТ, ИВЛ
1	М., 35	3	2010 – срочные роды 2017 – кесарево сечение,	Неизвестна	ОРИТ, ИВЛ
2	Ч., 38	5	2010 – роды, 2012, 2016 – медицинские аборт, 2018 – плановое кесарево сечение	Неизвестна	ОРИТ
3	Б., 28	3	2017 – ЭКО, смерть при преждевременных родах 2019 – роды	Хронический сальпинго-оофорит	Нет
4	А., 20	2	2017 – преждевременные роды	Неизвестна	Нет
5	С., 30	5	2013, 2015 – срочные роды, 2016 – самопроизвольный выкидыш, 2017 – медицинский аборт	Неизвестна	Нет
6	П., 35	3	2008 – выкидыш, 2010 – роды	Бронхиальная астма, ХВГ С	Нет

В большинстве наблюдений роды протекали без осложнений, и состояние новорожденных было высоко оценено по шкале Апгар (табл. 2). Исключение представил только недоношенный ребенок из наблюдения 1, который с диагнозом «Синдром дыхательных расстройств новорожденных» был переведен в детскую больницу, где после проведения ИВЛ его состояние удалось стабилизировать. В 2 наблюдениях констатировано наличие ранней гипогликемии. При ПЦР-исследовании положительный результат получен только во втором наблюдении.

Специальный интерес представили изменения последов, которые были выявлены во всех наблюдениях. В 2 случаях преждевременного рождения выявлены признаки незрелости плаценты, примерно соответствующие сроку гестации. Кроме того, во всех наблюдениях выявлены признаки РНК вирусной инфекции, заключавшиеся в появлении клеток с крупными светлыми ядрами несколько измененной формы, как в материнской, так и плодной частях плаценты и внеплацентарных оболочках (рис. 1). Кроме того, имелась возможность говорить о развитии субкомпенсированной хронической плацентарной недостаточности. Синцитиальные почки в ворсинах хориона были выражены незначительно. В качестве характерных изменений во всех наблюдениях отмечено набухание ядер эндотелиальных клеток.

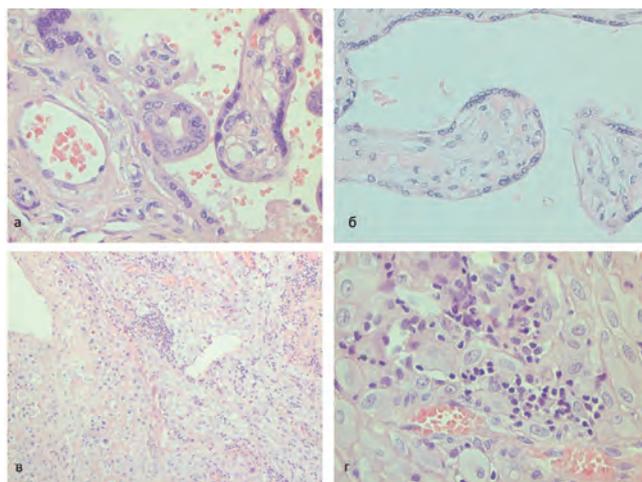


Рис. 1. Изменения в плацентах при COVID-19 у матерей. Окраска гематоксилином-эозином: А — незрелые терминальные ворсины плаценты наблюдении 1. Видно резкое увеличение в размерах светлых ядер синцитиотрофобласта и клеток Кащенко — Гофбауера, характерные для РНК-вирусных инфекций. Ув. $\times 400$; Б — зрелая терминальная ворсина в наблюдении 2. Видно значительное увеличение светлых ядер синцитиотрофобласта, характерное для РНК-вирусных инфекций. Ув. $\times 400$; В — внеплацентарная оболочка в наблюдении 1. Видна очаговая мононуклеарная инфильтрация и характерная для РНК-вирусных инфекций трансформация клеток децидуальной оболочки. Ув. $\times 100$; Г — аналогичные изменения. Видна смешанная инфильтрация и изменения ядер эндотелиальных клеток. Ув. $\times 400$

Таблица 2

Общие сведения о новорожденных

№ наблюдения	Срок родов	Баллы по шкале Апгар	ПЦР на SARS-CoV2	Диагноз
1	31 неделя	1/2/2	Отрицательный	Синдром дыхательных расстройств новорожденных, тяжелая асфиксия при родах, анемия врожденная неуточненная, гипокоагуляция
2	Доношенный	8/9	Положительный	Носительство возбудителя коронавирусной инфекции
3	Доношенный	7/9	Отрицательный	Перинатальный контакт по коронавирусной инфекции, ранняя неонатальная гипогликемия, тромбоцитоз
4	Доношенный	7/8	Отрицательный	Инфекция, специфичная для перинатального периода, неонатальная желтуха, расщелина твёрдого и мягкого неба
5	Доношенный	7/8	Нет данных	Внутриутробная гипоксия, впервые выявленная во время родов, контакт с больным коронавирусной инфекцией
6	33 недели	7/8	Отрицательный	Перинатальный контакт по коронавирусной инфекции и вирусному гепатиту. Ранняя неонатальная гипогликемия

При ИГХ оба исследованных антигена нуклеокапсида SARS-CoV-2 и к S1 субъединице spike протеина SARS-CoV-2 удалось выявить в умеренном количестве, в том числе в плодной части последа (рис. 2). В 2 наблюдениях имелись и умеренные признаки сопутствующей ДНК вирусной инфекции.

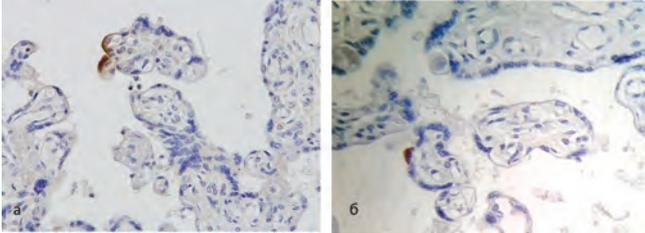


Рис. 2. Антигены вируса SARS-Cov-2 в плацентах при иммуногистохимическом исследовании: А — «шиповый» антиген в синцитиотрофобласте терминальной ворсины в наблюдении 6. Ув. $\times 100$; Б — «нуклеарный» антиген в синцитиотрофобласте терминальной ворсины в наблюдении 6. Ув. $\times 100$

Учитывая данные о способности нового коронавируса вызывать непосредственные поражения многих клеток, вероятность прямого поражения последа очень высока. Учитывая многолетний опыт по диагностике РНК-вирусных плацентитов у ряда соавторов, а также безусловное сходство выявленных в материнской и плодных частях последа изменений с наблюдаемыми при COVID-19 в легких [6], можно с большой долей вероятности предполагать способность нового коронавируса к трансплацентарному транспорту. Этот феномен подтверждается и результатами ИГХ-исследования, при котором как «ядерный», так и «шиповый» антигены определялись в плодных частях последа. Отрицательные результаты ПЦР из носоглоточных смывов новорожденного ребенка не позволяют отрицать возможности внутриутробного трансплацентарного инфицирования, поскольку в слизистую верхних дыхательных путей вирус сразу попасть не может. Тем не менее, в 1 из наших наблюдений положительный результат ПЦР был получен.

Самым важным является вопрос о клинической релевантности выявленных изменений в последе. Весьма вероятно, что среди механизмов преждевременных родов в 2 наших наблюдениях существенную роль сыграл и коронавирус. С ним же можно предположительно связать и тяжелое состояние ребенка в наблюдении 1. Вместе с тем, срочные роды в 4 случаях и отсутствие тяжелой патологии у 5 детей сразу после рождения не позволяют исключить развития каких-либо патологических процессов у этих детей в дальнейшем.

Не следует забывать, что многие представители семейства коронавирусов способны вызывать хронические инфекционные процессы, по крайней мере у некоторых животных [8]. Кроме того, при многих внутриутробных инфекциях, в том числе вызванных РНК-содержащими вирусами, доказана возможность малосимптомного течения, приводящего к умеренному нарушению психомоторного развития, развитию аутоиммунных и других вторичных заболеваний [9]. Проблема перинатального COVID-19, безусловно, нуждается в дальнейшем изучении, а дети подлежат наблюдению.

Литература

1. Schwartz D.A. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. *Arch Pathol Lab Med.* 2020 Mar 17 doi: 10.5858/arpa.2020-0901-SA
2. Dashraath P., Wong J.L.J., Lim M.X.K. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2020 June; 222 (6): 521-531 doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.021
3. Murphy S. Newborn baby tests positive for coronavirus in London. Available at: <https://www.theguardian.com/world/2020/mar14/newborn-baby-tests-positive-for-coronavirus-in-london>
4. Цинзерлинг, В.А. Перинатальные инфекции: вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинкоморфологических сопоставлений. Руководство для врачей / В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова. — СПб.: Изд. "Элби СПб", 2002. — 351 с.
5. Шабунина-Басок, Н.Р. Ультраструктурная патология перинатальных вирусных инфекций. Атлас / Шабунина-Басок Н.Р. — Екатеринбург: УрОПАН, — 132 с.
6. Колобов, А.В. Вирусные плацентиты: морфологические особенности и возможности верификации / А.В. Колобов, В.Е. Карев // *Журнал инфектологии.* — 2018. — Т. 10, № 4. — С. 24–29.
7. Цинзерлинг, В.А. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции [COVID-19] / В.А. Цинзерлинг [и др.] // *Журнал инфектологии.* — 2020. — Т.12, №2. — С. 5–11.
8. Chapter 24. Coronaviridae in: *Fenner's Veterinary Virology.* DOI: 10.1016/B978-0-12-375158-4.00042-9
9. Ehrenfeld M., Ehrenfeld M., Tincani A., Andreoli Let al. COVID-19 and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* 2020. <https://doi.org/10.1055/a-1191-8094>

References

1. Schwartz D.A. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. *Arch Pathol Lab Med.* 2020 Mar 17 doi: 10.5858/arpa.2020-0901-SA
2. Dashraath P., J.L.J. Wong, M.X.K. Lim et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2020 June; 222 (6): 521-531 doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.021
3. Murphy S. Newborn baby tests positive for coronavirus in London. Available at: <https://www.theguardian.com/world/2020/mar14/newborn-baby-tests-positive-for-coronavirus-in-london>

4. Zinserling V.A., Melnikova V.F. Perinatal Infections: Issues of Pathogenesis, Morphological Diagnostics and Clinico-Pathological Correlations: Manual "ElbiSPb ", 2002, 351 p. [Rus]

5. Shabunina-Basok N.R. Ultrastructural Pathology of Perinatal Viral Infections. Atlas. Ekaterinburg: UrORAN 2003 ISBN 5-7691-1369-3132 p. [Rus]

6. Kolobov A.V., Karev V.E. Viral placentites: morphological features and verification possibilities Journal Infectology 2018,10(4): 24-29 [Rus]

7. Zinserling V.A., Vashukova M.A., Vasilyeva M.V. et al. Issues of pathology of a new coronavirus Infection [COVID-19]. Journal Infectology. – 2020, 12 (2):5-11 [Rus]

8. Chapter 24. Coronaviridae in: Fenner's Veterinary Virology. DOI: 10.1016/B978-0-12-375158-4.00042-9`

9. Ehrenfeld M., Tincani A., Andreoli L. et al. COVID-19 and autoimmunity Autoimmunity Reviews 2020. <https://doi.org/10.1055/a-1191-8094>.

Авторский коллектив:

Вашукова Мария Александровна – заместитель главного врача Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: 8(812)409-79-00, e-mail: mavashukova@yahoo.com

Цинзерлинг Всеволод Александрович – руководитель центра инфекционной патологии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, заведующий отделом патоморфологии ЦДТИ ИЭМ Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812) 246-06-27, e-mail: zinserling@yandex.ru

Семенова Наталья Юрьевна – биолог центра инфекционной патологии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, старший научный сотрудник отдела патоморфологии ЦДТИ ИЭМ Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, к.б.н.; тел.: 8(812) 246-06-27, e-mail: natyciel87@gmail.com

Луговская Наталья Александровна – врач-патологоанатом Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: 8(812) 246-06-27, e-mail: lugovskajanatalja@yandex.ru

Наркевич Татьяна Александровна – врач-патологоанатом Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)246-06-27, e-mail: narkev@mail.ru

Суханова Юлия Владимировна – врач-патологоанатом Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)246-06-27, e-mail: sjuli07@mail.ru

ХАРАКТЕРИСТИКА COVID-19 У ДЕТЕЙ: ПЕРВЫЙ ОПЫТ РАБОТЫ В СТАЦИОНАРЕ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

Е.А. Дондурей^{1,2}, Л.Н. Исанкина², О.И. Афанасьева¹, А.В. Титёва², Т.В. Вишневецкая², В.А. Кондратьев¹, И.А. Грязнова², М.В. Березина², М.А. Золотова², В.М. Волжанин³

¹ Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

² Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова, Санкт-Петербург, Россия

³ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

Characteristics of COVID-19 in children: the first experience in the hospital of St. Petersburg

E.A. Dondurey^{1,2}, L.N. Isankina², O.I. Afanasyeva¹, A.V. Titeva², T.V. Vishnevskaya², V.A. Kondrat'ev¹, I.A. Gryaznova², M.V. Berezina², M.A. Zolotova², V.M. Volzhanin³

¹ Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev, Saint-Petersburg, Russia

² Children's City Clinical Hospital № 5 named after N.F. Filatov, Saint-Petersburg, Russia

³ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Цель: выявить клинико-лабораторные и эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции при оказании специализированной медицинской помощи детям в мегаполисе Российской Федерации.

Материалы и методы: 674 случая госпитализации пациентов от рождения до 17 лет включительно с подтвержденным COVID-19 в период с 26 марта по 26 июня 2020 г. в детский многопрофильный стационар Санкт-Петербурга. Диагностика SARS-CoV-2 в мазках из верхних дыхательных путей проводилась методом ПЦР (набор реагентов для выявления РНК коронавируса 2019-nCoV методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «Вектор-ПЦРРВ-2019-nCoV-RG»). Пациентам выполнено 4 (3; 5) повторных исследования в зависимости от диагноза направления, а также длительности реконвалесцентного вирусоносительства. Проведен анализ тяжести течения заболевания, основных клинических проявлений и их взаимосвязи с развитием пневмонии, а также эпидемиологических особенностей COVID-19 у детей. Описана продолжительность стационарного лечения, исходы и потребность в интенсивной терапии. Оценены изменения ряда лабораторных показателей на анализаторах производства США: клинический анализ крови на гематологическом — Coulter UniCel (Beckman Coulter), биохимический анализ крови на биохимическом — Uni Cel DxС (Beckman Coulter), коагулограмма на анализаторе гемостаза (Instrumentation Laboratory).

Результаты: в целом, отмечено благоприятное течение COVID-19 у детей. Интенсивная терапия потребовалась лишь в 3,6% случаев с общей летальностью 0,15%, Kawasaki-подобный синдром зафиксирован в 0,3% случаев. У 1/3 пациентов выявлено затяжное вирусовыделение из верхних дыхательных путей. У детей лидировало внутрисемейное заражение от взрослых, школьники составили половину всех случаев госпита-

Abstract

Objective: to identify the clinical, laboratory and epidemiological features of the new coronavirus (CV) infection in the provision of specialized medical care to children in the megalopolis of the Russian Federation.

Methods: 674 cases of hospitalization of patients from birth to 17 years old inclusive with confirmed COVID-19 in the period from March 26 to June 26, 2020 in a children's multidisciplinary hospital in St. Petersburg. Diagnostics of SARS-CoV-2 in upper respiratory tract (URT) smears was carried out by PCR (a set of reagents for detecting RNA of coronavirus 2019-nCoV by PCR with hybridization-fluorescence detection "Vector-PCRRV-2019-nCoV-RG"). Patients underwent 4 (3; 5) repeated examinations depending on the diagnosis of the referral, as well as the duration of the convalescent virus carriage. The analysis of the severity of the course of the disease, the main clinical manifestations and their relationship with the development of pneumonia, as well as the epidemiological features of COVID-19 in children. The duration of inpatient treatment, outcomes and the need for intensive care are described. Changes in a number of laboratory parameters on analyzers made in the USA were assessed: a clinical blood test on a hematological one - Coulter UniCel (Beckman Coulter), a biochemical blood test on a biochemical one - Uni Cel DxС (Beckman Coulter), a coagulogram on a hemostasis analyzer (Instrumentation Laboratory).

Results: Overall, there was a favorable course of COVID-19 in children. Intensive therapy was required only in 3.6% of cases with a total mortality rate of 0.15%, Kawasaki-like syndrome was recorded in 0.3% of cases. In 1/3 of patients, prolonged viral shedding from the upper respiratory tract was detected. In children, intrafamilial infection from adults was in the lead; schoolchildren accounted for half of all hospitalizations. A distinctive feature of the new infection was mild clinical symptoms with fever and catarrhal symptoms up to 4/5 of cases, gastrointestinal symptoms - in every third patient. There were no significant differences in the

лизации. Отличительной чертой новой инфекции была неяркая клиническая симптоматика с лихорадкой и катаральными симптомами в 4/5 случаев, желудочно-кишечными симптомами — у каждого третьего пациента. Значимых различий в тяжести заболевания по возрастам выявлено не было. Пневмония, диагностированная в 3/4 случаев с помощью компьютерной томографии, осложняла течение в 13,1% случаев. Поражение легких сопровождалось лихорадкой и сухим кашлем, а при более тяжелом течении — десатурацией, болями в грудной клетке, чувством неполноценности вдоха. Выявлены возрастные пики заболеваемости пневмонией: в 4, 9, 12 лет и в возрасте 17 лет максимальный (в 1/3 случаев). Изменения лабораторных показателей были несущественными и быстро обратимыми.

Заключение: течение COVID-19 у детей в мегаполисе России сопоставимо с зарубежными данными. Однако, учитывая опыт Испании, не исключено, что в педиатрической практике число тяжелых форм и неблагоприятных исходов может измениться в ближайшем будущем, особенно по причине сложности диагностики Kawasaki-подобного синдрома и необходимости мультидисциплинарного подхода к терапии таких пациентов. В настоящее время наиболее уязвимыми в отношении нового коронавируса являются дети с тяжелой онкологической, неврологической и сердечно-сосудистой патологией, у которых происходит быстрая декомпенсация основного заболевания на фоне COVID-19.

Ключевые слова: дети, стационар, COVID-19, тяжесть заболевания, пневмония, кашель, желудочно-кишечные симптомы, сатурация кислородом, лимфопения, СРБ, интенсивная терапия, исходы, вирусологическое.

Введение

Истории человечества известно немало эпидемий и пандемий, которые охватывали множество стран мира и уносили тысячи и миллионы жизней. Вначале они были связаны с чумой и холерой, в XX в. основной причиной стали вирусы гриппа, к которым в XXI в. неожиданно присоединились коронавирусы (КВ).

Последние до начала XXI столетия не относились к числу опасных вирусных инфекций у людей. Однако среди животных уже были известны штаммы, вызывающие тяжелые, в том числе системные заболевания [1, 2].

Среди более 40 видов современных КВ лишь 7 способны вызывать заболевание у человека и 4 (HCoV-229E, OC43, NL63 и HKU1) круглогодично присутствуют в структуре ОРВИ, составляя от 1,2 до 30% случаев [3, 4, 5]. Тем не менее, их диагностика до сих пор не входила в спектр рутинных лабораторных исследований в широкой клинической практике ни в России, ни за рубежом, а изучение клинико-лабораторных особенностей представляло почти исключительно научный интерес [6].

Однако появление сначала тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС, SARS) в 2002 г.,

severity of the disease by age. Pneumonia, diagnosed in 3/4 cases by computed tomography, complicated the course in 13.1% of cases. The defeat of the lungs was accompanied by fever and dry cough, and in a more severe course: desaturation, chest pains, a feeling of insufficiency of inspiration. The age peaks of the incidence of pneumonia were revealed: at 4, 9, 12 years old and at the age of 17 years, the maximum (in 1/3 of cases). Laboratory changes were insignificant and quickly reversible.

Conclusion: the course of COVID-19 in children in the megalopolis of Russia is comparable with foreign information. However, taking into account the experience of "Spanish flu", it is possible that in pediatric practice the number of severe forms and unfavorable outcomes may change in the near future, especially due to the difficulty of diagnosing Kawasaki-like syndrome and the need for a multidisciplinary approach to the treatment of such patients. Currently, the most vulnerable to the new CV are children with severe oncological, neurological and cardiovascular pathology, who have a rapid decompensation of the underlying disease against the background of COVID-19.

Key words: children, hospital, COVID-19, disease severity, pneumonia, cough, gastrointestinal symptoms, oxygen saturation, lymphopenia, CRP, intensive therapy, outcomes, virus excretion.

а спустя 10 лет ближневосточного респираторного синдрома (БВРС, MERS) существенно повысили уровень эпидемической опасности со стороны КВ с лавинообразным накоплением данных по их молекулярной биологии, таксономии и экологии.

И все же мир не был готов к новому КВ, вызвавшему вспышку в КНР в конце 2019 г. и отнесенному к той же группе бета-коронавирусов, что и возбудители несостоявшихся пандемий. Распространение SARS-CoV-2 по всему миру поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием специализированной медицинской помощи большому числу пациентов [7].

В настоящее время, по данным ВОЗ, заболеваемость COVID-19 регистрируется в большинстве стран мира (во многих в виде вспышек) вне зависимости от климато-географической зоны и уровня экономического и социального развития населения.

Согласно систематическим обзорам, случаи новой КВ инфекции у детей редки (1–5% диагностированных заболеваний среди населения), имеют более легкое течение и единичные летальные исходы. В клинической картине, как и у взрослых, преобладает лихорадка и респираторные симпто-

мы, однако существенно реже отмечено развитие тяжелой пневмонии. Также для детей, как правило, не характерны повышение воспалительных маркеров и лимфопения [9, 10].

В то же время вызывают озабоченность сообщения о внезапном росте мультисистемного воспалительного синдрома у детей старшего возраста (multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C) или Kawasaki-подобных заболеваний, рассматриваемых как аналог тяжелого COVID-19 у взрослых [11, 12].

В России распространение SARS-COV-2 началось с существенным отставанием от Европы и США, и систематизированные данные по особенностям заболевания у детей пока отсутствуют, что осложняет работу врачей практического здравоохранения, вынужденных бороться с новой инфекцией на основании временных и регулярно обновляемых методических рекомендаций.

Цель исследования — выявить клинико-лабораторные и эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции при оказании специализированной медицинской помощи детям в мегаполисе Российской Федерации.

Материалы и методы

Рассмотрено 674 случая госпитализации пациентов от рождения до 17 лет включительно с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией в период с 26 марта по 26 июня 2020 г. в детский многопрофильный стационар Санкт-Петербурга, первым развернутый для лечения COVID-19 у детей.

Выявление и идентификация специфических фрагментов нуклеиновых кислот возбудителя в мазках из верхних дыхательных путей (ВДП) проводились в лаборатории особо опасных и вирусологических исследований Центра гигиены и эпидемиологии в городе Санкт-Петербурге методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) (набор реагентов для выявления РНК коронавируса 2019-nCoV методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией «Вектор-ПЦРРВ-2019-nCoV – RG»).

Пациентам выполнено 4 (3; 5) повторных исследования в зависимости от диагноза направления, а также длительности реконвалесцентного вирусносительства. Кроме того, обязательно обследовались лица, задействованные в уходе за детьми.

Проведен анализ тяжести течения заболевания, основных клинических проявлений и их взаимосвязи с развитием пневмонии, а также эпидемиологических особенностей COVID-19 у детей. Описана продолжительность стационарного лечения, исходы и потребность в интенсивной терапии педиатрических пациентов с новой КВ инфекцией.

Оценены изменения ряда лабораторных показателей: клинический анализ крови проводился на гематологическом анализаторе Coulter UniCel (Beckman Coulter, США), биохимический анализ крови на биохимическом анализаторе Uni Cel DxС (Beckman Coulter, США), коагулограмма на анализаторе гемостаза (Instrumentation Laboratory, США).

Статистический анализ проводили с помощью программы STATISTICA 10 (Stat Soft Inc., США). Описываемые качественные показатели (представлены в виде медианы (25; 75-й перцентиль) сравнивались с помощью критерия Хи-квадрат (результаты представлены в виде точного значения p). Взаимосвязь между явлениями оценивалась с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Представление точного значения p ограничено числом с тремя цифрами после запятой.

Результаты и обсуждение

Всего за первые 3 месяца работы стационарная помощь была оказана 674 детям с новой КВ инфекцией. Среди лиц, задействованных в уходе за детьми, COVID-19 диагностирован в 70,7% случаев (208 человек) с большой частотой бессимптомного течения заболевания. В ряде случаев инфекция охватывала всю семью (нередко многодетную), и дети оставались без ухода родных.

У пролеченных пациентов, как и за рубежом, лидировало внутрисемейное заражение от взрослых (рис. 1) [11]. В 16,5% случаев источник инфицирования остался неизвестным, а в единичных случаях заражение произошло при посещении медицинских учреждений и при нахождении за рубежом.

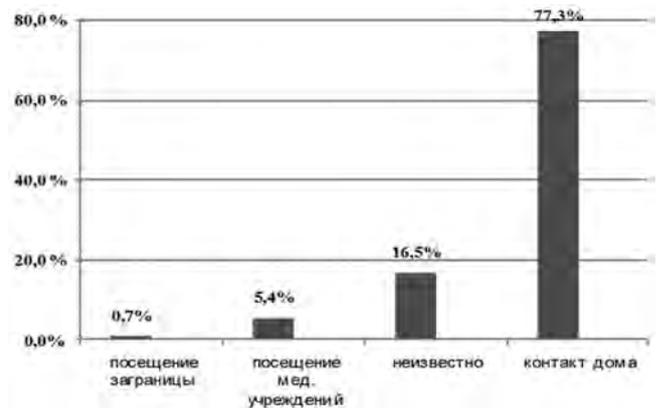


Рис. 1. Источники заражения детей SARS-COV-2 (n = 278)

В отличие от гриппоподобных заболеваний, в наблюдаемый период дети дошкольного возраста были наименее уязвимы для новой КВ инфекции, половина всех случаев госпитализации и $\frac{3}{4}$ пневмоний приходились на школьников (табл. 1) [5].

Таблица 1

Возраст и частота пневмоний у пациентов с COVID-19 (n=674)

Возраст	Число пациентов, абс. (%)	Пневмонии в возрастной группе, абс. (%)
Младше 3 лет	216(32,1)	14 (6,5)
От 3 до 6 лет	96(14,2)	11 (11,5)
От 7 до 13 лет	191(28,3)	27 (14,1)
14 лет и старше	171(25,4)	36 (21,1)

Среди госпитализированных школьников наибольшей была доля подростков 14, 15 и 17 лет. Также было отмечено несколько возрастных пиков заболеваемости пневмонией на фоне новой КВ инфекции: в 4, 9, 12 и максимумом в 17 лет (рис. 2).



Рис. 2. Возраст и частота пневмонии у детей, госпитализированных с SARS-CoV-2 (n=674)

Мальчики с COVID-19 нуждались в стационарном лечении статистически значимо чаще, чем девочки (56,7% против 43,3%, $\chi^2 = 14,01$, $p = 0,000$), что характерно для многих инфекционных заболеваний.

Тем не менее, наибольшей была доля госпитализированных с подтвержденным COVID-19 в первые 3 года жизни (с максимумом на 1-м году), что, однако, не коррелировало с тяжестью заболевания ($r = -0,049$, $p = 0,397$), а диктовалось нормативными документами, требующими обязательной госпитализации детей раннего возраста с положительным результатом на SARS-CoV-2 (табл. 2, см. рис. 2) [7]. Кроме того, в целом, тяжесть течения заболевания значимо не отличалась по выделенным возрастным группам.

Пациенты с COVID-19 госпитализировались на 3-и (1; 5) сутки от начала заболевания с лидиру-

ющим диагнозом направления — контакт с новой КВ инфекцией. В единичных случаях заболевание выявлялось на фоне другой инфекционной (не ОРВИ) или неинфекционной (хирургической) патологии (табл. 3). На поздних сроках заболевания (7-е и более сутки) госпитализировано 63 ребенка, что было связано с поздним получением результатов амбулаторного обследования, реже с развитием осложнений.

Таблица 2

Степень тяжести COVID-19 у детей (n=301)

Возраст	Степень тяжести		
	Легкая (абс./%)	Среднетяжелая (абс./%)	Тяжелая (абс./%)
Младше 3 лет (n=93)	46/49,5	45/48,4	2/2,1
От 3 до 6 лет (n=36)	19/52,8	16/44,4	1/2,8
От 7 до 13 лет (n=84)	84/50,0	39/46,4	3/3,6
14 лет и старше (n=88)	49/55,7	36/40,9	3/3,4

Клиническая картина COVID-19, несмотря на кажущееся разнообразие симптомов, у большинства детей была неяркой (табл. 4). Лихорадка с дебютом на 1-е (1; 1) сутки заболевания имела место у 4/5 пациентов, при этом лишь у каждого 3-го превышала 38,5°C. Симптомы интоксикации (чаще в виде недомогания, снижения аппетита, головной боли, болей в мышцах) встречались в 34,9% случаев. При этом не отмечено какого-либо влияния выраженности температурной реакции, а также наличия интоксикации на частоту регистрации пневмонии у детей.

При новой КВ инфекции катаральные явления, как и лихорадка, развивались на ранних сроках: 1-е (1; 1,5) сутки заболевания, но, в отличие от сезонной, встречались не у всех пациентов. Среди них лидировали: кашель и умеренная заложенность носа со скудной, но в ряде случаев продолжительной ринореей. Как и у взрослых, кашель чаще был сухим или малопродуктивным, при пневмониях у старших школьников — навязчивым, провоцируемым глубоким дыханием. Остальные симптомы, такие как першение и боли в горле, гипо-, аносмия, чувство неполноценности вдоха

Таблица 3

Диагноз направления в стационар (n=252, абс./%)

SARS-CoV-2 выявлен амбулаторно	Контакт с COVID-19	ОРВИ без известного контакта с COVID-19	COVID-19, ОРВИ или контактные с другой инфекционной или неинфекционной патологией
69/27,4	119/47,2	47/18,7	17/6,7

и боли в грудной клетке, встречались существенно реже (в 7,4 – 17,5% случаях), в основном у детей старшего возраста, но, как правило, были ярко эмоционально окрашены.

Таблица 4

Клиническая картина COVID-19 у детей

Показатель	Частота регистрации (абс. /%)		p
	В целом (n = 297)	При COVID-19 пневмонии (n = 51)	
Лихорадка:	244/82,2	48/94,1	0,031
37,0–37,5°С	37/12,5	6/11,8	0,890
37,6–38,5°С	118/39,7	24/47,1	0,325
38,6–40,0°С	86/29,0	18/35,9	0,361
>40,0°С	3/1,0	0	0,471
Интоксикация	102/34,9	18/35,9	0,895
Катаральные симптомы:	237/79,8	50/98,0	0,002
Заложенность носа	150/50,5	27/52,9	0,750
Кашель	144/48,5	45/88,2	0,000
Ринорея	115/38,7	19/37,3	0,843
Боль, першение в горле	52/17,5	6/11,8	0,309
Гипо-, аносмия	36/12,1	8/15,7	0,480
Чувство неполноценности вдоха	22/7,4	10/19,6	0,005
Боль в грудной клетке	19/6,4	11/21,6	0,000
Снижение сатурации O ₂	11/3,7	10/19,6	0,000
Одышка	7/2,4	4/7,8	0,039
ЖК-симптомы	84/28,3	21/41,3	0,063

Желудочно-кишечные (ЖК) симптомы, развивающиеся на 4-е (1; 8) сутки заболевания, чаще в виде разжижения стула, рвоты, реже болей в животе, также не совпадали с частотой при сезонных КВ инфекциях (28,3% против 90,0%) и в ряде случаев связывались с применяемой антиретровирусной терапией или сопутствующей острой кишечной инфекцией.

Пациентов с COVID-19 пневмонией отличали: практически обязательное наличие лихорадки и катаральных явлений (с кашлем в 88,2% случаев), симптомы гипоксии (одышка, снижение сатурации кислородом), а также ощущение неполноценности вдоха и боли в грудной клетке, вероятно, связанные с большой частотой субплеврального поражения легких при данной инфекции (см. табл. 4).

У педиатрических пациентов с новой КВ инфекцией не отмечалось значимых изменений лабораторных показателей (табл. 5). Те или иные сдвиги

в клиническом анализе крови, выявленные у большинства обследованных, были несущественными и быстро обратимыми. С одинаковой частотой регистрировались лейкопения и лейкоцитоз (в 15,1% случаев), у каждого 3-го лимфопения и практически в половине случаев лимфоцитоз. Ускоренное СОЭ зафиксирована более чем у половины пациентов (в 50,0% случаев от 12 до 20 мм/ч).

Таблица 5

Изменения лабораторных показателей у детей с COVID-19

Показатель	Частота встречаемости		Выраженность: Ме (LQ, UQ)
	абс.	%	
<i>В клиническом анализе крови (n=279)</i>	259	92,8	
Анемия, Нб г/л	32	12,4	107 (100,5; 111,3)
Лейкопения (*10 ⁹)	42	15,1	3,3 (3,0; 3,6) min 1,7
Лейкоцитоз (%)	42	15,1	12,8 (10,8; 15,3)
Лимфопения (%)	94	33,7	25,0 (19,0; 34,8) min 2%
Лимфоцитоз (%)	136	48,7	59,0 (49,5; 69,0)
Ускоренная СОЭ (мм/час)	157	56,3	15 (12; 20) max 45
Биохимический анализ крови (n = 185)	69	37,3	
Увеличение СРБ (мг/дл)	29	15,7	1,7 (1,3; 5,6) max 32,1
Увеличение АСТ	17	9,2	
Увеличение АЛТ	13	7,0%	
Увеличение креатинина	9	4,9	
Увеличение КФК	4	2,2	
Коагулограмма (n = 109)	30	38,0	

Серый цвет означает отсутствие данных.

В биохимическом анализе крови изменения чаще затрагивали СРБ (в 50,0% случаев от 1,3 до 5,6 мг/дл), ферменты (АЛТ, АСТ, КФК) и креатинин.

Патология в коагулограмме у детей отмечена в 38,0% случаев в виде незначительного снижения протромбинового времени, увеличения международного нормализованного отношения и, крайне редко, увеличения фибриногена (в основном, у тяжелых пациентов), что не требовало медикаментозной коррекции.

Как и у взрослых, диагноз пневмонии, в большинстве случаев (74,5%) устанавливался на основании компьютерной томографии (КТ) грудной клетки, с помощью рентгенографического исследования – в 13,7% случаев (чаще у детей раннего

и младшего возраста), в 11,8% случаев для диагностики использовались оба лучевых метода исследования. У пациентов чаще и практически с одинаковой частотой имело место легкое и среднетяжелое поражение легочной ткани (рис. 3).

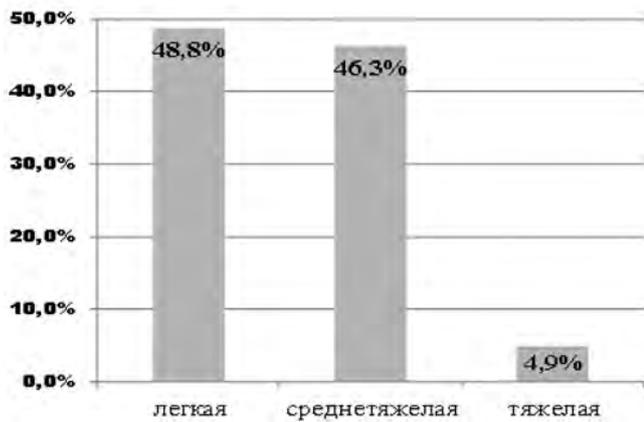


Рис. 3. Тяжесть поражения легких у детей с COVID-19 по данным КТ (n = 41)

За первые 3 месяца работы с новой КВ инфекцией лишь в 3,6% случаев (24 пациента) потребовалась госпитализация в ОАРИТ. И только у 11 из них (1,6% случаев) необходимость в интенсивной терапии была обусловлена течением COVID-19 (дыхательной недостаточностью на фоне пневмонии, требующей кислородной поддержки). Продолжительность пребывания в отделении реанимации этих пациентов составила 5,5 (3; 11) койко-дней.

У остальных тяжесть состояния была обусловлена сопутствующей патологией: хирургическая, сахарный диабет, органическое поражение ЦНС, онкология, врожденные пороки сердца, и находка SARS-COV-2 расценивалась либо как бессимптомное носительство, либо как легкое течение COVID-19. К аппаратному дыханию прибегли лишь у 1 пациента (0,15% случаев) в связи с множественными инородными телами верхних дыхательных путей.

Общая продолжительность стационарного лечения детей с новой КВ инфекцией составила 15 (13; 17) койко-дней с максимумом 41 день и чаще зависела не от тяжести заболевания, а от длительного реконвалесцентного носительства SARS-COV-2, зафиксированного в 33,5% случаев. Остальные пациенты выписаны в декретированные сроки (после получения 2 отрицательных результатов на 10-й и 12-й день от постановки диагноза).

В целом, отмечено благоприятное течение COVID-19 у детей. В большинстве случаев пациенты выписывались с выздоровлением или улучшением (рис. 4). В 3,0% случаев проведена выписка

без перемен в связи с категорическим отказом родителей от дальнейшего стационарного лечения. Зафиксирован 1 летальный исход (0,15% случаев) у пациента 1 мес. 9 дней с сочетанным врожденным пороком сердца и внутриутробной инфекцией. У 2 пациентов (3 и 8 лет, 0,3% случаев) диагностирован Кавасаки-подобный синдром через месяц после легкой формы COVID-19 на амбулаторном этапе.

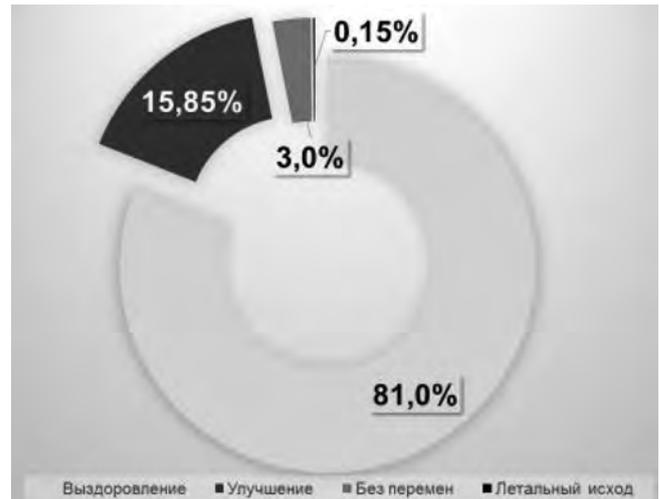


Рис. 4. Исходы COVID-19 у детей (n = 674)

Заключение

Наблюдение, проведенное в стационаре Санкт-Петербурга, подтвердило данные зарубежных авторов о благоприятном течении новой КВ инфекции у детей в целом. Однако остаются неясными его причины и последствия, в частности, частота и патогенез развития Кавасаки-подобного синдрома, в форме которого в разных странах COVID-19 появлялся у детей через 2 мес. от начала вспышки [11, 13].

Таким образом, Россия находится только в начале пути, и число тяжелых форм в педиатрии, а также неблагоприятных исходов может измениться в будущем, особенно по причине сложности диагностики и необходимости мультидисциплинарного подхода к терапии таких пациентов.

Кроме того, наибольший вклад детей школьного возраста в частоту госпитализации с пневмониями, а также небольшая доля активной иммунизации детей дошкольного возраста должны определить дифференцированные подходы к противоэпидемическим мероприятиям в будущем для разных возрастных групп.

В частности, в начале учебного года на фоне формирования и обновления организованных коллективов можно ожидать следующего подъема заболеваемости COVID-19 среди как школьников,

так и дошкольников, практически полностью исключенных из эпидемического процесса в начале пандемии.

Также, с учетом высокой доли бессимптомных и легких форм у детей, возможности длительного выделения SARS-CoV-2 с фекалиями, они станут основным источником инфекции для взрослых, в том числе групп риска, соблюдавших режим самоизоляции весной 2020 г. [11].

Наиболее уязвимыми в отношении нового КВ в настоящее время представляются дети с тяжелой онкологической и неврологической патологией, требующие длительной госпитализации и, соответственно, с высокой вероятностью внутрибольничного инфицирования. Кроме того, сопутствующая патология со стороны сердечно-сосудистой системы может сопровождаться быстрой декомпенсацией на фоне дыхательной недостаточности при COVID-19, что требует обязательного сотрудничества с инфекционистами узких специалистов.

Вдобавок, согласно эпидемиологическим законам, масштабное распространение инфекции может сопровождаться ростом вирулентности возбудителя с увеличением числа тяжелых форм заболевания в дальнейшем не только у взрослых, но и у детей.

Таким образом, пандемия COVID-19 по своим масштабам может быть сопоставима лишь с испанкой 1918 г. «Мать всех эпидемий» завершилась через 12 мес. после официального объявления без использования вакцинопрофилактики и высококвалифицированной медицинской помощи, пройдя 3 волны. При этом самой масштабной и летальной была вторая, осенняя (рис. 5).

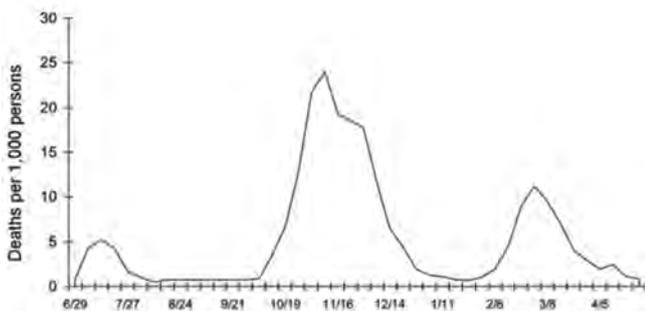


Рис. 5. Три волны летальности при пандемии 1918 – 1919 гг. в Великобритании (Jordan E. Epidemic influenza: a survey. Chicago: American Medical Association, 1927)

Развитие современной пандемии, безусловно, пойдет по своему пути: могут быть как последующие волны, так и длительное плато с периодическими подъемами заболеваемости. Однако лучше быть готовыми к худшему сценарию.

Большим подспорьем клиницистам будут работы, посвященные изучению патоморфогенеза

новой КВ инфекции [8], которые позволят разработать тактику обоснованной патогенетической терапии, особенно до разработки прямых противовирусных препаратов и эффективных вакцин.

Литература

1. Cui, J. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses / J. Cui, F. Li, Z. L. Shi. // *Nat. Rev. Microbiol.* — 2019. — Vol. 17(3). — P. 181-192.
2. Щелканов, М. Ю. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической опасности / М. Ю. Щелканов, Л. В. Колобухина, Д. К. Львов // *Лечащий Врач.* — 2013. — № 10. — С. 49-54.
3. Cavanagh, D. Coronaviruses and Toroviruses // *Principles and Practice of Clinical Virology* / Edited by Zuckerman A.J., Banatvala J.E., Pattison J.R. — John Wiley&Sons, Ltd., Fourth Edition, 2000. — P. 345-356.
4. Сергеева, Е. И. Структура заболеваемости респираторными вирусными инфекциями в г. Новосибирске и Новосибирской области в эпидемический сезон 2011-2012 гг. / Е.И. Сергеева, Е.В. Иванова, А.Н. Швалов [и др.] // *Вестник РАМН.* — 2013. — Т. 68, № 6. — С. 21-25.
5. Дондурей, Е.А. Противовирусная терапия ОРВИ у детей в современной клинической практике / Е.А. Дондурей [и др.] // *Медицинский совет.* — 2019. — №2. — С. 183-187.
6. Осидак, Л. В. Коронавирусная инфекция (этиология, эпидемиология, клинико-лабораторная характеристика, противовирусная терапия) // Л.В. Осидак [и др.]. — СПб, 2007. — 69 с.
7. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // *Временные методические рекомендации* / Коллектив авторов. — Версия 7 (03.06.20). — 165 с.
8. Цинзерлинг, В.А. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Цинзерлинг В.А. [и др.] // *Журнал инфектологии.* — 2020. — Т.12, № 2. — С. 5–11.
9. 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.
10. Mustafaa, N.M. Characterisation of COVID-19 pandemic in paediatric age group: a systematic review and meta-analysis / N. M. Mustafaa, L. A. Selimc // *J. Clin. Virol.* — 2020. — Vol. 128. — P. 104395.
11. Hong, H. Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children / H. Hong, Y. Wang, H. T. Chung, Ch. J. Chenb // *Pediatr. Neonatol.* — 2020. — Vol. 61(2). — P. 131-132.
12. Parikh, P.A. COVID-19 pandemic: knowledge and perceptions of the public and healthcare professionals / P.A. Parikh, B.V. Shah, A.G. Phatak [et al.] // *Cureus.* — 2020. — 12(5): e8144. doi:10.7759/cureus.8144.
13. Kim, Y.J. 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. — Vol. 35(22): e204.
14. Taubenberger, J.K. 1918 influenza: the mother of all pandemics / J. K. Taubenberger., D. M. Morens // *Emerg. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 12(1) — P. 15-22.

References

1. Cui, J. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses / J. Cui, F. Li, Z. L. Shi. // *Nat. Rev. Microbiol.* — 2019. — Vol. 17(3). — P. 181-192.

2. Shhelkanov, M. Yu. Koronavirusy' cheloveka (Nidovirales, Coronaviridae): vozrosshij uroven' e'pidemicheskoy opasnosti / M. Yu. Shhelkanov, L. V. Kolobuhina, D. K. L'vov // Lechashhij Vrach. — 2013. — №10. — S. 49-54. [In Russian].
3. Cavanagh, D. Coronaviruses and Toroviruses // Principles and Practice of Clinical Virology / Edited by Zuckerman A.J., Banatvala J.E., Pattison J.R. — John Wiley&Sons, Ltd., Fourth Edition, 2000. — P. 345-356.
4. Sergeeva, E.I. Struktura zaboлеваemosti respiratorny'mi virusny'mi infekciyami v g. Novosibirske i Novosibirskoj oblasti v e'pidemicheskij sezon 2011—2012 gg. / E.I. Sergeeva, E.V. Ivanova, A.N. Shvalov [et al.] // Vestnik RAMN. — 2013. — Tom 68, №6 — S. 21-25 [In Russian].
5. Dondurej, E.A. Protivovirusnaya terapiya ORVI u detej v sovremennoj klinicheskoy praktike / E.A. Dondurej, E.V. Obrazczova, Yu. S. Semiletko [et al.] // Medicinskij sovet. — 2019. — №2. — S. 183-187 [In Russian].
6. Osidak, L.V. Koronavirusnaya infekciya (e'tiologiya, e'pidemiologiya, kliniko-laboratornaya harakteristika, protivovirusnaya terapiya) // L.V. Osidak, A. Ya. Muradyan, N.B. Rumel', V.P. Drinevskij. — Spb, 2007. — 69 s [In Russian].
7. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19) // Vremennye metodicheskie rekomendacii / Kollektiv avtorov — Versiya 7 (03.06.20) — 165 s.
8. Cinzerling V.A. Voprosi patomorfogeneza novoi koronavirusnoj infekcii (COVID-19) / Cinzerling V.A., Vashukova M.V., Vasileva M. V., Isakov A. N., Lugovskaya N. A., Narkevich T. A., Sukhanova Yu. V., Semenova N. Yu., Gusev D. A. // Zhurnal infektologii.-2020.-T.12, № 2.-S. 5-11.
9. 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.
10. Mustafaa, N.M. Characterisation of COVID-19 pandemic in paediatric age group: a systematic review and meta-analysis / N. M. Mustafaa, L. A. Selimc // J. Clin. Virol. — 2020. — Vol. 128. — P. 104395.
11. Hong, H. Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children / H. Hong, Y. Wang, H. T. Chung, Ch. J. Chenb // Pediatr. Neonatol. — 2020. — Vol. 61(2). — P. 131-132.
12. Parikh, P.A. COVID-19 pandemic: knowledge and perceptions of the public and healthcare professionals / P.A. Parikh, B.V. Shah, A.G. Phatak [et al.] // Cureus. — 2020. — 12(5): e8144. doi:10.7759/cureus.8144.
13. Kim, Y.J. 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. — Vol. 35(22): e204.
14. Taubenberger, J.K. 1918 influenza: the mother of all pandemics / J. K. Taubenberger., D. M. Morens // Emerg. Infect. Dis. — 2006. — Vol. 12(1) — P. 15-22.

Авторский коллектив:

Дондурей Елена Александровна — старший научный сотрудник отделения РВИ у детей Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; заведующая отделением, врач-инфекционист Детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова, к.м.н.; тел.: +7-952-361-30-46, e-mail: DondureyElena@yandex.ru

Исанкина Людмила Николаевна — главный врач Детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова; тел.: +7-911-905-30-96, e-mail: isan-ludmila@yandex.ru

Афанасьева Ольга Ивановна — заведующая отделением РВИ у детей Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, д.м.н.; тел.: 8(812)499-15-13, e-mail: olga-afanaseva57@mail.ru

Титёва Александра Валдмировна — врач-педиатр Детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова; тел.: +7-987-789-96-70, e-mail: a.v.titeva@rambler.ru

Вишневецкая Татьяна Владимировна — врач-инфекционист, заведующая отделением Детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова; тел.: +7-921-599-77-67, e-mail: vishnevskaya211@mail.ru

Конгратьев Вячеслав Алексеевич — врач-педиатр, клинический ординатор Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: +7-911-768-23-25, e-mail: Raymondnox@hotmail.ru

Грязнова Ирина Александровна — врач-инфекционист, заведующая отделением Детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова; тел.: +7-911-933-30-09, e-mail: irinagryaznova80@mail.ru

Березина Марина Викторовна — врач-инфекционист, заведующая отделением Детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова; тел.: +7-952-373-13-87, e-mail: marinaberezina1969@yandex.ru

Золотова Мария Александровна — педиатр-инфекционист, заведующая отделением Детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова; тел.: +7-921-993-49-30, e-mail: Mariya2374@gmail.com

Волжанин Валерий Михайлович — врач-инфекционист, ученый секретарь Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н., доцент, заслуженный врач Российской Федерации; тел.8(812)347-64-53, e-mail: scs@niidi.ru

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Ю.В. Лобзин^{1,2}, И.В. Черкашина^{1,3}, И.Г. Самойлова¹

¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

²Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

³Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта, Санкт-Петербург, Россия

Medical rehabilitation of children undergoing COVID-19

Yu.V. Lobzin^{1,2}, I.V. Cherkashina^{1,3}, I.G. Samoilova¹

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

²North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

³Federal Scientific Center of Rehabilitation of the Disabled named after G.A. Albrecht, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В обзоре представлены современные данные литературы о медицинской реабилитации детей, перенесших COVID-19. Рассмотрены клинические особенности и ведущие синдромы COVID-19 у детей, а также преимущественные поражения органов и систем, требующие применения методов медицинской реабилитации. Предложены технологии реабилитации в зависимости от ведущего клинического синдрома. Информация об основных реабилитационных технологиях, применяемых у детей с последствиями COVID-19, необходима для осуществления комплексной медицинской реабилитации на всех этапах лечения и восстановления.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, дети, медицинская реабилитация.

Введение

Впервые об остром респираторном заболевании с частым развитием пневмонии, отличающимся по своему течению от ранее известных респираторных инфекций, сообщило Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Министерство здравоохранения Китая 31 декабря 2019 г. В последующем на основании проведенных исследований было установлено, что заболевание вызывается ранее неизвестным коронавирусом, получившим название SARS-CoV-2. Возникшая в Ухане (Китай, провинция Хубэй) эпидемия новой коронавирусной инфекционной болезни (COVID-19) получила статус пандемии, которая была объявлена Всемирной организацией здравоохранения 11 марта 2020 г. Новая коронавирусная инфекция имеет ряд особенностей у детей.

Коронавирусная инфекция у детей проявляется преимущественно респираторным и гастроинтестинальным синдромами. Поражения дыхательных путей варьируют от легкой респираторной инфекции до пневмонии, осложненной тяжелым острым

Abstract

The review presents current literature data on the medical rehabilitation of children undergoing COVID-19. The clinical features and leading syndromes of COVID-19 in children, as well as primary lesions of organs and systems requiring the use of medical rehabilitation methods, are considered. Rehabilitation technologies are proposed depending on the leading clinical syndrome. Information on the main rehabilitation technologies used in children with the consequences of COVID-19 is necessary for the implementation of comprehensive medical rehabilitation at all stages of treatment and recovery.

Key words: coronavirus infection, COVID-19, children, medical rehabilitation.

респираторным дистресс-синдромом, полиорганной недостаточностью и летальным исходом [1, 4]. Накопленный за период пандемии опыт позволил провести анализ заболевших COVID-19 детей в возрасте от 0 до 18 лет включительно по возрастной структуре [6]. Показано, что больные первого года жизни составляли 5,5%, с 1 года до 5 лет – 20,6%, 5–10 лет – 28,0%, 10–18 лет – 45,9% [7].

Клинически выраженная инфекция COVID-19 проявляется следующими клиническими формами [7, 8]: острая респираторная вирусная инфекция легкого течения; пневмония без дыхательной недостаточности; пневмония с острой дыхательной недостаточностью (ОДН). Среднетяжелые и тяжелые формы могут осложняться острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), сепсисом, септическим (инфекционно-токсическим) шоком.

Инфекция COVID-19 протекает тяжелее у детей с коморбидной патологией: заболевания сердца и сосудов, хронические легочные заболевания, иммуносупрессия [3, 4, 9].

Распространенность тяжелой и крайне тяжелой форм у детей в возрасте до 1 года составляет 10,6%, 1–5 лет — 7,3%, 6–10 лет — 4,2%, 11–15 лет — 4,1%, 16–17 лет — 3,0%, что свидетельствует о возможности перенесения детьми первого года жизни тяжелых и негладких форм заболевания с высоким риском развития дыхательной недостаточности [10].

При заболевании крайне тяжелой степени развивается дыхательная недостаточность, в некоторых случаях острый респираторный дистресс-синдром, шок, признаки полиорганной недостаточности, энцефалопатия, сердечная недостаточность, нарушение свертываемости крови, острая почечная недостаточность, возможно появление экзантемы, в том числе в структуре Кавасаки-подобного синдрома, а также развитие синдрома Гийена — Барре [6, 11–14].

Преимущественные поражения органов и систем у детей при COVID-19, требующие реабилитации

Особенности вирусной пневмонии и ОРДС

Легочные поражения являются одними из наиболее типичных и часто встречающихся при COVID-19, однако у детей их регистрируют реже, чем у взрослых. По данным анализа педиатрических пациентов в Китае, пневмония в сочетании с лихорадкой или кашлем была отмечена у 30% детей, у 22% пневмония являлась единственным проявлением инфекции. Явления гипоксии наблюдались реже, но в ряде случаев имело место снижение сатурации ниже 93% или 94% [2, 5]. Согласно методическим рекомендациям «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей, версия 1 (24.04.2020)», клинические проявления поражения легких в виде появления одышки при физической нагрузке (крике/плаче), а также снижение сатурации крови ($SpO_2 \leq 95\%$) имеют место уже при средней степени тяжести заболевания. При тяжелой степени тяжести COVID-19 может отмечаться диспноэ (чувство нехватки воздуха, стеснения в области грудной клетки, одышка или тахипноэ), цианоз/акроцианоз, $SpO_2 \leq 93\%$.

Крайне тяжелая степень заболевания характеризуется развитием дыхательной недостаточности, респираторного дистресс-синдрома, шока, признаков полиорганной недостаточности (энцефалопатии, сердечно-сосудистой, почечной, печеночной недостаточности, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания).

ОРДС при COVID-19 чаще диагностируют на 8-е сутки от начала заболевания (частота развития ОРДС у больных в ОРИТ около 60%). Установле-

но, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19 быстрое прогрессирование легочных инфильтратов и полиорганной недостаточности совпадает с дисрегуляцией иммунного ответа и резким увеличением уровня провоспалительных цитокинов и других биохимических маркеров воспаления (ферритин > 1000 мкг/л и СРБ > 100 мг/л) [15]. Таким образом, поражение легких развивается при тяжелых формах коронавирусной инфекции в структуре общего гипервоспалительного синдрома, участвующего в поражении других органов и систем, однако в ряде случаев выявляются асимптомные поражения легочной ткани на КТ, что требует большей настороженности и применения методов визуализации у детей даже при отсутствии лихорадки. Специфические патоморфологические макроскопические признаки инфекции COVID-19 неизвестны, хотя имеющаяся по наблюдениям морфологическая картина может рассматриваться как характерная (резко преобладают признаки тяжелой дыхательной недостаточности, наблюдается картина острого респираторного дистресс-синдрома («шокового легкого» или диффузного альвеолярного повреждения), резкое полнокровие и диффузное уплотнение легких, что в ряде случаев приводит к развитию фиброза).

Неврологические проявления

В настоящее время конкретной информации о неврологических проявлениях у детей и их последствиях нет. Остается малоизученным вопрос о течении новой коронавирусной инфекции у детей с наличием патологии нервной системы в анамнезе [16]. Имеются единичные сообщения о возможном развитии энцефалита, миелита, поли- и мононевропатий, невропатии зрительного и тройничного нерва, возникновении инсультов, чаще описывают поражения черепных нервов с развитием anosmia, гипогевзии, выраженной астении и миалгии [1, 4]. SARS-CoV-2, как и другие вирусы, может воздействовать на нервную систему через прямое цитопатическое повреждение нервной ткани, чему пока не найдено доказательств, а также на фоне гипериммунного ответа, что может проявляться острой некротической энцефалопатией, описанной у нескольких взрослых пациентов [17]. Возможен также аутоиммунный механизм поражения нервной системы, проявляющийся синдромом Гийена — Барре. Важный механизм повреждения нервной системы связан с развитием критических состояний у пациентов, которым длительно проводят интенсивную терапию и искусственную вентиляцию легких из-за развития сепсиса и полиорганной недостаточности. У пациентов в реанимации могут возникать такие неврологические проявления, как энцефалопатия, миопатия, полиневропатия критических

состояний вследствие системной воспалительной реакции. По-видимому, большинство случаев неврологических осложнений, связанных с новой коронавирусной инфекцией, попадают именно в эту категорию [17].

У детей описаны единичные случаи энцефалита, менингоэнцефалита и острого диссеминированного энцефалита на фоне инфекции COVID-19 [34]. Возможна также декомпенсация преморбидного неврологического фона, в том числе с длительным сохранением и нарастанием имевшихся нарушений, или появление новой неврологической симптоматики.

Учитывая тропность вируса SARS-CoV-2 к респираторной системе, особого внимания заслуживают дети со слабостью дыхательных мышц, диафрагмы и дыхательной недостаточностью в анамнезе. Данные нарушения часто встречаются у пациентов с миастенией, миопатией, мышечной дистрофией, поражением мотонейронов, при некоторых заболеваниях обмена веществ, при органическом поражении ЦНС в результате демиелинизирующих заболеваний или в результате повреждения нервной системы гипоксического, ишемического, геморрагического или инфекционного генеза. Высокий риск тяжелого течения новой коронавирусной инфекции и ухудшения по основному неврологическому заболеванию имеют дети с эпилепсией, чувствительной к лихорадке (синдром Драве), а также пациенты с туберозным склерозом и энцефалитом Расмуссена, получающих иммуносупрессивную терапию [19].

Независимо от механизмов развития, формы и тяжести, сформировавшиеся стойкие нарушения нервной системы, требующие дальнейшей реабилитации, можно свести к нескольким основным синдромам: постинфекционный астенический синдром; синдром нарушения вегетативной нервной системы; синдром двигательных нарушений в виде парезов конечностей по центральному или периферическому типу; координаторные нарушения; нарушение психоречевых функций.

Желудочно-кишечные нарушения, ассоциированные с COVID-19

Частота вовлечения желудочно-кишечного тракта в инфекционный процесс у детей с COVID-19 выше, чем у взрослых пациентов, и составляет около 3–8% [20, 21]. Данные, полученные в Соединенных Штатах M.L. Holshue et al., подтверждают, что наиболее характерным симптомом COVID-19 с поражением ЖКТ является водянистая диарея. Длительность сохранения диареи, по данным авторов, составляет от 1 до 4 дней. Помимо этого, для новой коронавирусной инфекции с преимущественным поражением ЖКТ у детей характерны умеренная лихорадка, миалгии, вялость, го-

ловная боль и гастроинтестинальные проявления: боли в животе, тошнота, многократная рвота. У части пациентов (12–15%) ведущими в клинической картине являются тошнота, рвота и боли в животе [24]. SARS-CoV2 может поражать ЖКТ, проникая в энтероциты рецепторопосредованным способом, а также на фоне индуцированного им локального воспаления, способствующего повышению проницаемости слизистых оболочек и изменению состава микробиоты кишечника.

Основные клинические синдромы у реконвалесцентов COVID-19 с преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта: наличие рецидивирующей боли в животе или дискомфорта, с частотой не менее 3 дней в месяц на протяжении последних 3 месяцев, с продолжительностью заболевания не менее 6 месяцев.

Эти симптомы должны быть связаны не менее чем с 2 из 3 нижеследующих категорий клинических признаков: боль (или неприятные ощущения) ослабевают после акта дефекации; появление боли (или дискомфорта) совпадает по времени с изменением частоты стула; появление боли (или дискомфорта) совпадает по времени с изменением формы стула.

Медицинская реабилитация детей, перенесших COVID-19

Медицинская реабилитация детей, перенесших COVID-19, осуществляется после окончания острого (подострого) периода заболевания (второй и третий этапы медицинской реабилитации) в стационарных условиях в реабилитационных центрах или отделениях медицинской реабилитации медицинских организаций, оказывающих специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь, отделениях медицинской реабилитации, являющихся структурными подразделениями санаторно-курортных организаций (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 23 октября 2019 г. № 878н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации детей»). При выборе конкретной реабилитационной методики и выстраивании реабилитационного комплекса важно четко представлять, какие именно этиологические и патогенетические факторы подлежат коррекции. В большей мере это согласуется с так называемым синдромно-патогенетическим подходом.

В то же время имеется возможность нозологического подхода, подразумевающего использование конкретных реабилитационных методик или их комплексов при конкретном заболевании. Рационально сочетание нозологического подхода, дающего определенную структуру реабилитационного комплекса, и синдромно-патогенетического подхода, позволяющего индивидуализировать этот комплекс.

Реабилитация детей с бронхолегочной патологией, вызванной COVID-19

Анализ имеющихся данных свидетельствует о возможном формировании у детей и подростков с проявлениями острого респираторного дистресс-синдрома стойкого нарушения функции бронхолегочной системы в связи с развитием аутоиммунного воспаления в интерстициальной лёгочной ткани, с последующим исходом в фиброз [22]. Несмотря на незначительное число детей, имеющих такие нарушения, они нуждаются в использовании реабилитационных технологий на всех этапах оказания медицинской помощи, с целью обеспечения максимально высокого качества жизни и предупреждения инвалидизации [23].

Основные направления медицинской реабилитации детей с заболеваниями бронхолегочной системы, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией: респираторная реабилитация (восстановление или компенсация нарушенной функции внешнего дыхания); психологическая реабилитация (нивелирование проявлений психопатологических изменений у детей); нутритивная поддержка (оптимизация нутритивного статуса).

Принципы медицинской реабилитации детей с заболеваниями бронхолегочной системы, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией: возможно раннее начало, непрерывность реабилитации, комплексный характер, индивидуализация.

Программы медицинской реабилитации выполняют следующие задачи: тренировка компенсаторных возможностей кардиореспираторной системы, снижение количества обострений бронхолегочного процесса, повышение толерантности к физическим нагрузкам, профилактика фиброобразования лёгочной ткани, улучшение качества жизни [24].

Физические методы лечения и упражнения применяют в программах специализированной медицинской помощи (Приказ Минздрава России от 09.11.2012 г. № 741н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при пневмонии тяжелой степени тяжести с осложнениями») стационарно.

Реабилитационные технологии с доказанной эффективностью используются в программах реабилитации детей и подростков на всех этапах лечения и восстановления.

Критерием выбора методов медицинской реабилитации детей с патологией бронхолегочной системы, вызванной новой коронавирусной инфекцией, является ведущий клинический синдром (бронхообструктивный, синдром мукоцилиарной дисфункции, синдром респираторной мышечной дисфункции, синдром мукостаза, синдром пси-

хопатологических изменений, синдром белково-энергетической недостаточности).

Физические методы реабилитации при бронхообструктивном синдроме

Ингаляционная терапия муколитиками. Тиолы, N-ацетилцистеин (30 мг/кг/сут в 2–3 приема; стимуляторы выработки легочного сурфактанта: амброксолгидрохлорид (1–2 мг/кг/сут в 2–3 приема [26].

Галотерапия и галоингаляционная терапия. Используют 3–4 режимы, продолжительностью 30 мин, ежедневно, курс – 10–25 процедур. Галоингаляционная терапия трудно реализуема в связи с необходимостью тщательной дезинфекции масок-загубников и риском перекрёстного инфицирования пациентов [27].

Ингаляционная терапия бронхолитиками. Используют селективный β_2 -агонист (сальбутамол) в режиме «по требованию»; начальная доза детям старше 18 мес. – 2,5 мг до 4 раз в сутки; назначается перед проведением кинезиотерапии; при наличии обратимой бронхообструкции (прирост уровня ОФВ₁ после ингаляции бронхолитика >15%) назначается β_2 -адреностимулятор (сальбутамол) в сочетании с М-холинолитиком (ипратропия бромид) взрослым и детям старше 14 лет – 0,1–0,5 мг 3–4 раза в сутки или пролонгированные препараты (сальметерол, формотерол) детям 5 лет и старше – по 12 мкг каждые 12 ч [25].

Физические методы реабилитации при синдроме мукоцилиарной дисфункции

Методы поддержки легочного клиренса. CPAP (*Constant Positive Airway Pressure*) и ее вариант BiPAP (*BiPAP – Biphase Positive Airway Pressure*) – режим искусственной вентиляции лёгких, создающий на вдохе и выдохе пациента давление различного уровня. Режим вентиляции должен обеспечивать увеличение дыхательного объема до 10–15 мл/кг массы тела. При успешной инициации BiPAP-терапии в стационаре пациент продолжает лечение дома, продолжительность 1–2 ч. При тяжелой дыхательной недостаточности или при развитии респираторных инфекций BiPAP-терапия проводится одновременно с длительной кислородотерапией через специальный порт [28].

Осцилляционная модуляция дыхания. Обеспечивает положительное давление на выдохе внутрилегочными высокочастотными осцилляциями (флаттер, корнет, акапелла). Пациент повторяет маневр 10–15 вдохов, сопровождаемых откашливанием мокроты, хаффингом без устройства, кашлем. Цикл повторяется 3–4 раза, продолжительность по 15–20 мин, ежедневно [29, 30].

Интрапульмональная перкуссионная вентиляция (Intrapulmonary Percussive Ventilation – IPV). Создание высокочастотной вентиляции в открытом дыхательном контуре. Частота осцилляций от 11 до 30 Гц (660 – 1800 циклов в минуту). Выполняют при помощи транспортируемого кардиопульмонального дыхательного устройства [31].

Высокочастотные осцилляции грудной клетки. Устройства для механической экстраторакальной перкуссии легких путем высокочастотных осцилляций грудной клетки состоят из импульсного компрессионного генератора высокочастотных колебаний воздушного потока и системы подачи воздуха в надувной жилет. Жилет надевается на больного. Частота компрессий от 5 до 25 Гц, давление от 1 до 2–3 бар, продолжительность процедуры 5–30 мин, кратность 1–2 процедуры в сутки, курс подбирается индивидуально [32].

Методы коррекции респираторной мышечной дисфункции

Чрескожная электростимуляция диафрагмы. Применяется сегментарная методика. Длительность импульсов 0,5–10 мс, амплитуда 20–40 В, частота 8–20 имп./мин, ежедневно, продолжительность процедуры определяется индивидуально, курс 10–15 процедур [24].

Лечебная физическая культура. При проведении занятий ЛФК рекомендуется соблюдение последовательности этапов: ингаляция бронхолитика, муколитика, проведение комплекса дыхательных упражнений. Занятие состоит из 4 частей: разминка (15 мин, прыжки на минибатуте, упражнения на гимнастических мячах, прыжки со скакалкой, ходьба, наклоны, приседания, упражнения на шведской стенке), основная часть (30–45 мин, дренажные положения тела, клопф-массаж, упражнения с «давящей» лентой, флаттер), заключительная часть (10 мин, упражнения на гимнастических мячах, подвижные игры, прыжки со скакалкой и на минибатуте, ходьба, наклоны, приседания, упражнения на расслабление, диафрагмальное дыхание, дыхательные игры) и контроль (5 мин, форсированный выдох, кашель, плавное окончание занятия). Рекомендованы субмаксимальные физические нагрузки с элементами спорта: бег, плавание, велотренировки, ушу, йога, дозированная ходьба, терренкур [37].

Методы, корригирующие мукостаз

Активный цикл дыхания. Активная дыхательная техника – дыхание с форсированным выдохом (huffing), контролируемый кашель, релаксация и контроль дыхания. Хаффинг и контролируемый кашель составляют основу техники очищения дыхательных путей. Хаффинг – форсированный выдох при открытой голосовой щели. Контроли-

руемый кашель – медленный глубокий вдох, задержка дыхания на несколько секунд и последующие 2–3 кашлевых толчка. Активная дыхательная техника – это последовательные комбинации: релаксация и контроль дыхания, 3–4 воздействия на грудную клетку (перкуссия, вибрация), релаксация и контроль дыхания, 1–2 маневра с форсированным выдохом (хаффинг), релаксация и контроль дыхания. Контроль дыхания – спокойный период между более активными фазами цикла [24, 32, 33].

Аутогенный дренаж. Включает три ступени. Первая: отделение слизи – чередование обычного дыхания с дыханием уменьшенными объемами и с задержками дыхания на 1–3 с. Вторая: сбор слизи в крупных и средних бронхах – медленное дыхание с выдохом от 1/3 до 1/2 резервного объема выдоха. При появлении хрипов переходят к следующей ступени. Третья: эвакуация слизи – удаление мокроты повышенными объемами воздушного потока в сочетании с небольшими кашлевыми толчками и хаффингом. Каждая ступень – 2–3 мин, полный цикл – 6–9 мин [26, 34].

Мануальная перкуссия и вибрация. Применяют для улучшения отделения мокроты от стенок бронхов и ее продвижения в более крупные бронхи. Оптимальная частота вибрации 3–5 Гц. Вибрацию проводят после поколачивания и только во время выдоха, продолжительность вибрации – около минуты в каждом положении. Поколачивание осуществляется похлопыванием ладонью, сложенной «лодочкой», или полураскрытыми кулаками по грудной клетке. Поколачивание должно проводиться в каждом положении минимум одну минуту и только по ребрам [24].

Постуральный дренаж и перкуссия. Находясь в любой позиции постурального дренажа, пациент в течение 3–10 минут похлопывает себя по грудной клетке. Это сопровождается упражнениями на глубокое дыхание, вибрацией на выдохе и хаффингом. В день выполняют 2–3 процедуры. Используют модифицированные позиции постурального дренажа с исключением позиций вниз головой, нижние доли легких дренируются в горизонтальном положении или с легким наклоном [27].

Реабилитация детей с патологией нервной системы

Физические методы лечения детям с патологией нервной системы, вызванной COVID-19, подбирают в зависимости от возраста, ведущего патологического паттерна, степени двигательных нарушений (уровень по GMFCS), наличия осложнений основного патологического состояния.

Основными задачами реабилитации детей с последствиями поражения нервной системы являются: преодоление спастичности и снижение мы-

щечного тонуса (миорелаксирующие); тренировка моторных навыков; расширение функциональных возможностей пациента, облегчение самообслуживания; нивелирование двигательного дефицита (миостимулирующие и моторно-корректирующие методы); профилактика формирования контрактур, подвывихов и вывихов суставов, предотвращение или замедление прогрессирования заболевания и его осложнений (фибромодулирующие методы), коррекция астеноневротических проявлений (седативные методы).

Миорелаксирующие методы

Амплипульстерапия. Воздействуют на область проекции шейных и поясничных симпатических узлов, режим переменный РРІІІ и ІV по 5 мин каждый, частота 100 Гц, глубина модуляции 50–75%, соотношение посылок 2:3, сила тока по ощущению, курс 10–15 процедур ежедневно или через день.

Неселективная хромотерапия. Применяется локально на спастичные мышцы области лица, шеи. Длительность процедуры составляет от 2 до 4 мин на поле. Рекомендуемый курс лечения составляет от 8 до 10 ежедневных процедур.

Подводный душ-массаж и вихревые ванны. Используют методику, направленную на расслабление спастичных мышц. Продолжительность процедуры определяется возрастом пациента, составляя от 5 до 20 мин. Рекомендуемый курс лечения составляет до 10 процедур через день.

Теплотерапия. Парафин-озокеритовые аппликации. Салфеточно-аппликационная методика на спастичные группы мышц и на рефлексогенные зоны. Продолжительность процедуры составляет от 10 до 15 мин. Рекомендуемый курс лечения составляет от 8 до 14 процедур ежедневно.

Локальная воздушная криотерапия. Криотерапию проводят при наличии мышечных контрактур. Воздействуют локально с расстояния 7–15 см круговыми веерообразными движениями. Объемная скорость воздушного потока от 350 до 1550 л·мин⁻¹. Продолжительность процедуры составляет от 5 до 8 мин, ежедневно, курс 5–15 процедур.

Ударно-волновая терапия. Показаны комбинации УВТ с ботулинотерапией. Используют радикальную ударную волну. Число импульсов, частота и интенсивность подбираются индивидуально, курс 2–4 процедуры 1–2 раза в неделю.

Миостимулирующие методы

Амплипульстерапия. Проводят на шейный (поясничный) отдел позвоночника паравертебрально, режим переменный, РР І, частота модуляции 100 Гц, глубина модуляции 25–50%, длительность посылок 2–3 с, сила тока – до умеренной вибрации, 6 мин, ежедневно, курс – 6 процедур.

Метод искусственной коррекции движений – программируемая многоканальная электростимуляция мышц при ходьбе. В основе метода лежит принцип управления работой мышц с помощью электрической стимуляции низкочастотным импульсным током в определенные фазы цикла ходьбы пациента.

Фибромодулирующие методы

Аппликации лечебной грязи. Аппликации лечебных грязей применяют в виде «чулок», «брюк», «перчаток» и т.п. Температура грязи 40–42°C, от 8 до 15 мин (в зависимости от возраста). При воздействии на область контрактуры температуру иловой грязи можно повысить до 42°C. Продолжительность процедуры составляет от 10 до 15 мин. Курс лечения составляет от 8 до 12 процедур ежедневно.

Гальванизация и лекарственный электрофорез препаратов лечебной грязи. Используются местные и сегментарно-рефлекторные методики. Продолжительность воздействия подбирается в зависимости от возраста: от 6 до 15 мин. Курс лечения составляет от 6 до 10 ежедневных процедур.

Низкоинтенсивная магнитотерапия. Используются как локальные методики воздействия на область суставов и мышц, так и сегментарные методики. Длительность процедуры составляет от 6 до 10 мин. Рекомендуемый курс составляет 10 процедур ежедневно.

Фонофорез препаратов лечебных грязей применяется локально на спастичные мышцы. Методика контактная, лабильная. Время воздействия на одно поле составляет от 3 до 5 мин. Рекомендуемый курс лечения составляет до 10 процедур ежедневно или через день.

Моторнокорректирующие методы

Кинезотерапия – постепенное обучение правильным (простым и сложным) движениям, приводящее к нейрорефлекторному закреплению, предполагает адаптированные, постепенно возрастающие силовые воздействия, определённые строго индивидуально для каждого пациента, с учётом его анамнеза, возрастных, физиологических и других особенностей и других заболеваний, сопутствующих основному. Используются активные и пассивные методики. Кинезотерапия может быть активной (лечебная физкультура, механотерапия, в том числе с БОС) и пассивной (массаж и механотерапия).

Метод динамической проприоцептивной коррекции. Осуществляется с помощью специализированных костюмов (Адели, Гравистат, Атлант) – систем, состоящих из опорных эластичных регулируемых элементов, с помощью которых создаётся целенаправленная коррекция позы и дозиро-

ванная нагрузка на опорно-двигательный аппарат пациентов с целью нормализации проприоцептивной афферентации.

Метод рефлекторной локомоции (Войта). Обеспечивает спонтанную доступность для пациента, регуляцию равновесия тела при движениях («постуральное управление»), выпрямление тела против силы тяжести, целенаправленные хватательные и шаговые движения конечностей («фазная подвижность»). Длительность и количество занятий определяются индивидуально в зависимости от преобладающего патологического паттерна.

Метод проприорецепторного воздействия (Бобат). Основные направления воздействия Бобат-терапии: ингибция — подавление патологических движений и поз; фасилитация — облегчение выполнения естественных, физиологических движений и удержания физиологической позы; стимуляция, необходимая для усиления ощущения положения собственного тела в пространстве. Длительность и количество занятий определяются индивидуально в зависимости от преобладающего патологического паттерна.

Гидрокинезотерапия в лечебных бассейнах. Используется комплекс упражнений, направленный на уменьшение спастичности мышц, увеличение объема активных движений в суставах конечностей, укрепление ослабленных мышц. Занятия индивидуальные. Рекомендуемый курс лечения составляет от 10 до 15 ежедневных посещений.

Кинезиотейпирование. Применяется в комплексном лечении пациентов с двигательным дефицитом. Используются следующие техники, в зависимости от преобладающего патологического паттерна: наложение на мышцы, наложение для связок, коррекционные техники.

Реабилитация детей с патологией желудочно-кишечного тракта

Реабилитационные технологии у детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, ассоциированными с COVID-19, используют для купирования остаточных проявлений нарушений пищеварения, стимуляции репаративной регенерации эпителия, повышения уровня неспецифической резистентности организма, коррекции астенического, иммуносупрессивного, тревожно-депрессивного синдромов.

Критериями выбора методов медицинской реабилитации детей с патологией желудочно-кишечного тракта, вызванной новой коронавирусной инфекцией, является ведущий клинический синдром (болевой, синдром раздраженного кишечника, синдром дисбиотических нарушений, синдром функциональной диареи, синдром функциональных запоров, синдром белково-энергетической недостаточности) [38].

Основные задачи реабилитации: коррекция моторно-эвакуаторной функции толстой кишки миорелаксирующие, миостимулирующие методы), коррекция астено-вегетативных нарушений (седативные методы).

Миорелаксирующие методы (при спастическом запоре)

Амплипульстерапия. Применяют на область живота, режим переменный, РРІ, IV или III, IV, по 4–5 мин каждым родом работ, частота 100 Гц, глубина модуляций 25–50%, посылка — пауза 2–3 с, по 8–10 мин, ежедневно, курс — 8–10 процедур.

Интерференцтерапия. Применяют на область передней брюшной стенки по 4-электродной методике, частота 90–100 Гц, сила тока — до умеренной вибрации, 8–12 мин в зависимости от возраста, ежедневно, курс — 8–10 процедур.

Локальная воздушная криотерапия. Выполняют на область передней брюшной стенки по часовой стрелке дважды по 1, 1,5 и 2 мин. С аналогичным интервалом в зависимости от возраста, ежедневно, курс — 8–10 процедур.

Миостимулирующие методы (при гиподинамическом запоре)

Диадинамотерапия. Воздействуют на область живота токами ОР 2–3 мин, КП 2–3 мин, сила тока по ощущениям безболезненной вибрации, ежедневно, курс — 8–10 процедур.

Амплипульстерапия. Воздействуют на область живота, режим переменный, РРІІ, частота 30 Гц, глубина модуляций 100%, длительность посылок тока 2–3 с, по 5–10 мин, ежедневно или через день, курс — 8–10 процедур.

Лечебный массаж. Выполняют массаж живота, спины. Продолжительность процедуры — 8–10 мин, ежедневно, курс — 10 процедур.

Седативные методы

Хвойные ванны (йодобромные, хлоридные, натриевые). Температура воды 36–37°C, продолжительность процедуры 8–12 мин, через день, курс — 8–10 процедур.

Местная иммуномодулирующая терапия

Микроволновая терапия (дети с 2 лет). СВВ-излучение на проекцию желчного пузыря. Мощность с 2–3 Вт (детям старшего возраста дозировка по ощущению тепла), длительность процедуры от 5 до 12 мин в зависимости от возраста. Курс 8–12 процедур через день.

Пелоидотерапия. Грязевые аппликации с температурой 38–42°C накладывают на область живота и сегментарно сзади. Продолжительность процедуры 10–20 мин. Курс из 8–10 процедур через день.

Электрофорез. Методика лекарственного электрофореза с использованием 3 электродов. С раздвоенного анода на передней поверхности живота в области проекции печени и поджелудочной железы осуществляется введение 2% раствора сульфата цинка (по 6 мл на прокладку площадью 150 см²). С катода площадью 300 см² в нижнегрудном отделе позвоночника (зона Th8 – Th12) вводится 6 мл 3% раствора тиосульфата натрия. Сила тока подбирается индивидуально с учетом площади электродов и субъективных ощущений больного в пределах от 5 – 10 до 15 мА. Плотность тока не более 0,05 – 0,06 мА/см². Продолжительность процедуры составляет 15 – 20 – 25 мин. На курс лечения назначают 10 – 15 процедур, проводимых ежедневно.

Методы психологической реабилитации

Дети и подростки уязвимы по развитию синдрома посттравматического стресса. Психопатологические изменения у детей с пневмониями, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией, представлены психогенными невротическими реакциями на сам факт соматического страдания, а также невротическими расстройствами, преимущественно в виде астенических состояний и расстройств депрессивного спектра, включающих тревожные, тревожно-депрессивные, тревожно-ипохондрические, истериоидодепрессивные состояния. Психологическое консультирование необходимо для быстреего выздоровления. Для детей более старших возрастов, особенно с проявлениями фобий, тревожности, психологических расстройств, показаны активная психологическая поддержка и лечение. Применяют методы комплексной когнитивно-ориентированной психотерапии с использованием параллельно-последовательных компонентов: психообразовательного; когнитивно-каузально-ориентированного, гипнотерапевтического.

Нутритивная поддержка в процессе проведения медицинской реабилитации

Снижение физической активности детей, находящихся в стационаре, в том числе в условиях отделения интенсивной терапии, а также катаболические изменения, особенно в скелетных мышцах, уменьшение объема потребления пищи снижают в последующем эффективность реабилитационных мероприятий. Нутритивная поддержка является независимым фактором, улучшающим исход лечения, кратко- и долгосрочные прогнозы, снижающим частоту осложнений.

Европейской ассоциацией клинического питания и метаболизма (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism – ESPEN) рекомендован алгоритм проведения оценки уровня питания с последующим определением степени наруше-

ний нутритивного статуса у взрослых пациентов с COVID-19, включающий скрининг недоедания, оптимизацию нутритивного статуса, использование добавок с витаминами и минералами, регулярную физическую активность, дополнительное оральное питание (сипинг), энтеральное питание [35].

Физиологические потребности в энергии для детей рассчитываются на основании принятых в Российской Федерации нормативных актов из расчета 110 – 115 ккал/кг массы тела для детей до 1 года и от 1200 до 2900 ккал/сут для детей старше 1 года [36].

Заключение

В настоящее время объективная информация о заболеваемости, клинических особенностях, последствиях перенесенной детским населением новой коронавирусной инфекции COVID-19 представлена единичными исследованиями. Ранние данные свидетельствуют о том, что воздействие инфекции на детей менее выражено, чем на взрослых, однако остается достаточно много вопросов, особенно в отношении воздействия на детей с коинфекцией (РСВ, риновирус, бокавирус, аденовирус) и коморбидными состояниями (заболевания органов дыхания (бронхиальная астма), заболеваниями ЛОР-органов, сердечно-сосудистой системы). Даже незначительное количество этих исследований позволяет определить основные последствия воздействия на детский организм новой коронавирусной инфекции, а также тактику дальнейшего ведения пациентов данной группы.

Основные требования к проведению медицинской реабилитации детям, перенесшим новую коронавирусную инфекцию: адекватность и своевременность.

Основные принципы медицинской реабилитации детей данной группы: раннее начало, этапность, непрерывность и последовательность, комплексность, персонализация, активное участие пациента.

При выборе конкретного метода реабилитации и формировании реабилитационного комплекса рационально сочетать нозологический и синдромно-патогенетический подходы, позволяющие индивидуализировать процесс реабилитации.

Необходимые условия для проведения эффективной реабилитации: оснащение современным оборудованием, квалифицированный персонал, соответствие используемых методов клиническим рекомендациям, основанным на доказательствах, система оценки качества медицинской помощи.

Литература

1. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19, An Overview of the

- Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*: May 2020; 39 (5): 355-368. <http://doi.org/10.1097/INF.0000000000002660>.
2. Xia W, Shao J, Guo Y. et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID19 infection: Different points from adults. *Pediatric Pulmonology*. 2020; 55:1169–1174. <https://doi.org/10.1002/ppul.24718>.
 3. Зверева, Н.Н. Коронавирусная инфекция у детей / Н.Н. Зверева [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – № 99 (2). – С. 270 – 278.
 4. Liang Su, Xiang Ma, Huafeng Yu et al. The different clinical characteristics of corona virus disease cases between children and their families in China – the character of children with COVID-19. *Emerging Microbes & Infections*, 2020: 9(1): 707-713. <http://doi.org/10.1080/22221751.2020.1744483>.
 5. Qiu H, Wu J, Hong L et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*: March 30, 2020. <https://publons.com/publon/31058941>.
 6. Ludvigsson J. F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica*, 23 March 2020. <http://doi.org/10.1111/apa.15270>
 7. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации. <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/06/03/14109-minzdrav-rossii-utverdil-7-versiyu-metodicheskikh-rekomendatsiy-polecheniyu-covid-19>.
 8. Методические рекомендации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 1 (24.04.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации. https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/100/original/24042020_child_COVID-19_1_Final.pdf
 9. Cruz AT, Zeichner SL. COVID-19 in Children: Initial Characterization of the Pediatric Disease. *Pediatrics*, 2020;145(6):e20200834.
 10. Dong Y, Mo X, Hu Y. et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020 June 1; 145(6). <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>.
 11. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020:1–10. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
 12. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *The Lancet*.: May 13, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X).
 13. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C et al. Hyperinammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020 May 23; 395: 1607-08. . [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1).
 14. Shekerdemian L, Mahmood N, Wolfe K et al. Characteristics and Outcomes of Children with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr*. 2020 May 11. <http://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1948>.
 15. England JT, Abdulla A, Biggs CM et al. Weathering the COVID-19 storm: lessons from hematologic cytokine syndromes. *Blood Rev*. 2020 May 15;100707. <http://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100707>.
 16. Prateek Kumar Panda, Indar Kumar Sharawat. COVID-19 (SARS-CoV-2 Infection) and Children: *Pediatric Neurologist's Perspective The Indian Journal of Pediatrics* 27 April 2020. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03326-8>.
 17. McNamara D. More Evidence Supports COVID-19/ Guillain-Barré Link. <https://www.medscape.com/viewarticle/928975>.
 18. Основные принципы ведения неврологических пациентов в период пандемии COVID-19 / С.В. Копишинская [и др.] // Нервно-мышечные болезни. – 2020. – № 10 (1). – С. 31 – 42.
 19. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. [published online ahead of print, 2020 Mar 3. *Gastroenterology*2020;S0016-S5085(20)30281-X. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054>.
 20. Ong J, Young BE, Ong S. COVID-19 in gastroenterology: a clinical perspective. *Gut*. 2020 Mar 20. pii: gutjnl-2020-321051. <http://doi.org/10.1136/gutjnl2020-321051>.
 21. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*; February, 2020;8(4). [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X).
 22. Burnham EL, Janssen WJ, Riches DW, Moss M, Downey GP. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance. *Eur Respir J* 2014; 43: 276 – 85.
 23. Самойлова, И.Г. Медицинская реабилитация детей, перенесших нейроинфекции: организационные подходы / И.Г. Самойлова // Журнал инфектологии. – 2017. – № 9(1). – С. 104 – 106.
 24. Britto RR, Brant TC, Parreira VF. [Recursos Manuais e Instrumentais em Fisioterapia Respiratória]. *Manual and Instrumental Resources in Respiratory Physiotherapy*. 2nd Edition. Manole, 2014.
 25. Abdel basset WKM, Elnegamy TEH. Effect of chest physical therapy on pediatrics hospitalized with pneumonia. *International Journal of Health and Rehabilitation Sciences* 2015;4(4):219-26.
 26. Corten L, Morrow BM. Autogenic drainage in children with cystic fibrosis. *Pediatric Physical Therapy* 2017;29(2):106-17.
 27. Черкашина, И.В. Муковисцидоз / И.В. Черкашина // Физическая и реабилитационная медицина : национальное руководство / под ред. Г.Н. Пономаренко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 299 – 304.
 28. Chisti MJ, Salam MA, Smith JH, Ahmed T, Pietroni MAC, Shahunja KM, et al. Bubble continuous positive airway pressure for children with severe pneumonia and hypoxaemia in Bangladesh: an open, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386(9998):1057 – 65.
 29. Figueroa L, Laffaye F. Early use of continuous positive airway pressure in the treatment of moderate to severe acute lower respiratory tract infections among patients younger than 2 years old. *Archivos Argentinos de Pediatría [Argentine Archives of Pediatrics]* 2017;115(3):277–81.
 30. Morrison L, Agnew J. Oscillating devices for airway clearance in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 5. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD006842.pub4>.
 31. Guimaraes FS, Lopes AJ, Constantino SS, Lima JC, Canuto P, Menezes SLS. Expiratory rib cage compression in mechanically ventilated subjects: a randomized crossover trial. *Respiratory Care* 2014;59(5):678-85.
 32. Button BM, Wilson C, Dentice R, Cox NS, Middleton A, Tannenbaum E, et al. Physiotherapy for cystic fibrosis in Australia and New Zealand: a clinical practice guideline. *Respirology* 2016;21(4):656-67.

33. Chaves GSS, Fregonezi GAF, Dias FAL, Ribeiro CTD, Guerra RO, Freitas DA, et al. Chest physiotherapy for pneumonia in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 9. [http://doi: 10.1002/14651858.CD010277.pub2](http://doi:10.1002/14651858.CD010277.pub2).

34. Corten L, Jelsma J, Human A, Rahim S, Morrow B. Assisted autogenic drainage in infants and young children hospitalised with uncomplicated pneumonia, a pilot study. *Physiotherapy Research International* 2017 July 19 [Epub ahead of print]. [http://doi: 10.1002/pri.1690](http://doi:10.1002/pri.1690).

35. Barazzoni R et al., ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection, *Clinical Nutrition*, <http://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022>.

36. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. — 36 с.

37. Медицинская реабилитация / под ред. В.М. Боголюбова. — Изд. 3-е, испр. и доп. — М.: Издательство БИНОМ, 2010. — Книга III. — 368 с.

38. Физioterapia и реабилитация / под ред. В.М. Боголюбова. — М.: Издательство БИНОМ, 2012. — Книга II. — 312 с.

References

1. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19, An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*: May 2020; 39 (5): 355-368. <http://doi.10.1097/inf.0000000000002660>.

2. Xia W, Shao J, Guo Y. et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID19 infection: Different points from adults. *Pediatric Pulmonology*. 2020; 55:1169–1174. <https://doi.org/10.1002/ppul.24718>.

3. Zvereva N.N. Koronavirusnaya infekciya u detej/ N.N. Zvereva, M.A. Sajfullin, A.YU. Rtishchev i dr.// *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*. -2020.- № 99 (2).- S. 270 – 278.

4. Liang Su, Xiang Ma, Huafeng Yu et al. The different clinical characteristics of corona virus disease cases between children and their families in China – the character of children with COVID-19. *Emerging Microbes & Infections*, 2020; 9(1): 707-713. <http://doi:10.1080/22221751.2020.1744483>.

5. Qiu H, Wu J, Hong L et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*: March 30, 2020. <https://publons.com/publon/31058941>.

6. Ludvigsson J. F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica*, 23 March 2020. <http://doi.org/10.1111/apa.15270>.

7. Vremennye metodicheskie rekomendacii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versiya 7 (03.06.2020). Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/06/03/14109-minzdrav-rossii-utverdil-7-versiyu-metodicheskikh-rekomendatsiy-po-lecheniyu-covid-1>.

8. Metodicheskie rekomendacii «Osobennosti klinicheskikh proyavlenij i lecheniya zabollevaniya, vyzvannogo novoj koronavirusnoj infekciej (COVID-19) u detej. Versiya 1 (24.04.2020). Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/100/original/24042020_child_COVID-19_1_Final.pdf.

9. Cruz AT, Zeichner SL. COVID-19 in Children: Initial Characterization of the Pediatric Disease. *Pediatrics*, 2020;145(6):e20200834.

10. Dong Y, Mo X, Hu Y. et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020 June 1; 145(6). <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>.

11. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;1 – 10. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

12. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *The Lancet*: May 13, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X).

13. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020 May 23; 395: 1607-08. . [http://doi: 10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](http://doi:10.1016/S0140-6736(20)31094-1).

14. Shekerdemian L, Mahmood N, Wolfe K et al. Characteristics and Outcomes of Children with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr*. 2020 May 11. [http://doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948](http://doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1948).

15. England JT, Abdulla A, Biggs CM et al. Weathering the COVID-19 storm: lessons from hematologic cytokine syndromes. *Blood Rev*. 2020 May 15;100707. [http://doi: 10.1016/j.blre.2020.100707](http://doi:10.1016/j.blre.2020.100707).

16. Prateek Kumar Panda, Indar Kumar Sharawat. COVID-19 (SARS-CoV-2 Infection) and Children: Pediatric Neurologist's Perspective *The Indian Journal of Pediatrics* 27 April 2020. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03326-8>.

17. McNamara D. More Evidence Supports COVID-19/ Guillain-Barré Link. <https://www.medscape.com/viewarticle/928975>.

18. Osnovnye principy vedeniya nevrologicheskikh pacientov v period pandemii COVID-19/ C. V. Kopishinskaya, N.O. Zharinova, I.A. Velichko i dr.// *Nervno-myshechnye bolezniyu- 2020.- №10(1).- S.31 – 42*.

19. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. [published online ahead of print, 2020 Mar 3. *Gastroenterology*2020;S0016-S5085(20)30281-X. <http://doi:10.1053/j.gastro.2020.02.054>.

20. Ong J, Young BE, Ong S. COVID-19 in gastroenterology: a clinical perspective. *Gut*. 2020 Mar 20. pii: gutjnl-2020-321051. [http://doi: 10.1136/gutjnl2020-321051](http://doi:10.1136/gutjnl2020-321051).

21. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*; February, 2020;8(4). [http://doi: 10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](http://doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X).

22. Burnham EL, Janssen WJ, Riches DW, Moss M, Downey GP. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance. *Eur Respir J* 2014; 43: 276 – 85.

23. Samojlova I.G. Medicinskaya reabilitaciya detej, pernesshij nejroinfekcii: organizacionnye podhody *Zhurnal infektologii*.- 2017.-№ 9(1).- S. 104-106.

24. Britto RR, Brant TC, Parreira VF. [Recursos Manuais e Instrumentais em Fisioterapia Respiratória]. *Manual and Instrumental Resources in Respiratory Physiotherapy*. 2nd Edition. Manole, 2014.

25. Abdel basset WKM, Elnegamy TEH. Effect of chest physical therapy on pediatrics hospitalized with pneumonia. *International Journal of Health and Rehabilitation Sciences* 2015;4(4):219-26.

26. Corten L, Morrow BM. Autogenic drainage in children with cystic fibrosis. *Pediatric Physical Therapy* 2017;29(2):106-17.

27. Cherkashina I.V. Mukoviscidoz// *Fizicheskaya i reabilitacionnaya medicina: nacional'noe rukovodstvo / pod red. G.N.Ponomarenko*. — М.: GEOTAR-Media, 2016. S.299-304.

28. Chisti MJ, Salam MA, Smith JH, Ahmed T, Pietroni MAC, Shahunja KM, et al. Bubble continuous positive airway pressure for children with severe pneumonia and hypoxaemia in Bangladesh: an open, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386(9998):1057-65.
29. Figueroa L, Laffaye F. Early use of continuous positive airway pressure in the treatment of moderate to severe acute lower respiratory tract infections among patients younger than 2 years old. *Archivos Argentinos de Pediatría [Argentine Archives of Pediatrics]* 2017;115(3):277-81.
30. Morrison L, Agnew J. Oscillating devices for airway clearance in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 5. <http://doi:10.1002/14651858.CD006842.pub4>.
31. Guimaraes FS, Lopes AJ, Constantino SS, Lima JC, Canuto P, Menezes SLS. Expiratory rib cage compression in mechanically ventilated subjects: a randomized crossover trial. *Respiratory Care* 2014;59(5):678-85.
32. Button BM, Wilson C, Dentice R, Cox NS, Middleton A, Tannenbaum E, et al. Physiotherapy for cystic fibrosis in Australia and New Zealand: a clinical practice guideline. *Respirology* 2016;21(4):656-67.
33. Chaves GSS, Fregonezi GAF, Dias FAL, Ribeiro CTD, Guerra RO, Freitas DA, et al. Chest physiotherapy for pneumonia in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 9. <http://doi:10.1002/14651858.CD010277.pub2>.
34. Corten L, Jelsma J, Human A, Rahim S, Morrow B. Assisted autogenic drainage in infants and young children hospitalised with uncomplicated pneumonia, a pilot study. *Physiotherapy Research International* 2017 July 19 [Epub ahead of print]. <http://doi:10.1002/pri.1690>.
35. Barazzoni R et al., ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection, *Clinical Nutrition*, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022>.
36. Normy fiziologicheskikh potrebnostej v energii i pishchevyh veshchestvah dlya razlichnyh grupp naseleniya Rossijskoj Federacii. Metodicheskie rekomendacii. M.: Federal'nyj centr gigieny i epidemiologii Rospotrebnadzora, 2009. 36 s.
37. Medicinskaya reabilitaciya/ Pod red. V.M. Bogolyubova. Kniga III. — Izd. 3-e, ispr. i dop. — M.: Izdatel'stvo BINOM, 2010. — 368 s.
38. Fizioterapiya i reabilitaciya. Kniga II / Pod red. V.M. Bogolyubova. — M.: Izdatel'stvo BINOM, 2012. — 312 s.

Авторский коллектив:

Лобзин Юрий Владимирович — директор Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; заведующий кафедрой инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор, академик РАН, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Минздрава России; тел.: 8(812)234-60-04, e-mail: niidi@niidi.ru

Черкашина Ирина Викторовна — заведующая отделением медицинской реабилитации Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, заведующая кафедрой физической и реабилитационной медицины Федерального научного центра реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта, д.м.н.; тел.: 8(812)234-60-04, +7-981-770-15-86, e-mail: niidi@niidi.ru

Самойлова Ирина Геннадьевна — главный врач Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н.; тел.: 8(812)234-60-04, e-mail: niidi@niidi.ru

ТЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) У БЕРЕМЕННОЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

А.С. Ковальчук, А.Н. Кучерявенко

Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

New coronavirus infection (COVID-19) in a pregnant woman (clinical case)

A.S. Kovalchuk, A.N. Kutsheriavenko

Clinical Infectious Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В настоящее время имеются немногочисленные данные о влиянии коронавирусной инфекции COVID-19 на течение беременности, родов, состояние плода и послеродовой период. В статье описан клинический случай тяжелого течения коронавирусной инфекции COVID-19 у беременной пациентки со стремительным развитием острого респираторного дистресс-синдрома.

Ключевые слова: беременность, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, клиническая картина.

Введение

Беременность — физиологическое состояние, увеличивающее риски заражения респираторными вирусными инфекциями и вероятность тяжелого течения данных заболеваний, учитывая физиологическую перестройку иммунной системы женщины [1].

Данные относительно большей подверженности беременных женщин коронавирусной инфекции COVID-19 противоречивы. Имеющиеся данные говорят о более тяжелом течении COVID-19 у беременных по сравнению с общей популяцией [2–4]. В Швеции, по данным Агентства общественного здравоохранения, имеются сведения о том, что у беременных женщин и женщин в послеродовом периоде риск госпитализации в отделения интенсивной терапии выше, по сравнению с небеременными женщинами этого же возраста с лабораторно подтвержденным SARS-CoV-2 [5].

В имеющихся публикациях из Ирана говорится о 7 умерших беременных из 9 с тяжелым течением COVID-19. На момент публикации одна пациентка находилась в тяжелом состоянии на ИВЛ, а вторая выздоровела после длительной госпитализации и терапии. Течение заболевания у беременных было более тяжелым, чем у членов их семей [6].

Также у беременных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 возможно молниеносное развитие критического состояния на фоне довольно стабильного течения заболевания [7].

Abstract

Currently, there is little data on the effect of coronavirus infection COVID-19 on pregnancy, childbirth, the condition of the fetus, and the postpartum period. The article describes a clinical case of severe coronavirus infection of COVID-19 in a pregnant patient, with the rapid development of acute respiratory distress syndrome.

Key words: pregnancy, new coronavirus infection, COVID-19, clinical presentation.

Наиболее высокий риск развития тяжелого течения COVID-19 возникает у беременных, имеющих соматические заболевания [8].

Если говорить о вертикальной передаче коронавируса от матери к плоду, то в образцах амниотической жидкости и плацент вирус выявлен не был [9], хотя имеются данные о выявлении вируса в грудном молоке методом полимеразной цепной реакции [10]. Также случаи инфицирования детей COVID-19 в неонатальном периоде были связаны с тесным контактом с зараженной матерью или лицами, осуществляющими уход за детьми [7, 9, 11].

При анализе симптомов у беременных с COVID-19 наиболее характерными явились: лихорадка, встречающаяся в 87,5% случаев заболевания, кашель (53,8% случаев), усталость (22,5% случаев), миалгия (16,3% случаев), одышка (11,3% случаев), диарея (8,8% случаев), боль в горле (7,5% случаев). Осложнения беременности были представлены: выкидышами (2%); задержкой роста плода (10%), дистрессом плода (10,7%), преждевременными родами (21,3–39,0%). Родоразрешение у 91% беременных происходило путем операции кесарева сечения по различным показаниям [12, 13].

Имеются данные об увеличении частоты кесарева сечения у беременных с COVID-19 в связи с развитием дистресс-синдрома у плода [3].

Низкая масса тела (<2500 г) у детей при рождении от пациенток с COVID-19 была диагностирована в 5,3% родов. Асфиксия новорожденного,

мертворождение, неонатальная смерть встречались в 1,2% родов [12, 13].

Клинический случай

Беременная 26 лет была переведена в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина из родильного дома города Санкт-Петербурга 30.03.2020 г. на 3-й день заболевания с диагнозом направления: «Беременность 27 5/7 недель. Угрожающие преждевременные роды. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ). Внебольничная левосторонняя нижнедолевая пневмония. ДН-0». Пациентка предъявляла жалобы на общую слабость, редкий непродуктивный кашель.

Из анамнеза заболевания известно, что 3 дня назад появился сухой кашель, дискомфорт при глотании, повышение температуры тела до 38,3°C. На второй день заболевания жалобы были прежние, появились боли в нижних отделах живота. Бригадой скорой медицинской помощи была госпитализирована в родильный дом, где получала инфузионную, симптоматическую, антибактериальную терапию (цефалоспорины 3 поколения 4 г в сутки), была консультирована терапевтом.

Эпидемиологический анамнез: первый день болезни пациентки пришелся на 12-й день после возвращения мужа из Финляндии, вскоре заболевшего ОРВИ с повышением температуры тела до 38,0°C и кашлем. Со слов, мазок на COVID-19 у мужа отрицательный.

При поступлении в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина осмотрена врачом-инфекционистом и акушером-гинекологом, диагноз при поступлении: «Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ). Внебольничная левосторонняя нижнедолевая пневмония. ДН-0. Беременность 27 5/7 недель. Угрожающие ранние преждевременные роды. Анемия легкой степени тяжести. Миопия средней степени тяжести».

При поступлении в стационар состояние пациентки расценено как средней степени тяжести, для динамического наблюдения госпитализирована в отделение анестезиологии-реанимации с оперблоком на 3 стола (ОАР). Температура тела была 37,4°C, ЧДД 16 в минуту, Ps 90 ударов в минуту, артериальное давление в пределах 120/70 мм.рт.ст. SpO₂ атмосферным воздухом 98%. Пациентке продолжена антибактериальная терапия цефтриаксоном 2,0 г в сутки, начата токолитическая терапия гексопреналином 20 мкг в сутки 3 дня, проведена профилактика респираторного дистресс-синдрома плода (дексаметазон 8 мг №3), симптоматическая терапия (таблетки от кашля), антианемическая терапия.

На 4-й день заболевания состояние пациентки оценивалось как тяжелое, максимальные цифры температуры тела до 38,5°C, ЧДД до 26 в минуту,

Ps 100 ударов в минуту, артериальное давление в пределах 100/60 мм рт. ст. SpO₂ атмосферным воздухом 94–96%, индекс оксигенации 443 мм рт. ст. В течение дня отмечается снижение сатурации при дыхании атмосферным воздухом до 88–93%, в связи с чем налажена инсуфляция увлажненного кислорода через носовые канюли 4 л/мин. С целью уточнения характера процессов в легких пациентке была выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, по заключению которой имелась двусторонняя альвеолярно-интерстициальная пневмония. Пациентка проконсультирована по видеоконференцсвязи в Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова. Решено добавить к терапии осельтамивир 75 мг по 1 таб. 2 раза в день.

На 5-й день заболевания на фоне проводимой терапии у пациентки появился приступообразный кашель, narосла одышка. Ps 114 уд/мин, ЧДД до 26 в минуту, артериальное давление в пределах 100/60 мм рт. ст., SpO₂ на фоне инсуфляции увлажненным кислородом до 90%. Начата неинвазивная вентиляция легких, на фоне которой состояние пациентки без положительной динамики, в связи с чем осуществлен перевод на инвазивную искусственную вентиляцию легких с медикаментозной седацией и вазопрессорной поддержкой норадреналином. В течение дня индекс оксигенации 648–324–111 мм рт. ст.

Пациентке выполнено УЗИ, по заключению которого беременность прогрессирует. Срок гестации 28 6/7 недель. По данным доплерометрии кровотоков в системе мать – плацента – плод не нарушен. Учитывая срок гестации и нахождение пациентки на ИВЛ под воздействием миорелаксантов и седативных препаратов, состояние плода оценивалось по результатам проводимой доплерометрии. Нарушения кровотоков в системе мать – плацента – плод за всё время наблюдений выявлено не было.

К проводимой терапии добавлен меропенем 6 г/сут 14 дней, джозамицин 1 г/сут 10 дней, омепразол 40 мг/сут, 25% раствор альбумина внутривенно капельно, 400 мг лопинавир + 100 мг ритонавир 2 раза в сутки 14 дней.

Получен ПЦР COVID-19 от 30.03.2020 г. – положительный. Сформулирован диагноз: «Коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19, вирус идентифицирован, тяжелое течение. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. ДН-III. ОРДС. Беременность 29 1/7 недели. Анемия средней степени тяжести». Произведена отмена осельтамивира. Динамика показателей общеклинического и биохимического анализов крови представлена в таблице.

С 5-х по 11-е сутки заболевания состояние пациентки было тяжелое, стабильное. Пациентка

Динамика показателей общеклинического и биохимического анализов крови

Показатель	Единицы измерения	Референсные значения	Дата/день госпитализации										
			30.03/1	31.03/2	01.04/3	02.04/4	03.04/5	04.04/6	05.04/7	06.04/8	07.04/9	08.04/10	13.04/15
			День болезни										
			3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	17
Лейкоциты	10 ⁹ /л	3,98 – 10,04	6,6	6,7	9,0	13,0	8,0	13,0	15,0	13,6	12,8	9,7	10,8
Лимфоциты	%	19 – 40	15	13	9	7	10	8	13	11,8	10,4	12,9	17,6
Нейтрофилы	%	7 – 72	77	82	86	89	82	86	79	78	80	75	70,7
ПЯ	%	1 – 5				4		5	22		3		
СЯ	%	46 – 72				82		82	56		85		
Гемоглобин	10 ¹² /л	117 – 147	115	105	90	99	87	86	94	86	97	89	105
Тромбоциты	10 ⁹ /л	150 – 400	143	147	147	229	179	228	289	287	319	295	336
Общий белок	г/л	66 – 87	65	53	53	53	53	63	67	63	66	59	
Альбумин	г/л	39,7 – 49,4						29,6	33	31,7	33	36,4	
Креатинин	мкмоль/л	44 – 80	29	27,9	28	36	35	37	25	30,9	34,5	31,7	
Мочевина	ммоль/л	2,14 – 7,14	0,9	0,7	0,7	0,9	1,4	2,8	2,0	4,4	3,3	2,6	
Глюкоза	ммоль/л	4,11 – 5,89	5,8	6,6	6,7	6,0	10,0	11,7	6,7	4,6	7,3	3,8	
АЛТ	Ед/л	0 – 33	33	39	40	41	41	42	121	38	35	48	
АСТ	Ед/л	0 – 32	44	46	47	49	58	73	68	66	55	67	
Билирубин общий	мкмоль/л	1,2 – 21	11,4	5	5	20	15	12,6	11	14	17,7	26,7	12,6
ЛДГ	Ед/л	240 – 480	613	630	630	947			1489	969		835	341
СРБ	мг/л	0 – 5	25,6	24	16	61	101	69	78	26,6	17,9	14,2	2,5
Прокальцитонин	нг/мл	0 – 0,1		0,09		0,3	42	27	17	8,1	10	0,5	

СЯ – сегментоядерные нейтрофилы; ПЯ – палочкоядерные нейтрофилы; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

находилась на ИВЛ с медикаментозной седацией, получала патогенетическую, этиотропную, симптоматическую терапию.

На 6-е сутки заболевания у пациентки отмечено повышение АД до 144/63 мм рт. ст., появились отеки нижних конечностей, кистей рук. В общем анализе мочи белок 0,75 г/л. Суточная протеинурия составила 2,3 г/сутки. Сформулирован диагноз: «Коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19, вирус идентифицирован, тяжелое течение. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. ДН-III. ОРДС. Беременность 29 2/7 недели. Умеренная презклампися. Анемия средней степени тяжести». К лечению добавлена терапия MgSO₄ 25% микроперфузией со скоростью 4 мл/ч и гипотензивная терапия метилдопа 1 г в сутки и нифедипином 30 мг в сутки.

На 11-й день заболевания на фоне проводимой интенсивной терапии состояние беременной улучшилось, произведена экстубация. Ps 84 уд./мин, ЧДД 20 в минуту, артериальное давление в преде-

лах 110/70 мм рт. ст., SpO₂ на фоне инсуффляции увлажненным кислородом до 96 – 98%.

На 12-й день заболевания пациентка переведена в палату интенсивной терапии инфекционного отделения патологии беременности в состоянии средней тяжести. После перевода в обычную палату и по завершении лечения была выписана в удовлетворительном состоянии с прогрессирующей беременностью 30 6/7 недель на 18-й день от момента госпитализации (21-й день заболевания).

Инфузионная терапия пациентке проводилась кристаллоидными растворами, также раствором альбумина 25% внутривенно капельно с 3-го дня терапии 9 дней; антианемическая терапия: железа (III) гидроксид сахарозный комплекс 100 мг внутривенно капельно четырежды с 5-го по 12-й день терапии, далее железа сульфат 200 мг в сутки с 12-го дня терапии 7 дней; парацетамол 1 г с 3-го дня терапии 3 дня при повышении температуры тела выше 38,5°C; норадреналин 0,2 мкг/кг/мин с 5-го по 6-й день лечения; оксигенотерапия (инсуффляция ув-

лаженной воздушно-кислородной смеси через носовые канюли 4 – 5 л/мин); омепразол перорально 40 мг/сут 8 дней; нутридринк 322 г с 6-го дня терапии 5 дней; клофелин 0,01% микроперфузией со скоростью 2 мл/ч с 8-го по 9-й день болезни, далее в течение 9-го дня терапии со скоростью 0,5 мл/ч; инсулин 12 Ед, введенный в 500 мл 5% раствора глюкозы с 5-го дня терапии в течение 3 дней; флуконазол 200 мг четырежды с 5-го по 11-й день терапии; раствор MgSO₄ 25% микроперфузией со скоростью 4 мл/ч с 4-го дня терапии 5 дней; гипотензивная терапия: метилдопа 250 мг 4 раза сутки и нифедипин 10 мг 3 раза в сутки перорально с 6-го дня терапии 4 дня; эноксипарин натрия 0,6 мл подкожно на 6-й и 7-й дни заболевания; витаминотерапия: витамин С 5% 6 мл 2 раза в сутки, витамины В₁ и В₆ по 4 мл в сутки и витамин В₁₂ 2 мл в сутки с 6-го дня терапии 13 дней.

Обсуждение

Стоит отметить, что госпитализация пациентки в инфекционный акушерский стационар была выполнена в кратчайшие сроки от поступления в родильный дом. Но на догоспитальном этапе, учитывая жалобы пациентки, эпидемиологический анамнез, правильнее было бы сразу госпитализировать беременную в многопрофильную больницу с акушерским отделением. Заболевание развивалось остро с довольно быстрым обширным поражением дыхательных путей, что потребовало выполнения пациентке КТ органов грудной клетки, назначенной консилиумом. Согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) версия 4 (27.03.2020 г.), действующих на тот момент времени, КТ органов грудной клетки была рекомендована всем пациентам с подозрением на пневмонию. Клинических протоколов по обследованию и лечению беременных разработано не было. Согласно этим же рекомендациям, этиотропное лечение беременных возможно назначением препаратов лопинавир + ритонавир, в случае если предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода. Было принято решение назначить беременной 400 мг лопинавира + 100 мг ритонавира 2 раза в сутки «off-label». Пациенткой подписано добровольное информированное согласие на применение терапии «off-label».

Исходом данного заболевания явилось выздоровление пациентки и сохранение беременности.

Заключение

Комплексный подход к диагностике и терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у данной пациентки привел к благополучному исходу для беременной и плода. Опыт в лечении пациенток

с COVID-19, приобретенный коллективом стационара во время пандемии SARS-CoV-2, в дальнейшем помогал более оперативно справляться с заболеванием, несмотря на то, что в структуре инфекционной заболеваемости новая коронавирусная инфекция COVID-19 относится к особо опасным инфекциям с возможным непредсказуемым молниеносным течением.

Литература

1. Poon LC, Yang H, Lee JC, et al. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020; 55(5):700-708
2. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, et al. COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: Two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020; 2(2):100118.
3. Liu D et al. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2020 Mar 18;1-6.
4. Westgren M, Pettersson K, Hagberg H, Acharya G Severe maternal morbidity and mortality associated with COVID-19: The risk should not be down-played. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020 May 9. doi: 10.1111/aogs.13900.
5. Collin J, Bystrom E, Carnahan A, Ahrne M. Pregnant and postpartum women with SARS-CoV-2 infection in intensive care in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020 May 9. doi: 10.1111/aogs.13901.
6. Hantoushzadeh S, Shamshirsaz AA, Aleyasin A et al. Maternal Death Due to COVID-19 Disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Apr 28; pii: S0002-9378(20)30516-0.
7. Vallejo V, Ilagan JG. A Postpartum Death Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Obstet Gynecol.* 2020 May 8. doi: 10.1097/AOG.0000000000003950.
8. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции 2019-nCoV. – Версия 6 от 24.04.2020. – М.: Минздрав России. – 142 с.
9. Schwartz DA. An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. *Arch Pathol Lab Med.* 2020; doi:10.5858/arpa.2020-0901-SA
10. Wu Y, Liu C, Dong L et al. Coronavirus disease 2019 among pregnant Chinese women: Case series data on the safety of vaginal birth and breastfeeding. *BJOG.* 2020 May 5. doi: 10.1111/1471-0528.16276.
11. Lamouroux A, Attie-Bitach T, Martinovic J et al. Evidence for and against vertical transmission for SARS-CoV-2 (COVID-19). *Am J Obstet Gynecol.* 2020 May 3. pii: S0002-9378(20)30524-X. doi: 10.1016/j.ajog.2020.04.039.
12. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
13. Yang Z, Wang M, Zhu Z, Liu Y. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Apr; 30:1-4.

References

1. Poon LC, Yang H, Lee JC, et al. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020; 55(5):700-708

2. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, et al. COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: Two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020; 2(2):100118.
3. Liu D et al. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2020 Mar 18;1-6.
4. Westgren M, Petterson K, Hagberg H, Acharya G Severe maternal morbidity and mortality associated with COVID-19: The risk should not be down-played. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020 May 9. doi: 10.1111/aogs.13900.
5. Collin J, Bystrom E, Carnahan A, Ahrne M. Pregnant and postpartum women with SARS-CoV-2 infection in intensive care in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020 May 9. doi: 10.1111/aogs.13901.
6. Hantoushzadeh S, Shamshirsaz AA, Aleyasin A et al. Maternal Death Due to COVID-19 Disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Apr 28; pii: S0002-9378(20)30516-0.
7. Vallejo V, Ilagan JG. A Postpartum Death Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Obstet Gynecol.* 2020 May 8. doi: 10.1097/AOG.0000000000003950.
8. Temporary guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of the new 2019-nCoV coronavirus infection. Ministry of Health of Russia. - Version 6 from 04.24.2020. - 142 p.
9. Schwartz DA. An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. *Arch Pathol Lab Med.* 2020; doi:10.5858/arpa.2020-0901-SA
10. Wu Y, Liu C, Dong L et al. Coronavirus disease 2019 among pregnant Chinese women: Case series data on the safety of vaginal birth and breastfeeding. *BJOG.* 2020 May 5. doi: 10.1111/1471-0528.16276.
11. Lamouroux A, Attie-Bitach T, Martinovic J et al. Evidence for and against vertical transmission for SARS-CoV-2 (COVID-19). *Am J Obstet Gynecol.* 2020 May 3. pii: S0002-9378(20)30524-X. doi: 10.1016/j.ajog.2020.04.039.
12. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
13. Yang Z, Wang M, Zhu Z, Liu Y. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Apr; 30:1-4.

Авторский коллектив:

Ковальчук Алексей Сергеевич — врач акушер-гинеколог Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: +7-921-189-80-42, e-mail: Babai_Jo@bk.ru

Кучерявенко Александр Николаевич — заместитель главного врача по акушерству Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: +7-921-348-09-26, e-mail: botkin.zamakush@zdrav.spb.ru

НОВАЯ КОРНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: ШАНС НА ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ ЕСТЬ ВСЕГДА (КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ)

К.В. Пшениснов¹, Ю.С. Александрович¹, В.А. Казиахмедов¹, М.М. Костик¹, И.А. Кондрашев²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

² Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова, Санкт-Петербург, Россия

Features of current and intensive therapy of new coronavirus infection in children with comorbidities (clinical cases)

K.V. Pshenisnov¹, Yu.S. Aleksandrovich¹, V.A. Kaziakhmedov¹, M.M. Kostik¹, I.A. Kondrashev²

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

² Child City Clinical Hospital № 5 named after N.F. Filatov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Риск тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в связи с развитием острого респираторного дистресс-синдрома крайне высок, что особенно справедливо для пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Цель: демонстрация особенностей течения и мероприятий интенсивной терапии при новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей с сопутствующими заболеваниями.

Материалы и методы: на примере клинических случаев рассмотрены особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей с системной красной волчанкой и бронхолегочной дисплазией.

Результаты: отражены основные данные анамнеза и клинико-лабораторного обследования, позволившие своевременно выявить цитокиновый «шторм», высокий риск неблагоприятного течения и начать своевременную специфическую патогенетическую терапию, включающую в себя иммуноглобулины для внутривенного введения, гидроксихлорохин, ритонавир в комбинации с лопинавиром, азитромицин и дексаметазон. Особое внимание уделено необходимости ограничения инфузионной терапии, поддержания отрицательного водного баланса и оптимальной кислородной емкости крови, продемонстрирована неоднозначность мнений о необходимости рутинного использования растворов альбумина и дексаметазона у пациентов с COVID-19.

Заключение: для детей с сопутствующими заболеваниями характерно тяжелое течение новой коронавирусной инфекции COVID-19, что требует проведения своевременной патогенетической терапии с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Ключевые слова: COVID-19, системная красная волчанка, бронхолегочная дисплазия, дети, респираторный дистресс, благоприятный исход.

Abstract

The risk of a severe course of new coronavirus infection (COVID-19) due to the development of acute respiratory distress syndrome is extremely high, which is especially true for patients with comorbidities.

The aim of the study is to demonstrate the peculiarities of the course and intensive care measures in new coronavirus infection COVID-19 in children with comorbidities.

Patients and methods: On the example of clinical cases, the characteristics of the course of a new coronavirus infection of COVID-19 in children with systemic lupus erythematosus and bronchopulmonary dysplasia are considered.

Results: The main data from the history and clinical laboratory examination are reflected, which made it possible to identify a cytokine storm in a timely manner, a high risk of adverse course and begin timely specific pathogenetic therapy, including immunoglobulins for intravenous administration, hydroxychloroquine, ritonavir in combination with lopinavir, azithromycin and dexamethasone. Particular attention is paid to the need to limit infusion therapy, maintain a negative water balance and optimal blood oxygen capacity, ambiguity of opinions on the need for routine use of albumin and dexamethasone solutions in patients with COVID-19 has been demonstrated.

Conclusion: Children with comorbidities are characterized by a severe course of a new coronavirus infection COVID-19, which requires timely pathogenetic therapy taking into account the individual characteristics of the patient.

Key words: COVID-19, systemic lupus erythematosus, bronchopulmonary dysplasia, pediatric, respiratory distress, favorable outcome.

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) является одним из наиболее опасных заболеваний современности в связи с повсеместной распространенностью и высокими показателями летальности. Несмотря на все усилия медицинских специалистов и проведение всеобъемлющего комплекса противоэпидемических мероприятий, в настоящее время это ключевая проблема систем здравоохранения многих стран мира [1, 2]. К группе риска с высокой вероятностью тяжелого течения патологического процесса и летального исхода относятся люди пожилого и старческого возраста, беременные и пациенты с сопутствующими хроническими заболеваниями, аутоиммунными поражениями внутренних органов и иммунодефицитными состояниями [3, 4].

По данным многочисленных публикаций, наиболее тяжелое течение COVID-19 отмечается у взрослых пациентов с онкологическими, эндокринными и ревматологическими заболеваниями, поражением легких и сердца [5–9].

У детей наиболее тяжелое течение COVID-19 отмечается при сопутствующих заболеваниях легких, системы крови, соединительной ткани и онкогематологической патологии, у которых уже имеется исходное иммунодефицитное состояние и полиорганная дисфункция [10–12].

Следует отметить, что, независимо от особенностей сопутствующей патологии, для всех пациентов характерно наличие гипоксемической дыхательной недостаточности острого респираторного дистресс-синдрома различной степени тяжести, которая практически во всех случаях требует проведения респираторной поддержки, начиная от оксигенотерапии и заканчивая инвазивной искусственной вентиляцией легких [1–4, 13, 14].

Среди пациентов с системными заболеваниями новая коронавирусная инфекция наиболее тяжело протекает у взрослых с системной красной волчанкой (СКВ), однако данных о течении COVID-19 у детей с иммуносупрессией на фоне терапии СКВ в настоящее время недостаточно [6].

С целью демонстрации особенностей течения и терапии новой коронавирусной инфекции у детей с сопутствующими заболеваниями приводим два клинических случая: течение COVID-19 у девочки 15 лет с системной красной волчанкой и у ребенка первого года жизни с бронхолегочной дисплазией и бронхиолитом, которые поступили в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) по экстренным показаниям в связи с прогрессированием гипоксемической дыхательной недостаточности.

Клинический случай 1

Девочка 15 лет переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии специализирован-

ного стационара, оказывающего помощь пациентам с новой коронавирусной инфекцией, из ОРИТ другого стационара по экстренным показаниям в связи с прогрессированием гипоксемии.

Из анамнеза известно, что пациентка заболела СКВ 4 месяца назад. Заболевание манифестировало в виде геморрагического васкулита, панцитопении, протеинурии (до 1,0 г/сутки). Иммунологическая активность процесса была умеренной степени выраженности: антинуклеарный фактор 1/10240 (норма менее 1/160), антитела к двуспиральной ДНК 150 Е/л (норма менее 25). Течение заболевания расценено как нетяжелое, начата кортикостероидная терапия метилпреднизолоном из расчета 1 мг/кг/сутки и гидроксихлорохином (400 мг/сутки). К моменту развития данного состояния доза метилпреднизолона была уменьшена до 0,5 мг/кг/сутки.

При поступлении состояние ребенка тяжелое, относительно стабильное. Сознание ясное, в пространстве и времени ориентирована, на вопросы отвечает адекватно, однако отмечается выраженная эмоциональная лабильность, плаксивость. Жалуется на сухой кашель. Зрачки симметричные, фотореакция живая. Острая общемозговая и очаговая неврологическая симптоматика отсутствуют. Кожа бледно-розовая, чистая, теплая. Нарушений микроциркуляции нет, время капиллярного наполнения составляет 3 с. Тоны сердца ясные, звучные, ритмичные, частота сердечных сокращений = 80 уд/мин, артериальное давление = 117/68 мм рт. ст. По ЭКГ-монитору ритм правильный, синусовый. Дыхание спонтанное, адекватное, частота дыхания = 26–30/минуту, при дыхании атмосферным воздухом транскутанная сатурация гемоглобина кислородом пульсирующей крови составляла 86–88%, на фоне оксигенотерапии 96%. При аускультации легких дыхание жесткое, равномерно ослаблено с двух сторон, крепитирующие хрипы. Живот обычной формы, симметричный, мягкий, безболезненный. На момент осмотра не мочилась, стула не было.

При лабораторном обследовании выявлены лейкопения ($2,2 \times 10^9/\text{л}$), гипоальбуминемия (20,4 г/л), увеличение скорости оседания эритроцитов (60 мм/ч), концентрации С-реактивного белка (11,6 мг/дл), лактатдегидрогеназы (1369 МЕ/л) и ферритина (1500 нг/мл), что свидетельствовало о течении активного воспалительного процесса на фоне иммуносупрессии, обусловленной как течением основного заболевания, так и проводимым лечением. По данным коагулограммы отмечалась умеренно выраженная гипокоагуляция на фоне увеличения концентрации фибриногена, что также было расценено как проявление системного воспаления.

При анализе газового состава и кислотно-основного состояния крови выявлен умеренно вы-

раженный респираторный алкалоз и вторичный лактат-ацидоз, обусловленный гипоксией и гипервентиляцией. Напряжение кислорода, сатурация кислородом, общее содержание кислорода и показатель р50 в венозной крови соответствовали референсным значениям (табл. 1).

На рентгенограмме органов грудной клетки в двух проекциях и сканах компьютерной томограммы отмечались двусторонние инфильтративные изменения по типу «матового стекла» (рис. 1).

Таблица 1

Показатели лабораторного обследования во время лечения в ОРИТ

Параметр	Поступление	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
Гемоглобин, г/л	109	103	95	93	100	105
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,37	3,19	2,9	2,97	3,17	3,25
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	2,5	2,6	2,8	4,7	4,7	5,8
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	249	130	256	298	367	399
Лимфоциты	19	22	22	20	33	21
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	60	61	60	56	37	43
Мочевина, ммоль/л	6,9	7,2	8,3	9,9	3,8	12,1
Креатинин, мкмоль/л	76,3	62,3	66,6	62	40,7	57,9
Аланин-аминотрансфераза, МЕ/Л	36,3	34,7	32	29,8	14,2	36,8
Аспартат-аминотрансфераза, МЕ/Л	40,2	39,3	32,5	31,1	19,7	24,6
Лактат-дегидрогеназа, МЕ/Л	1369	1389	1168	1002	579	807
Общий белок, г/л	52,9	56,4	62,1	72,6	72,9	74,5
Альбумин, г/л	20,4	19,9	18,5	23,2	37,8	28,1
С-реактивный белок, мг/дл	11,6	12,7	8,3	3,1	5	0,6
Ферритин, нг/мл	> 1500	2550	1424	1490,8	399	1303
Протромбиновый индекс, %	67,3	95,8	98,9	87,5	61,7	93,2
Международное нормализованное отношение	1,2	0,99	0,98	1,04	1,27	1
Фибриноген, г/л	9,6	8,1	6,0	7	10,2	4,8

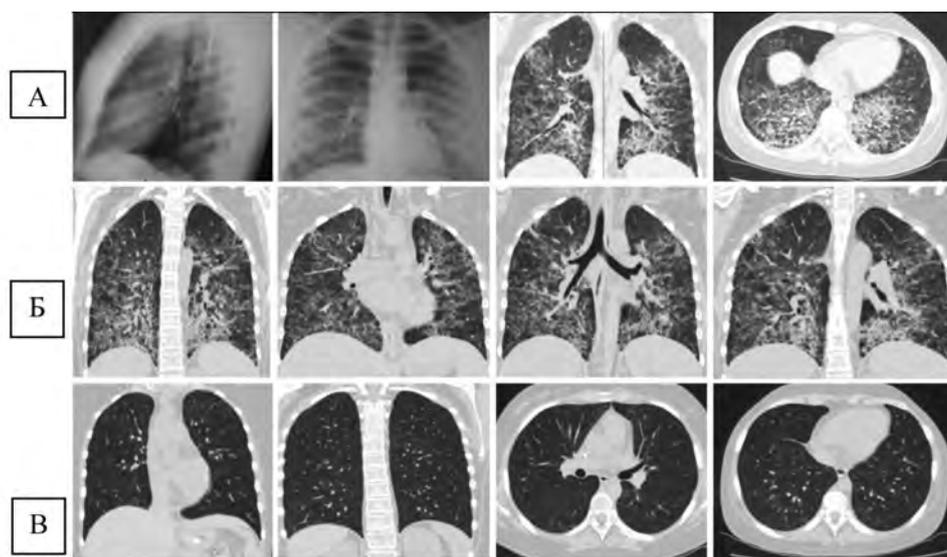


Рис. 1. Данные рентгенологического обследования и компьютерной томографии: А — при поступлении в ОРИТ на рентгенограмме органов грудной клетки имеют место двусторонние инфильтративные изменения в средней и нижней доле. На сканах компьютерной томографии отмечаются признаки двусторонней перибронхиальной и периферической инфильтрации. Смешанная инфильтрация по типу «матового стекла» имеется в средних и нижних долях; Б — на 3-и сутки терапии: умеренное улучшение, уменьшение размеров участков инфильтрации; В — 10-е сутки лечения: отсутствие инфильтративных изменений, нормовентиляция

При поступлении в ОРИТ проведена коррекция терапии основного заболевания, отменены системные глюкокортикостероиды, назначены иммуноглобулины для внутривенного ведения («Pentaglobin»), иммуномодуляторы (интерферон), продолжена патогенетическая терапия основного заболевания гидроксихлорохином (400 мг/сутки), назначен витамин Д, фолиевая кислота.

С целью устранения гипоксемии начата дотация кислорода через назальные канюли низкого потока со скоростью 4 л/мин в положении пациента на животе. Учитывая, что пациент мог получать весь объем жидкости естественным путем, парентеральное введение растворов для инфузии не проводилось. От фармакологической коррекции гипоальбуминемии решено воздержаться из-за высокого риска прогрессирования острого респираторного дистресс-синдрома. Продолжена эмпирическая антибактериальная и противогрибковая терапия (меропенем, амикцин, флуконазол), начата ранее.

В течение первых 16 ч лечения в ОРИТ состояние ребенка оставалось тяжелым, стабильным, без существенной динамики. Сохранялись явления умеренно выраженной дыхательной недостаточности, гипоксемия была компенсирована на фоне оксигенотерапии.

В первые сутки в связи с отсутствием отчетливой положительной динамики к терапии добавлены тоцилизумаб (400 мг), ритонавир в комбинации с лопинавиром («Kaletra, 800 мг/сутки), антибактериальная терапия усилена азитромицином. С целью лечения основного заболевания базовая терапия метил-преднизолоном заменена на дексаметазон из расчета 0,3 мг/кг/сутки (10 мг/м²/сутки).

На вторые сутки лечения с целью коррекции гипоальбуминемии назначен 20% раствор альбумина путем постоянной внутривенной инфузии.

В динамике, в первую половину третьих суток отмечено относительное ухудшение показателей кислородного статуса в виде уменьшения сатурации венозной крови и снижения содержания кислорода в крови на фоне уменьшения концентрации гемоглобина (Hb = 88 г/л), однако в последующие часы на фоне уменьшения парентерального объема жидкости и отрицательного гидробаланса, достигнута стабилизация состояния, о чем свидетельствовали нормализация газового состава артериальной и венозной крови на фоне дыхания атмосферным воздухом (табл. 2, 3, рис. 2).

Следует отметить, что уже через 16 ч после введения тоцилизумаба была купирована лихорадка, отмечено увеличение числа лейкоцитов и тромбоцитов. На контрольной компьютерной томограмме грудной клетки отмечена незначительная положительная динамика, в связи с чем было принято решение о повторном введении тоцилизумаба в дозе 400 мг, после которого отмечено улучшение общего состояния, самочувствия, нормализация

Таблица 2

Показатели газового состава и кислотно-основного состояния крови во время лечения в ОРИТ

Параметр	Поступление		1-е сутки			2-е сутки		3-и сутки			4-е сутки			5-е сутки		
	O2 –	O2 +	O2 +		O2 +		O2 –		O2 +		O2 +		№1 (v)			
	№1 (v)	№2 (v)	№1 (v)	№2 (v)	№3 (e)	№4 (v)	№5 (a)	№6 (v)	№7 (v)	№1 (v)	№2 (v)	№3 (v)	№1 (v)			
pH	7,49	7,48	7,46	7,48	7,49	7,49	7,45	7,44	7,48	7,44	7,49	7,44	7,45	7,41	7,46	7,446
pCO ₂ , мм рт. ст.	35,9	33,8	39,6	34,5	35,4	38	24,3	38	36,0	31,4	30,8	32,7	35,0	44,5	36,9	36,6
pO ₂ , мм рт. ст.	138	130	191	167	140	201	201	45,2	151	55,8	89,5	42,0	49,9	53,3	59,3	54,7
sHCO ₃ (p), ммоль/л	25,8	25	27,7	25,7	26,7	26,1	23,8	26,1	23,4	24,0	23,0	21,9	24,2	27,9	25,6	25,4
ABE, ммоль/л	2,6	2,2	4,0	2,7	3,7	2,5	2,8	2,5	0,5	0,8	0,5	-1,3	0,9	3,3	2,1	1,4
Лактат, ммоль/л	3,0	3,6	1,6	1,4	3,5	1,5	2,3	1,5	2,1	2,0	2,1	1,6	2,0	1,7	2,0	2,2
SvO ₂ , %	98,9	98,5	99,4	98,9	98,8	78,9	99,5	78,9	98,9	87,7	97,2	72,6	84,7	85,5	83,0	85,5
ctO ₂ , vol%	14,7	16,1	15	13,7	14,3	10,6	13,6	10,6	14,4	12,0	13,9	9,5	12,0	15,1	12,3	13,3
p50	24,5	24,3	24,7	24,08	23,9	28,4	21,1	28,4	23,9	27,7	23,9	29,5	26,9	28,3	27,1	29,03
Гемоглобин, г/л	106	116	106	98	103	97	96	97	104	99	103	95	103	128	107	113
Глюкоза, ммоль/л	7,1	7,4	4,7	9,1	7,5	7,1	7,7	7,1	7,5	8,0	7,8	6,7	7,4	5,5	8,0	6,5
SpO ₂ , %	86	96	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98	96	96	96	98
SpO ₂ / FiO ₂	409	320	326	326	326	326	326	326	326	326	326	326	457	457	457	466

Объем мероприятий интенсивной терапии за время лечения в ОРИТ

Параметр	Первые 16 ч	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки
<i>Волемиическая нагрузка</i>					
Энтерально, мл/сут	1050	1250	950	670	770
Внутривенно, мл/сут	500	1428	1028	2000	748
Объем жидкости за сутки, мл	1550	2678	2978	2670	1518
Диурез, мл/сут	1150	3250	4025	3000	2000
Почасовой темп диуреза, мл/кг/ч	1,2	2,25	2,8	2,0	1,4
Отношение выделенной и введенной жидкости, %	74,2	121	135,1	112	131,7
Альбумин, мл/сут	0	0	100	100	0
<i>Антибактериальная и противогрибковая терапия</i>					
Меропенем, мг/сут	1200	3600	3600	3600	3600
Амикацин, мг/сут	900	600	600	600	600
Азитромицин, мг/сут	0	500	500	500	500
Флуконазол, мг/сут	20				
<i>Иммуноглобулины для внутривенного введения</i>					
Пентаглобин, мл	300	300	0	0	0
Интерферон (виферон-II)	2 р/сутки				
<i>Системные глюкокортикоиды</i>					
Дексаметазон, мг/сут	0	18	18	12	8
<i>Противовирусная терапия</i>					
Калетра, мг/сут	0	400	800	800	800
<i>Терапия основного заболевания</i>					
Гидроксихлорохин	400	400	400	400	400
Тоцилизумаб	0	400	400	0	0
<i>Респираторная терапия</i>					
Оксигенотерапия (FiO ₂ = 0,3)	«+»	«+»	«+»	«+»	«-»



Рис. 2. Показатели сатурации венозной крови кислородом в зависимости от концентрации гемоглобина

показателей воспалительной активности, регрессирование дыхательной недостаточности.

На 4-е сутки лечения в ОРИТ достигнута стойкая стабилизация состояния, явления дыхательной недостаточности регрессировали, оксигенотерапия отменена. Показатели газового состава,

кислотно-основного состояния и кислородного статуса крови находились в пределах референтных значений. На 5-е сутки ребенок переведен в профильное отделение. На контрольной рентгенограмме органов грудной клетки через 8 суток после поступления в стационар инфильтративные изменения отсутствуют, пневматизация легочной ткани удовлетворительная.

Отличительной особенностью данного случая явилось течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 у девочки, страдающей системной красной волчанкой на фоне имеющейся иммуносупрессии. О тяжелом течении заболевания свидетельствует наличие достаточно стойкой лихорадки, лейкопении, лимфопении, гипоальбуминемии, значительного повышения ферментативной активности лактат-дегидрогеназы, концентрации С-реактивного белка и ферритина (Liang W. et al., 2020).

Кроме детей с заболеваниями соединительной ткани, тяжелое течение характерно и для пациентов с первичным или вторичным поражением

паренхимы легкого, частота которых в настоящее время неуклонно растет в связи с успехами неонатальной реанимации и интенсивной терапии.

Клинический случай 2

В качестве примера приводим случай течения новой коронавирусной инфекции у ребенка 4 месяцев с сопутствующим бронхолитом, вызванным риносинцитиальным вирусом и бронхолегочной дисплазией.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности, преждевременных родов на сроке гестации 29 недель путем кесарева сечения. Вес при рождении 1410 г, рост 40 см, оценка по шкале Апгар на первой минуте 6, на пятой – 7 баллов. Сразу после рождения состояние ребенка тяжелое, тяжесть состояния обусловлена явлениями дыхательной недостаточности, морфофункциональной незрелостью, в родильном зале проводилась СРАР-терапия, эндотрахеально введен экзогенный сурфактант в дозе 200 мг/кг. На фоне проводимой терапии явления дыхательной недостаточности регрессировали, пациент переведен в ОРИТ, где продолжена респираторная и гемодинамическая поддержка. Выписан из стационара в удовлетворительном состоянии с диагнозом: «Бронхолегочная дисплазия, новая форма, легкое течение».

Пациент переведен из другого стационара в связи с контактом с пациентом с COVID-19. При поступлении в ОРИТ состояние ребенка тяжелое. Сознание ясное, на осмотр и манипуляции реагирует эмоциональным плачем, усилением двигательной активности. Температура тела нормальная. Очаговая и менингеальная неврологическая симптоматика отсутствуют. Кожа бледно-розовая, чистая, теплая. Нарушений микроциркуляции нет, симптом белого пятна = 2 с. Тоны сердца ясные, звучные, ритмичные, частота сердечных сокращений = 165/минуту, артериальное давление 108/74 мм рт. ст. Пульс на периферических артериях удовлетворительного наполнения и напряжения. Дыхание спонтанное, с умеренным участием вспомогательной мускулатуры, отмечается раздувание крыльев носа, тахипноэ до 75/минуту, SpO₂ на фоне оксигенотерапии через лицевую маску составляет 99%, индекс Горовица = 330 мм рт. ст. При аускультации легких множественные крепитирующие хрипы над всей поверхностью легких. Живот обычной формы, симметричный, мягкий, безболезненный. Физиологические отправления в норме. В клиническом анализе крови имел место лейкоцитоз (L = 15,0 x 10⁹/л) без сдвига влево, умеренно выраженный лимфоцитоз. По данным биохимического анализа крови отмечалась гипоальбуминемия (33 г/л). На рентгенограмме органов грудной клетки отмечались двусторонние инфильтративные изменения.

Сразу при поступлении начата оксигенотерапия в положении пациента на животе (пронпозиция), назначена антибактериальная (цефотаксим), противовирусная (виферон, рибавирин), ингаляционная (будесонид, беродуал) и гормональная терапия (дексаметазон, 1 мг/кг/сутки). Суточный объем жидкости не превышал расчетной физиологической потребности, более 50% от назначенного объема ребенок получал энтерально (рис. 3), при этом объем диуреза составлял более 75% от введенной жидкости (рис. 4).



Рис. 3. Суточный объем жидкости во время лечения в ОРИТ

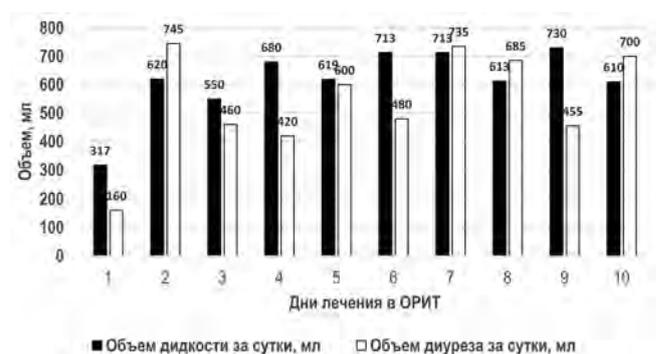


Рис. 4. Водный баланс за время лечения в ОРИТ

В динамике состояние ребенка оставалось тяжелым, относительно стабильным, явления дыхательной недостаточности на фоне проводимой терапии были компенсированными.

На 2-е сутки пребывания в стационаре выполнена компьютерная томография органов грудной клетки, диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония, проведена смена антибактериальной терапии на меропенем и азитромицин. Учитывая наличие положительного теста на COVID-19, к терапии добавлен ритонавир и лопинавир («Калетра»).

В последующие сутки состояние ребенка оставалось тяжелым, стабильным, отмечался однократный эпизод кратковременного апноэ, который регрессировал на фоне вспомогательной вентиляции самонаполняющимся мешком. По данным анализа, газового состава и кислотно-основного состояния, патологических изменений не было.

На 5-е сутки лечения удалось достичь полной стабилизации состояния, регрессирования явлений гипоксемии, в связи с чем оксигенотерапия прекращена, продолжена плановая терапия новой коронавирусной инфекции и бронхоолита.

На 12-е сутки ребенок переведен в профильное отделение, в последующем выписан из стационара с полным выздоровлением.

Обсуждение

Несмотря на крайне высокий риск прогрессирования заболевания с развитием тяжелого респираторного дистресс-синдрома как у первого, так и у второго ребенка, удалось избежать тяжелого течения процесса за счет целенаправленной и своевременной этиотропной и патогенетической терапии.

Заслуживает внимания, что как в первом, так и во втором случае инфузионная терапия проводилась в рестриктивном режиме, при этом более чем 50% от расчетного объема жидкости пациенты получали энтерально, что позволило предотвратить перегрузку объемом и гиперволемию малого круга кровообращения, которые в данных ситуациях были крайне опасны [15, 16].

Именно это и явилось основанием для отказа от внутривенного введения растворов альбумина в первые сутки лечения у ребенка с СКВ, а у пациента с бронхолегочной дисплазией они вообще не использовались.

Кроме того, у пациента с СКВ сразу была проведена коррекция патогенетической терапии основного заболевания, которая заключалась в замене преднизолона на дексаметазон и назначении иммуноглобулинов для внутривенного введения («Пентаглобин»). С целью устранения цитокинового «шторма» дексаметазон был назначен и ребенку с бронхолегочной дисплазией.

На фоне стандартной терапии состояние детей оставалось тяжелым, но относительно стабильным, явления дыхательной недостаточности не прогрессировали, однако отчетливого улучшения не отмечалось, что и явилось основанием для назначения специфической противовирусной терапии («Калетра»). У ребенка с СКВ к терапии был добавлен гидроксихлорохин, тоцилизумаб и на вторые сутки лечения проведена коррекция гипоальбуминемии [17, 18].

Нельзя не отметить и то, что назначение больших объемов внутривенных препаратов стало причиной кратковременного ухудшения состояния, относительной гемодилюции и прогрессирования дыхательной недостаточности у ребенка с СКВ, которое проявилось в первую половину 3-х суток лечения в ОРИТ. Именно значительная волемиическая нагрузка (см. табл. 3) и назначение 20% раствора альбумина стали причиной дилуционной

анемии и ухудшения кислородного статуса крови, что подтверждается снижением концентрации гемоглобина (до 88 г/л), уменьшением сатурации и кислородной емкости венозной крови.

Несмотря на то, что С. Uhlig et al. [19] полагают, что применение альбумина у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом способствует улучшению показателей оксигенации, мы считаем, что его рутинное применение в клинической практике не оправдано, что совпадает с мнением и наших коллег [20], хотя он, несомненно, должен использоваться при критической гипоальбуминемии, что справедливо и для пациентов с новой коронавирусной инфекцией [21, 22]. Однозначного мнения о необходимости широкого применения альбумина у пациентов с COVID-19 нет, что требует дальнейших исследований.

Уменьшение объема инфузионной терапии и достижение отрицательного гидробаланса позволило в дальнейшем предотвратить прогрессирование дыхательной недостаточности и достичь стабилизации состояния.

Следует отметить, что раннее применение гидроксихлорохина в сочетании с азитромицином и тоцилизумабом позволило купировать цитокиновый «шторм» и прогрессирующее течение двух конкурирующих патологических процессов — основного заболевания и новой коронавирусной инфекции у ребенка с СКВ, что сопоставимо и с результатами недавно выполненного исследования, где было показано, что комбинированное применение гидроксихлорохина и азитромицина не оказывает негативного влияния на внутрибольничную летальность [23].

Одним из компонентов в терапии, сыгравших позитивную роль в купировании явлений дыхательной недостаточности и ОРДС, было и кратковременное применение дексаметазона в возрастных дозировках, что позволило предотвратить прогрессирование основного заболевания и новой коронавирусной инфекции, что подтверждается и результатами последних публикаций зарубежных авторов [24, 25], хотя следует отметить, что авторы указанных работ полагают, что назначение дексаметазона оправдано только в острую фазу и только при тяжелом течении заболевания, предостерегают от его длительного использования, т.к. он может стать причиной иммуносупрессии и многочисленных побочных эффектов глюкокортикостероидов. Хотелось бы отметить и то, что Т.С. Theoharides et al. (2020) полагают целесообразным после короткого курса дексаметазона использовать ингаляции триамцинолона, который в 6 раз активнее кортизона для обеспечения местного противовоспалительного эффекта в легких. Они также считают, что указанные кортикостероиды могут применяться вместе с природным флавоноидным лютеолином

из-за его противовирусных и противовоспалительных свойств, особенно его способности ингибировать тучные клетки, которые являются основным источником цитокинов в легких [24].

Крайне важно понимать и то, что у данной категории пациентов детского возраста проведение инвазивной искусственной вентиляции легких является фактором риска прогрессирования как основного, так и сопутствующего заболеваний и развития синдрома полиорганной недостаточности, которая нередко может привести к неблагоприятному исходу. Именно поэтому в представленных случаях мы стремились избежать агрессивных методов респираторной поддержки и использовали лишь оксигенотерапию в сочетании с положением пациента на животе (прон-позиция), что способствует улучшению вентиляционно-перфузионных отношений и улучшению оксигенации, что и было достигнуто [26 – 28].

Заключение

Таким образом, следует отметить ряд особенностей, которые, по нашему мнению, имеют принципиальное значение в лечении данной категории пациентов:

1. Необходимо стремиться к назначению всего расчетного объема жидкости энтеральным путем и достижению отрицательного суточного гидробаланса.

2. Коррекция гипоальбуминемии должна проводиться только при наличии абсолютных показаний в течение нескольких суток с целью предотвращения резкой перегрузки объемом под контролем показателей кислородного статуса.

3. Обязательным условием эффективности терапии является поддержание концентрации гемоглобина в пределах возрастных референтных значений с целью увеличения кислородной емкости крови.

4. На ранних стадиях заболевания оправдано применение минимальной респираторной поддержки путем проведения оксигенотерапии или неинвазивной искусственной вентиляции легких.

5. Использование инвазивной искусственной вентиляции легких оправдано только при отсутствии эффекта от респираторной терапии, что должно быть подтверждено данными анализа газового состава крови (декомпенсированный респираторный алкалоз или ацидоз).

6. При лечении пациентов с COVID-19, страдающих тяжелыми сопутствующими заболеваниями, необходимо междисциплинарное сотрудничество врачей-реаниматологов и профильных специалистов.

Литература

1. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. World Health Organization, 13 March 2020.

2. Recomendaciones sobre el manejo clínico de la infección por el «nuevo coronavirus» SARS-CoV2. Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría (AEP) Cristina Calvo, et al. DOI: 10.1016/j.anpedi.2020.02.001 Disponible *online* el 13 de Marzo de 2020

3. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020; doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.

4. Liang W., Liang H., Ou L., et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 12]. *JAMA Intern Med.* 2020;e202033. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2033

5. Sahu KK, Mishra AK, Martin K, Chastain I. COVID-19 and restrictive lung disease: A deadly combo to trip off the fine balance. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020;90(2):104081/monaldi.2020.1346. doi:10.4081/monaldi.2020.1346

6. Mathian A., Mahevas M., Rohmer J., Roumier M., Cohen-Aubart F., Amador-Borrero B. et al. Clinical course of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a series of 17 patients with systemic lupus erythematosus under long-term treatment with hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis.* 2020. pii: annrheumdis-2020-217566. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217566

7. Gianfrancesco M.A., Hyrich K.L., Gossec L., et al. Rheumatic disease and COVID-19: initial data from the COVID-19 global rheumatology alliance provider registries. *Lancet Rheumatol.* 2020. doi:10.1016/S2665-9913(20)30095-3.

8. Ouédraogo DD, Tiendrébéogo WJS, Kaboré F, Ntsiba H. COVID-19, chronic inflammatory rheumatic disease and anti-rheumatic treatments. *Clin Rheumatol.* 2020;39(7):2069-2075. doi:10.1007/s10067-020-05189-y

9. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038]. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3

10. Александрович, Ю.С. Ведение детей с заболеванием, вызванным новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2) / Ю.С. Александрович [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2020. — № 17 (2). — С. 103 – 118. — <https://doi.org/10.15690/pf.v17i2.2096>.

11. Иванов, Д.О. Лечение детей, инфицированных COVID-19, в непрофильном стационаре / Д.О. Иванов [и др.] // Педиатр. — 2020. — Т. 11. — № 2. — С. 5 – 14. — <https://doi.org/10.17816/PED1125-14>

12. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *HLH Across Speciality Collaboration, UK. Lancet.* 2020;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

13. Biban P. Coronavirus Disease 2019 in Children: An Invisible Threat Which We Cannot Ignore, *Pediatr Crit Care Med.* 2020;10.1097/PCC.0000000000002431. doi:10.1097/PCC.0000000000002431

14. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации. — Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов», 2020.

15. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Волемиическая поддержка при критических состояниях у детей / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов. — СПб.: Изд-во СПбГТИМУ, 2019. — 124 с.

16. Hasanin A, Mostafa M. Evaluation of fluid responsiveness during COVID-19 pandemic: what are the remaining choices? [published online ahead of print, 2020 May 25]. *J Anesth.* 2020;1-7. doi:10.1007/s00540-020-02801-y

17. Spinelli F.R., Ceccarelli F., Di Franco M., Conti F. To consider or not antimalarials as a prophylactic intervention in the SARS-CoV-2 (Covid-19) pandemic. *Ann Rheum Dis* 2020;79:666–7. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217367

18. Luo P., Liu Y., Qiu L., Liu X., Liu D., Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol.* 2020. doi:10.1002/jmv.25801

19. Uhlig C, Silva PL, Deckert S, Schmitt J, de Abreu MG. Albumin versus crystalloid solutions in patients with the acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2014;18(1):R10. Published 2014 Jan 9. doi:10.1186/cc13187

20. Watkins John. Preventing a COVID-19 pandemic *BMJ* 2020; 368 :m810

21. de la Rica R., Borges M., Aranda M., del Castillo A., Socias A., Payeras A. et al. Low albumin levels are associated with poorer outcomes in a case series of COVID-19 patients in Spain: a retrospective cohort study.

22. Mani Mishra P., Uversky V.N., Nandi C.K.. Serum albumin-mediated strategy for the effective targeting of SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2020 Apr 24]. *Med Hypotheses.* 2020;140:109790. doi:10.1016/j.mehy.2020.109790

23. Rosenberg E.S., Dufort E.M., Udo T., et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state [published online ahead of print, 2020 May 11]. *JAMA.* 2020;e208630. doi:10.1001/jama.2020.8630

24. Theoharides TC, Conti P. Dexamethasone for COVID-19? Not so fast [published online ahead of print, 2020 Jun 4]. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020;34(3):10.23812/20-EDITORIAL_1-5. doi:10.23812/20-EDITORIAL_1-5

25. Singh AK, Majumdar S, Singh R, Misra A. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician's perspective [published online ahead of print, 2020 Jun 27]. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(5):971-978. doi:10.1016/j.dsx.2020.06.054

26. Coppo A, Bellani G, Winterton D, et al. Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2020;S2213-2600(20)30268-X. doi:10.1016/S2213-2600(20)30268-X

27. Ghelichkhani P, Esmaili M. Prone Position in Management of COVID-19 Patients; a Commentary. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1):e48.

28. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Респираторная поддержка при критических состояниях в педиатрии и неонатологии. М.: издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2020. — 272 с.

References

1. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. World Health Organization, 13 March 2020

2. Recomendaciones sobre el manejo clínico de la infección por el «nuevo coronavirus» SARS-CoV2. Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría (AEP) Cristina Calvo, et al. DOI: 10.1016/j.anpedi.2020.02.001 Disponible *online* el 13 de Marzo de 2020

3. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020; doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.

4. Liang W., Liang H., Ou L., et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 12]. *JAMA Intern Med.* 2020;e202033. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2033

5. Sahu KK, Mishra AK, Martin K, Chastain I. COVID-19 and restrictive lung disease: A deadly combo to trip off the fine balance. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020;90(2):10.4081/monaldi.2020.1346. doi:10.4081/monaldi.2020.1346

6. Mathian A., Mahevas M., Rohmer J., Roumier M., Cohen-Aubart F., Amador-Borrero B. et al. Clinical course of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a series of 17 patients with systemic lupus erythematosus under long-term treatment with hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis.* 2020. pii: annrheumdis-2020-217566. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217566

7. Gianfrancesco M.A., Hyrich K.L., Gossec L., et al. Rheumatic disease and COVID-19: initial data from the COVID-19 global rheumatology alliance provider registries. *Lancet Rheumatol.* 2020. doi:10.1016/S2665-9913(20)30095-3.

8. Ouédraogo DD, Tiendrébéogo WJS, Kaboré F, Ntsiba H. COVID-19, chronic inflammatory rheumatic disease and anti-rheumatic treatments. *Clin Rheumatol.* 2020;39(7):2069-2075. doi:10.1007/s10067-020-05189-y

9. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038]. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3

10. Aleksandrovich Ju.S., Bajbarina E.N., Baranov A.A., Vishneva E.A., Zvereva N.N., Ivanov D.O., Krjuchko D.S., Konovalov I.V., Kulichenko T.V., Lobzin Ju.V., Mazankova L.N., Namazova-Baranova L.S., Petrenko Ju.V., Prometnoj D.V., Pshenishnov K.V., Rtishhev A.Ju., Sajfullin M.A., Selimzjanova L.R., Uskov A.N., Fedoseenko M.V., Har'kin A.V., Chumakova O.V., Jefendieva K.E., Jakovlev A.V. Vedenie detej s zabol-evaniem, vyzvannym novoj koronavirusnoj infekciej (SARS-CoV-2). [Management of children with a disease caused by a new coronavirus infection]. *Pediatricheskaja farmakologija.* 2020;17(2):103-118. <https://doi.org/10.15690/pf.v17i2.2096> (in Russian)

11. Ivanov D.O., Zabolotskij D.V, Korjachkin V.A. i dr. Lechenie detej, inficirovannyh COVID-19, v neprofil'nom stacionare. [The treatment of children infected with COVID-19 in a non-core hospital] // *Pediatr.* — 2020. — T. 11. — №2. — S. 5–14. <https://doi.org/10.17816/PED1125-14> (in Russian)

12. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *HLH Across Speciality Collaboration, UK. Lancet.* 2020;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

13. Biban P. Coronavirus Disease 2019 in Children: An Invisible Threat Which We Cannot Ignore, *Pediatr Crit Care Med.* 2020;10.1097/PCC.0000000000002431. doi:10.1097/PCC.0000000000002431

14. Anesteziologo-reanimacionnoe obespechenie pacientov s novoj koronavirusnoj infekciej COVID-19. Metodicheskie rekomendacii. [Anesthesiology-resuscitation provision of patients with new coronavirus infection COVID-19. Methodical recommendations]. *Obshherossijskaja obshhestvennaja organizacija «Federacija anesteziologov i reanimatologov»,* April', 2020.

15. Aleksandrovich Ju.S., Pshenishnov K.V. Volemicheskaja podderzhka pri kriticheskikh sostojanijah u detej. [Volemic support in critical conditions in children]. *SPb., izd-vo SPbGPMU,* 2019. — 124 s.

16. Hasanin A, Mostafa M. Evaluation of fluid responsiveness during COVID-19 pandemic: what are the remaining choices? [published online ahead of print, 2020 May 25]. *J Anesth.* 2020;1-7. doi:10.1007/s00540-020-02801-y
17. Spinelli F.R., Ceccarelli F., Di Franco M., Conti F. To consider or not antimalarials as a prophylactic intervention in the SARS-CoV-2 (Covid-19) pandemic. *Ann Rheum Dis* 2020;79:666–7. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217367
18. Luo P., Liu Y., Qiu L., Liu X., Liu D., Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol.* 2020. doi:10.1002/jmv.25801
19. Uhlig C, Silva PL, Deckert S, Schmitt J, de Abreu MG. Albumin versus crystalloid solutions in patients with the acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2014;18(1):R10. Published 2014 Jan 9. doi:10.1186/cc13187
20. Watkins John. Preventing a COVID-19 pandemic *BMJ* 2020; 368 :m810
21. de la Rica R., Borges M., Aranda M., del Castillo A., Socias A., Payeras A. et al. Low albumin levels are associated with poorer outcomes in a case series of COVID-19 patients in Spain: a retrospective cohort study.
22. Mani Mishra P., Uversky V.N., Nandi C.K.. Serum albumin-mediated strategy for the effective targeting of SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2020 Apr 24]. *Med Hypotheses.* 2020;140:109790. doi:10.1016/j.mehy.2020.109790
23. Rosenberg E.S., Dufort E.M., Udo T., et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state [published online ahead of print, 2020 May 11]. *JAMA.* 2020;e208630. doi:10.1001/jama.2020.8630
24. Theoharides TC, Conti P. Dexamethasone for COVID-19? Not so fast [published online ahead of print, 2020 Jun 4]. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020;34(3):10.23812/20-EDITORIAL_1-5. doi:10.23812/20-EDITORIAL_1-5
25. Singh AK, Majumdar S, Singh R, Misra A. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician's perspective [published online ahead of print, 2020 Jun 27]. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(5):971-978. doi:10.1016/j.dsx.2020.06.054
26. Coppo A, Bellani G, Winterton D, et al. Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2020;S2213-2600(20)30268-X. doi:10.1016/S2213-2600(20)30268-X
27. Ghelichkhani P, Esmaili M. Prone Position in Management of COVID-19 Patients; a Commentary. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1):e48.
28. Aleksandrovich Ju.S., Pshenishnov K.V. Respiratornaja podderzhka pri kriticheskikh sostojanijah v pediatrii i neonatologii. [Respiratory support for critical conditions in pediatrics and neonatology]. М.: izdatel'skaja gruppa «GJeOTAR-Media», 2020. — 272 s.

Авторский коллектив:

Пшениснoв Константин Виктoрович — доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; e-mail: Psh_k@mail.ru

Александрoвич Юрий Станиславoвич — заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; e-mail: Jalex1963@mail.ru

Казиахмедoв Виталий Анварoвич — доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; e-mail: vac-spb@yandex.ru

Кoстик Михаил Михайлович — профессор кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н.; e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Конграшев Игорь Анатольевич — заведующий отделением лучевой диагностики Детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова, к.м.н.; e-mail: kigan777@gmail.com

ТОЦИЛИЗУМАБ В ЛЕЧЕНИИ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ У ПАЦИЕНТА С COVID-19 (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Д.Д. Авдошина¹, А.Г. Дьячков^{1,2}, Д.А. Гусев^{1,2}

¹Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Tocilizumab in the treatment of systemic inflammatory response in a patient with COVID-19 (clinical case)

D.D. Avdoshina¹, A.G. Dyachkov^{1,2}, D.A. Gusev^{1,2}

¹Clinical Infectious Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

²First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Совершенствование подходов к лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) открывает возможности использования ранее известных групп препаратов, демонстрирующих свою эффективность в патогенетической терапии данного заболевания.

В Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина накоплен клинический опыт в области лечения COVID-19. На примере представленного случая демонстрируется своевременность назначения и эффективность антицитокиновой терапии при COVID-19, возможности использования рекомбинантного гуманизованного моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) (МНН-тоцилизумаб).

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, острый респираторный дистресс-синдром, дыхательная недостаточность, тоцилизумаб.

Введение

С момента выявления COVID-19 не было получено убедительных доказательств эффективности какой-либо из предлагаемых схем этиотропной терапии. Различные по механизму действия препараты и их комбинации рассматривались мировым медицинским сообществом как потенциально эффективные, но на данный момент ни одна из предложенных схем, за исключением ограниченного успеха, полученного в исследованиях ремдесевира, не продемонстрировала своей эффективности в рамках рандомизированных многоцентровых плацебо-контролируемых исследований. Поиск эффективных методов лечения инфекции COVID-19 является сложным процессом. Рекомендации и обзоры фармакотерапии COVID-19 были опубликованы в различных международных источниках [1].

Однако, несмотря на отсутствие направленного этиотропного лечения, в некоторых клинических исследованиях были получены убедительные данные об эффективности препаратов патогенетической направленности [2].

Abstract

Improving the approaches to treating COVID-19 infection opens up the possibility for using previously known groups of drugs that demonstrate their effectiveness in the pathogenetic treatment of this disease.

Significant clinical experience in the field of treatment of COVID-19 have been accumulated in Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia. The case study demonstrates the timeliness and effectiveness of anticytokine therapy with COVID-19, the possibility of using a recombinant humanized monoclonal antibody to the human receptor for interleukin-6 (IL-6) (tocilizumab).

Key words: COVID-19, SARS-CoV2, acute respiratory distress syndrome, respiratory failure, tocilizumab.

Различные методы иммуномодуляции являются объектом изучения для снижения риска развития и купирования повреждения, вызываемого цитокиновым каскадом. Ингибиторы интерлейкина, ингибиторы янус-киназы и интерфероны — это лишь некоторые из препаратов, которые проходят клинические испытания, демонстрируя достаточно убедительный клинический эффект при системной воспалительной реакции [3]. Тоцилизумаб успешно использовался в лечении тяжелого течения пациентов с COVID-19 [4].

Основными осложнениями COVID-19 являются пневмония, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), аритмии, острое повреждение миокарда, острое повреждение почек, тромбозы различных локализаций, полиорганная недостаточность [5, 6].

ОРДС — одно из самых часто встречаемых осложнений COVID-19, выявляемое в 20—41% случаев среди госпитализированных пациентов [7, 8]. В патогенезе ОРДС вследствие COVID-19 основную роль играет избыточный ответ иммунной

системы со стремительно развивающимся жизнеугрожающим синдромом высвобождения цитокинов.

Проведенные исследования показали, что смертность при COVID-19 ассоциирована в том числе с повышением уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6). Также в качестве предикторов летального исхода при развитии ОРДС выделялись такие факторы, как пожилой возраст, нейтрофилия, высокие значения ЛДГ и D-димера.

Тоцилизумаб — рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6. Тоцилизумаб селективно связывает и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6. В настоящий момент на разных фазах находятся несколько клинических исследований данного препарата. REMDASTA — международное рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование III фазы, проводимое в двух группах для оценки эффективности и безопасности комбинации тоцилизумаба и ремдесивира, по сравнению с комбинацией плацебо и ремдесивира, у госпитализированных пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной COVID-19. Первичные и вторичные конечные точки включают клинический статус, летальность, потребность в искусственной вентиляции легких и показатели, относящиеся к проведению интенсивной терапии. Исследование COVASTA оценивает эффективность тоцилизумаба как дополнение к стандартной терапии у пациентов, госпитализированных с тяжелым COVID-19. Целью исследования EMPASTA стало изучение эффективности тоцилизумаба при оказании помощи социально незащищенным группам населения [9, 10]. Открытое, неконтролируемое рецензируемое исследование было проведено в Китае у 21 пациента с тяжелыми респираторными симптомами, вызванными COVID-19. Средний возраст пациентов составил 56,8 года, 18 из 21 были мужчинами. Только 2 пациента потребовали респираторной поддержки в режиме ИВЛ. Другие 19 пациентов получали различные виды кислородотерапии, в том числе через назальные канюли, маску и неинвазивную вентиляцию. Все пациенты получали стандартную медицинскую помощь, включавшую лопинавир/ритонавир и метилпреднизолон. Кроме того, пациенты получали однократную дозу тоцилизумаба в дозе 400 мг внутривенно. По результатам исследования было показано улучшение дыхательной функции в виде снижения потребности в кислородной поддержке, нормализации лимфоцитарного звена периферической крови, сокращения сроков госпитализации при использовании тоцилизумаба [11].

Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина работает в условиях пандемии COVID-19 с февраля 2020 г. За это время накоплен

определенный опыт диагностики и лечения пациентов с данным заболеванием.

Клинический случай

Пациентка 42 лет, врач одной из многопрофильных больниц Санкт-Петербурга, работавшая с COVID-положительными пациентами, 22.04.2020 г. (1-е сутки заболевания) отметила появление слабости, першения в горле.

25.04.2020 г. (4-е сутки от начала заболевания) амбулаторно выполнила компьютерную томографию органов грудной клетки, по результатам которой была выявлена картина двусторонней полисегментарной пневмонии. Лихорадки, одышки, кашля и иных симптомов не отмечала. Из сопутствующей патологии у пациентки имелось ожирение 1 степени. В этот же день с подозрением на COVID-19 поступила в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина.

В стационаре назначено обследование согласно рекомендациям Министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 6. Выполнены стандартные лабораторные исследования: ПЦР из носоглотки на SARS-CoV-2, общеклиническое исследование крови, СРБ, ЛДГ, трансаминазы, креатинин, глюкоза крови, коагулограмма, D-димер.

В первые сутки госпитализации значимых отклонений в рутинных исследованиях крови выявлено не было, положительная ПЦР на SARS-CoV-2 подтвердила диагноз COVID-19.

Компьютерная томография, выполненная на догоспитальном этапе, выявила характерные для COVID-19 изменения ткани легких в виде двусторонней полисегментарной пневмонии, степень тяжести поражения КТ-1 — менее 3 очагов или участков уплотнения по типу «матового стекла» и менее 3 см по максимальному диаметру, объем поражения легких до 20%.

Показатели дыхательной функции были несколько снижены — сатурация при дыхании атмосферным воздухом находилась в пределах 95–96%. По совокупности клинических, лабораторных и рентгенологических данных состояние пациентки оценивалось как средней степени тяжести.

Пациентка получала лечение, включающее в себя препараты: гидроксихлорохин 400 мг дважды в сутки в первые сутки, далее по 200 мг дважды в сутки в течение 6 суток, азитромицин 500 мг — 7 суток, эноксапарин натрия 0,4 мл/сутки, дезинтоксикационные, регидратационные внутривенные растворы, муколитики, антибактериальную терапию (цефтриаксон 2,0 г в сутки, со сменой на левофлоксацин по 500 мг 2 раза в сутки).

К 01.05.2020 г. (10-е сутки от начала заболевания), несмотря на проводимую терапию, было от-

мечено ухудшение самочувствия – нарастание одышки (ЧДД до 20–22 в минуту), снижение сатурации до 88% при дыхании атмосферным воздухом, нарастание лейкоцитоза до $14 \times 10^9/\text{л}$ (88% нейтрофилов), СРБ 379 мг/л, ЛДГ 449 ед/л. Результаты обследования представлены в таблице.

04.05.2020 г. (13-е сутки от начала заболевания) в связи с нарастанием дыхательной недостаточности к терапии был добавлен препарат лопинавир + ритонавир (200 мг лопинавир + 50 мг ритонавир) по 500 мг дважды в сутки. Было проведено повторное КТ-исследование органов грудной клетки в динамике – объем поражения в легких вырос и соответствовал КТ-3 (признаки вирусной пневмонии тяжелой степени с объемом поражения не менее 60% легких, появились уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» в сочетании с участками консолидации). Лабораторно определялись высокий уровень СРБ – 229 мг/л, ИЛ-6 составил 45,3 нг/мл, прокальцитонин – 0,07 нг/мл.

В связи с нарастанием клинических проявлений заболевания – усугубления одышки, снижения толерантности к физической нагрузке, отсутствия аппетита, а также ухудшением лабораторных показателей в виде прогрессирования признаков системной воспалительной реакции и риском развития ОРДС, к терапии был добавлен препарат тоцилизумаб в дозировке 400 мг однократно. Препарат введен 05.05.2020 г.

На следующий день (15-е сутки от начала заболевания) была отмечена слабopоложительная клинико-лабораторная динамика состояния пациентки в виде субъективного улучшения само-

чувствия, уменьшение одышки (ЧД 16–18 в минуту), повышение сатурации до 93%, снижение СРБ до 134 мг/л. ИЛ-6 сохранялся высоким (88 нг/мл). В связи с этим было принято решение о повторном введении тоцилизумаба 06.05.2020 г. в той же дозировке – 400 мг однократно. В результате 07.05.2020 г. (16-е сутки) было отмечено значительное снижение уровня СРБ (56 мг/л), нормализация уровня лейкоцитов, повышение сатурации при дыхании атмосферным воздухом до 96%, улучшение общего самочувствия пациентки, повышение толерантности к физической нагрузке.

В дальнейшем наблюдалась стабильная положительная клинико-лабораторная динамика. Пациентка была выписана на 23-е сутки (27-й день болезни) с двумя отрицательными результатами ПЦР мазков из носоглотки на SARS-CoV-2.

Следует также отметить, что в краткосрочной перспективе мы, в целом, не отметили повышения частоты случаев бактериальных инфекций среди пациентов с COVID-19, получавших терапию тоцилизумабом. Тем не менее, на этапе скрининга пациентов перед назначением тоцилизумаба считаем целесообразным оценивать прокальцитониновый тест для исключения текущей бактериальной инфекции.

Заключение

Терапия больных COVID-19 представляет собой сложный, динамично изменяющийся процесс, требующий эффективных и своевременных медицинских интервенций. Важным звеном терапии является предотвращение развития «цитокинового шторма» и его последствий.

Таблица

Лабораторные показатели пациентки

Показатель	Единицы измерения	27.04.2020 г. (3-е сутки от начала заболевания)	01.05.2020 г. (10-е сутки)	05.05.2020 г. (14-е сутки)	06.05.2020 г. (15-е сутки)	07.05.2020 г. (16-е сутки)
Лейкоциты	$10^9/\text{л}$	8,9	14,3		5,7	
Эритроциты	$10^{12}/\text{л}$	4,9	4,1		4,3	
Гемоглобин	мг/л	137	115		118	
Нейтрофилы	%	71,1	88		60	
Лимфоциты	%	21,9	9		27	
Моноциты	%	6,7	2,4		27	
Эозинофилы	%	0,1	0,1		9,4	
Базофилы	%	0,2	0,2		1,4	
Глюкоза	ммоль/л	7,3	5,2			
АЛТ	Ед/л	51	78			
ЛДГ	Ед/г	365	449			
СРБ	мг/л	101	379	229	135	56
ИЛ-6	нг/мл			45,3	88,4	102

Ингибиторы интерлейкинов, в частности ингибитор ИЛ-6 тоцилизумаб, в настоящий момент проходят многочисленные клинические испытания, в реальной клинической практике демонстрируется убедительный клинический эффект в купировании системной воспалительной реакции при COVID-19.

Литература

1. CDC. 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 Jan 26; Accessed: March 25, 2020.
2. McCreary E.K., Pogue JM. COVID-19 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. *Open Forum Infectious Diseases (OFID)*. 2020 Mar; 23.
3. Alhazzani W., Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019. COVID-19. *Critical Care Medicine*. 2020 Mar.
4. Sanders J.M., Monogue M.L., Jodlowski T.Z., Cutrell J.B. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 Apr; 13.
5. Barlow A, Landolf KM, Barlow B, Yeung SYA, Heavner JJ, Claassen CW, et al. Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. *Pharmacotherapy*. 2020 Apr; 7.
6. Цинзерлинг, В.А. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / В.А. Цинзерлинг [и др.] // Журнал инфектологии. — 2020. — Т.12, № 2. — С. 5–11.
7. Bhimraj A. Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. 2020 Apr; 13
8. FDA clears investigational new drug application for Mesoblast to use remestemcel-L in patients with acute respiratory distress syndrome caused by COVID-19. *Mesoblast Ltd*. 2020 Apr; 06.
9. First patients dosed in phase 2/3 randomized controlled trial of Mesoblast's remestemcel-L for COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Mesoblast Ltd*. 2020 May; 6.
10. Genentech initiates phase III clinical trial of Actemra plus remdesivir in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia. *Genentech*. 2020 May; 27.

11. National Health Commission (NHC) of the People's Republic of China. The diagnosis and treatment guide of COVID-19 pneumonia caused by new coronavirus infection 7th Edition. 2020 Mar; 3.

References

1. CDC. 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China. Centers for Disease Control and Prevention.. 2020 Jan 26; Accessed: March 25, 2020.
2. McCreary E.K., Pogue JM. COVID-19 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. *Open Forum Infectious Diseases (OFID)*. 2020 Mar; 23.
3. Alhazzani W., Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019. COVID-19. *Critical Care Medicine*. 2020 Mar.
4. Sanders J.M., Monogue M.L., Jodlowski T.Z., Cutrell J.B. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 Apr; 13.
5. Barlow A, Landolf KM, Barlow B, Yeung SYA, Heavner JJ, Claassen CW, et al. Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. *Pharmacotherapy*. 2020 Apr; 7.
6. Cinzerling V. A. Voprosy patomorfogeneza novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19) / V.A. Cinzerling, M.A. Vashukova, M.V. Vasil'eva, A.N. Isakov i dr. // Zhurnal infektologii. — 2020. — V.12, №2 — S.5-11
7. Bhimraj A. Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. 2020 Apr; 13
8. FDA clears investigational new drug application for Mesoblast to use remestemcel-L in patients with acute respiratory distress syndrome caused by COVID-19. *Mesoblast Ltd*. 2020 Apr; 06.
9. First patients dosed in phase 2/3 randomized controlled trial of Mesoblast's remestemcel-L for COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Mesoblast Ltd*. 2020 May; 6.
10. Genentech initiates phase III clinical trial of Actemra plus remdesivir in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia. *Genentech*. 2020 May; 27.
11. National Health Commission (NHC) of the People's Republic of China. The diagnosis and treatment guide of COVID-19 pneumonia caused by new coronavirus infection 7th Edition. 2020 Mar; 3.

Авторский коллектив:

Авдошина Дарья Дмитриевна — врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)409-79-00, e-mail darja_mikhailovich@mail.ru

Дьячков Андрей Георгиевич — заведующий отделением Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, тел.: 8(812)409-79-62, e-mail cd4@inbox.ru

Гусев Денис Александрович — главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)409-79-00, e-mail gusevden-70@mail.ru

СЛУЧАЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ПАЦИЕНТА, НАХОДЯЩЕГОСЯ НА ЛЕЧЕНИИ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

К.К. Уртаева, В.Н. Сучков

Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

A case of a new COVID-19 coronavirus infection in a patient being treated with programmatic hemodialysis

К.К. Urtaeva, V.N. Suchkov

Clinical Infectious Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Коронавирусная инфекция (COVID-19) – острое инфекционное заболевание, вызываемое новым штаммом вируса из рода коронавирусов SARS-CoV-2 с аэрозольно-капельным и контактно-бытовым механизмом передачи, патогенетически характеризуется локальным и системным иммуновоспалительным процессом, гиперактивностью коагуляционного каскада, эндотелиопатией, гипоксией, приводящим к развитию микро- и макротромбозов, протекает от бессимптомных до клинически выраженных форм с интоксикацией, поражением сосудов, легких, сердца, почек, желудочно-кишечного тракта с риском развития осложнений (острая дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, сепсис, шок, синдром полиорганной недостаточности, тромбоэмболия легочной артерии).

В настоящее время имеются немногочисленные данные о течении данного заболевания у пациентов, находящихся на лечении программным гемодиализом, а также методах специфического лечения данной группы больных.

В статье описан случай первого пациента в Клинической инфекционной больнице имени С.П. Боткина с хронической болезнью почек терминальной стадии, корригируемой программным гемодиализом, перенесшего COVID-19.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, хроническая болезнь почек, программный гемодиализ.

Введение

Коронавирусная инфекция (COVID-19) – острое инфекционное заболевание, вызываемое новым штаммом вируса из рода коронавирусов SARS-CoV-2 с аэрозольно-капельным и контактно-бытовым механизмом передачи, патогенетически характеризуется локальным и системным иммуновоспалительным процессом, гиперактивностью коагуляционного каскада, эндотелиопатией, гипоксией, приводящим к развитию микро- и макротромбозов, протекает от бессимптомных до клинически выраженных форм с интоксикацией, поражением сосудов, легких, сердца, желу-

Abstract

Coronavirus infection (COVID-19) is an acute infectious disease caused by a new strain of the virus of the genus coronavirus SARS-CoV-2 with the aerosol-droplet and contact-household transmission mechanism; pathogenetically local and systemic inflammatory process, hyperactive impulsive cascade, endotheliopathy, hypoxia, leading to the development of micro – and microthrombosis; it occurs from asymptomatic to clinically significant forms of intoxication, vascular lesions, lungs, heart, kidneys, and GI tract with risk of complications (ARF, ARDS, sepsis, shock, multiple organ dysfunction SYNDROME, pulmonary embolism).

Currently, there are few data on the course of this disease in patients undergoing treatment with program hemodialysis, as well as methods of specific treatment of this group of patients.

The article describes the case of the first patient in the Clinical Infectious Hospital named after S.P. Botkin with end-stage chronic kidney disease corrected by program hemodialysis, who had a COVID-19.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, chronic kidney disease, program hemodialysis.

дочно-кишечного тракта (ЖКТ) с риском развития осложнений (острая дыхательная недостаточность (ОДН), острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), сепсис, шок, синдром полиорганной недостаточности (СПОН), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)).

Пациенты с хронической болезнью почек 5 стадии относятся к группе больных с наиболее высоким риском неблагоприятного течения COVID-19 [1]. Пациенты, находящиеся на программном гемодиализе, как правило, полиморбидные, ослабленные и маломобильные. С учетом особенностей проведения заместительной почечной

терапии, требующей непрерывного, длительного лечения по жизненным показаниям (проведение гемодиализных процедур 3 раза в неделю по 4–5 ч), изменение режима диализа и пропуск процедур для данной категории пациентов угрожает стремительным развитием осложнений с летальным исходом. Первые данные о течении COVID-19 у нефрологических больных появились из г. Ухань, КНР, где заболеваемость среди диализных пациентов достигала 16% [5]. По некоторым данным, до 15% диализной популяции в целом может пострадать от новой коронавирусной инфекции (14,6% в регионе Брешиа, Италия) [3].

На момент начала роста заболеваемости COVID-19 подходы к терапии данной категории пациентов находились в стадии разработки, лечение проводилось с использованием общих принципов терапии новой коронавирусной инфекции [2, 3].

Клинический случай

Пациент Ч., 1976 г.р. (43 года), житель Санкт-Петербурга, не работает. 18.03.2020 г. госпитализирован в нефрологическое отделение Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова для планового ввода в программный гемодиализ, в связи с наличием терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП). В анамнезе у пациента двусторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс, антирефлюксные операции, гипорефлекторный мочевого пузыря, гидронефроз обеих почек, вторичный хронический пиелонефрит. Накануне госпитализации пациент отмечал повышение температуры тела до 38,5°C, кашель, жидкий стул до 8 раз за сутки. Установлено, что 06.03.2020 г. пациент вернулся из Израиля.

С 28.03.2020 г., на 10-е сутки госпитализации появился лихорадочно-интоксикационный синдром без катаральных явлений, расцененный как проявления инфекции мочевыводящих путей. В условиях стационара была достигнута апирексия, на фоне проводимой терапии (левофлоксацин, цефтриаксон, противовоспалительные препараты). 02.04.2020 г. была выполнена компьютерная томография органов грудной клетки: КТ-картина интерстициальных изменений в легких, соответствующих вирусной пневмонии.

Клинически у пациента прогрессировала дыхательная недостаточность до ДН-1, сохранялась высокая лихорадка. Был выполнен мазок из ротоглотки для исследования на SARS-CoV-2 методом ПЦР. 05.04.2020 г. после получения положительного результата ПЦР на SARS-CoV-2 было принято решение о переводе пациента в Клиническую инфекционную больницу имени С.П. Боткина для дальнейшего лечения.

При поступлении у больного сохранялись жалобы на общую слабость, недомогание, отмечались повышение температуры тела до 38°C, SpO₂ 96% при дыхании атмосферным воздухом в положении сидя. Одышки и болей в груди не было.

По жизненным показаниям пациенту была начата противовирусная терапия согласно методическим рекомендациям МЗ РФ по лечению коронавирусной инфекции и на основании коррекции дозировок препаратов Оксфордского руководства «The Renal Drug Handbook Third Edition» для больных с СКФ менее 10 мл/мин, получающих ЗПТ гемодиализом: Гидроксихлорохин 200 мг/сут, Азитромицин 500 мг/сут (табл. 1, 2).

Учитывая наличие у пациента хронического пиелонефрита, бактериурии, лейкоцитурии, трофического дефекта большого пальца стопы, пациенту к базовой терапии была добавлена антибактериальная терапия (меропенем 1 г/сутки, метронидазол).

С 12.04.2020 г. к терапии был добавлен противогрибковый препарат (флуканозол), т.к. у пациента начались диспепсические проявления и по данным копрограммы были выявлены дрожжевые грибы 2+.

Экспресс-тест на COVID-19 от 27.04.2020 г. – IgM SARS-CoV-2 – обнаружены; IgG SARS-CoV-2 – обнаружены.

Также были выполнены дополнительные лабораторные исследования: ИФА РС – вирус, ИФА парагрипп, тест на токсин А/В Clostridium difficile – отрицательно, посев мокроты от 9.04.2020 г. – рост не обнаружен, посев крови от 9.04.2020 г. – нет роста.

На 5-е сутки госпитализации у пациента сохранялись слабость, недомогание, гипертермия до 38,5°C, потребность в инсуффляции увлажненного O₂. Отмечались максимальные значения лабораторных маркеров тяжести течения вирусного инфекционного процесса на 3–5-е сутки с последующим постепенным их снижением (табл. 3, 4).

Компьютерная томография органов грудной клетки от 10.04.2020 г.: КТ-картина двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии средней степени. В динамике проведена компьютерная томография органов грудной клетки от 23.04.2020 г. – КТ-картина течения пневмонии по типу организующейся в сравнении от КТ 10.04.2020 динамика положительная.

С учетом двух последовательных отрицательных результатов ПЦР, положительной динамики компьютерной томографии органов грудной клетки, лабораторных показателей пациент был выписан в удовлетворительном состоянии для продолжения терапии амбулаторно.

Таблица 1

Рекомендации Министерства здравоохранения РФ (версия 5; 08.04.2020): схемы лечения COVID-19 в зависимости от тяжести заболевания [2]

Форма заболевания	Возможные варианты схем лечения
Легкие формы	Схема 1: Гидроксихлорохин Схема 2: Хлорохин Схема 3: Мефлохин
Среднетяжелые формы (пневмония без дыхательной недостаточности) у пациентов младше 60 лет без сопутствующих хронических заболеваний	Схема 1: Гидроксихлорохин Схема 2: Хлорохин Схема 3: Мефлохин
Среднетяжелые формы (пневмония без дыхательной недостаточности) у пациентов старше 60 лет или пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями	Схема 1: Гидроксихлорохин + азитромицин Схема 2: Мефлохин + азитромицин Схема 3: Лопинавир/ритонавир + рекомбинантный интерферон бета-1b
Тяжелые формы (пневмония с развитием дыхательной недостаточности, ОРДС, сепсис)	Схема 1: Гидроксихлорохин + азитромицин +/- тоцилизумаб Схема 2: Мефлохин + азитромицин +/- тоцилизумаб Схема 3: Лопинавир/ритонавир + рекомбинантный интерферон бета-1b +/- тоцилизумаб

Таблица 2

Схема лечения больного

Дата	5.04	6.04	7.04	8.04	9.04	10.04	11.04	12.04	13.04	14.04	15.04
Гидроксихлорохи (200 мг/сут)											
Меропенем (1 г/сут)											
Азитромицин (500 мг/сут)											
Флуканозол (75 мг/сут)											
Метронидазол (250 мг 3 раза в сутки)											

Цветом выделены периоды приема препаратов.

Таблица 3

Динамика определения SARS-CoV-2 методом ПЦР

Дата	5.04	11.04	15.04	16.04	25.04	27.04	28.04
Результат	Положительно	Отрицательно	Отрицательно	Положительно	Отрицательно	Отрицательно	Отрицательно

Таблица 4

Динамика основных лабораторных показателей

Показатель	Ед. измерения	06.04	08.04	10.04	11.04	16.04	21.04	27.04
Лейкоциты (WBC)	$10^9/\text{л}$	5,74			4,99	8,3	9,05	10,04
Эритроциты (RBC)	$10^{12}/\text{л}$	3,05			2,9	2,6	2,5	2,44
Гемоглобин (HGB)	г/л	86			84	76	72	70
Тромбоциты (PLT)	$10^9/\text{л}$	157			190	277	285	243
Лимфоциты, абс. (LYMPH)	$10^9/\text{л}$	1,38			1,28	2,24	2,09	2,55
Лимфоциты, % (LYMPH%)	%	24			25,7	26,7	23,1	25,4
Нейтрофилы, абс. (NEUT, #)	$10^9/\text{л}$	3,91			3,02	4,42	4,97	6,03

Показатель	Ед. измерения	06.04	08.04	10.04	11.04	16.04	21.04	27.04
Моноциты, абс. (MONO, #)	$10^9/\text{л}$	0,44			0,53	1,11	1,47	1,07
Эозинофилы, # (EO, #)	$10^9/\text{л}$	0			0,13	0,58	0,49	0,36
Базофилы (BASO)	$10^9/\text{л}$	0,01			0,03	0,04	0,03	0,03
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)	Ед/л	680	942	1020	836		301	263
Креатинин	мкмоль/л	839	1070		512	432	575	606
Глюкоза	ммоль/л	5,3					4,6	4,4
С-реактивный белок	мг/л	74,3	125,6	69	72	37,7	15,9	5,6
РСТ				0,48				
Креатинкиназа	Ед/л		620		895	65		
Мочевина	Ммоль/л		33		10,5	8,7	14,3	18,4
Ферритин								
D-димер	мкг/мл						2,43	1,02
Протромбин по Квику					100		81	
АПТВ					33,2		34,7	
Фибриноген							4,1	
Лейкоцитурия						11,5		
Бактериурия						3+		

Так как это был и первый выписанный диализный пациент, перенесший новую коронавирусную инфекцию COVID-19, в амбулаторном диализном центре, где он получал ЗПТ, была организована специальная «карантинная» смена, также впервые в городе для данной категории пациентов.

Заключение

В настоящее время новая коронавирусная инфекция COVID-19 является инфекционным заболеванием с высокой частотой выявления. В данном клиническом случае заболевание начиналось с лихорадочно-интоксикационного синдрома. При обследовании были учтены данные эпидемиологического анамнеза, клинической картины, а также результаты лабораторно-инструментальных исследований, характерные для COVID-19 (повышение температуры тела, одышка, снижение сатурации при дыхании атмосферным воздухом, повышение уровня маркеров, характеризующих тяжесть течения заболевания: повышение уровня ЛДГ, СРБ, преимущественно на 4–5-е сутки заболевания).

Временные методические рекомендации для лечения коронавирусной инфекции разной степени тяжести у гемодиализных пациентов, содержащие схему лечения итальянских нефрологов, тогда еще не были опубликованы. Впоследствии эта схема стала основной для лечения больных на заместительной почечной терапии в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина.

Данный пациент явился первым пациентом с подтвержденным COVID-19 и нуждающимся в заместительной почечной терапии (ЗПТ). В отделении диализа на тот момент еще не было разделения эпидемических потоков на «зеленую» и «красную» зоны. Не было понятно, каких масштабов заражения диализной популяции ожидать и в каком временном континууме. Предполагалось лечение тех немногочисленных пациентов, у которых будет подтвержден COVID-19 непосредственно в инфекционных боксах, используя оборудование для продленных методик. И именно данному пациенту 08.04.2020 г. впервые в больнице ЗПТ начата непосредственно в инфекционном боксе. Уже через несколько дней стало очевидно, что количество диализных пациентов с подтвержденным COVID-19 значительно превышает возможности для продолжения их лечения непосредственно в инфекционных боксах, и в обычном амбулаторном отделении диализа в кратчайшие сроки были организованы так называемые «зеленая» и «красная» зоны, все пациенты, госпитализированные в учреждение, также дополнительно разделялись по сменам и залам в зависимости от текущего результата обследования на COVID-19 и наличия или отсутствия гемоконтактных инфекций.

Благодаря своевременному выявлению возбудителя, была подобрана специфическая терапия в ран-

нем периоде заболевания. Препаратами выбора, согласно Временным методическим рекомендациям МЗ РФ, стали гидроксихлорохин и азитромицин.

Учитывая раннюю диагностику, своевременный перевод в профильный стационар, рациональную терапию, исходом заболевания явилось выздоровление и продолжение лечения ЗПТ ПГД в прежнем режиме в «карантинные смены» в отделении гемодиализа по месту жительства.

Литература

1. Chaoqun M., Gu J., You P. et al. Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. medRxiv. Available from: preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037572>
2. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020)». — М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. — 157 с.
3. Alberici F., Delbarba E., Manenti C. et al. Management of patients on dialysis and with kidney transplant during COVID-19 coronavirus infection. Available from: https://www.era-edta.org/en/wp-content/uploads/2020/03/COVID_guidelines_finale_eng-GB.pdf
4. Alberici F., Delbarba E., Manenti C., Econimo L., Valerio F. et al. A report from the Brescia Renal COVID Task Force on the clinical characteristics and short-term outcome of hemodialysis patients with SARS-CoV-2 infection. Available from: *Kidney International* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.030>.

Авторский коллектив:

Уртаева Кристина Казбековна — врач-нефролог Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)409-79-98, e-mail: kristi.urtaeva@gmail.com

Сучков Виктор Николаевич — врач-нефролог, заведующий отделением гемодиализа Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)409-79-98, e-mail: vnsuchkov@mail.ru

5. Yiqiong M., Diao B., Xifeng L. et al. 2019 novel coronavirus disease in hemodialysis (HD) patients: Report from one HD center in Wuhan, China Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.24.20027201v2>

References

1. Chaoqun M., Gu J., You P. et al. Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. medRxiv. Available from: preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037572>
2. Vremennyye metodicheskie rekomendacii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novej koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versiya 6 (28.04.2020)" // Ministerstvo zdavoohraneniya rossijskoj Federacii. 2020. — 157 s.
3. Alberici F., Delbarba E., Manenti C. et al. Management of patients on dialysis and with kidney transplant during COVID-19 coronavirus infection. Available from: https://www.era-edta.org/en/wp-content/uploads/2020/03/COVID_guidelines_finale_eng-GB.pdf
4. Alberici F., Delbarba E., Manenti C., Econimo L., Valerio F. et al. A report from the Brescia Renal COVID Task Force on the clinical characteristics and short-term outcome of hemodialysis patients with SARS-CoV-2 infection. Available from: *Kidney International* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.030>.
5. Yiqiong M., Diao B., Xifeng L. et al. 2019 novel coronavirus disease in hemodialysis (HD) patients: Report from one HD center in Wuhan, China Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.24.20027201v2>

ХРОНИКА

22 июня 2020 г. после продолжительной болезни скончалась **Тамара Владимировна Беляева** — доктор медицинских наук, профессор, выдающийся ученый и блестящий педагог, человек исключительного обаяния и доброжелательности.

Тамара Владимировна родилась 22 мая 1945 г. Окончив с отличием Первый Ленинградский медицинский институт им. И.П. Павлова в 1970 г., она обучалась в клинической ординатуре и очной аспирантуре кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, затем работала ассистентом, а с 1980 г. — доцентом на той же кафедре. Здесь она защитила кандидатскую и докторскую диссертации. Длительное время профессор Т.В. Беляева работала в Научно-исследовательском институте акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта.

С 1999 по 2011 г. Тамара Владимировна возглавляла кафедру инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова. Все свои физические и душевные силы она отдавала обучению и воспитанию студентов, подготовке ординаторов, аспирантов, докторантов и преподавателей в лучших традициях советской и российской медицинской школы. Под руководством профессора Т.В. Беляевой было защищено 7 диссертаций.

Богатый клинический опыт, любовь к больным, огромное трудолюбие, высочайший профессионализм отличали Тамару Владимировну — талантливого врача.

Научная деятельность профессора Т.В. Беляевой охватывала чрезвычайно широкий круг вопросов инфектологии: патогенез, совершенствование диагностики, прогноза и терапии вирусных гепатитов и острых кишечных инфекций, иммунология инфекционного процесса, патоморфология инфекционных болезней, инфекции и беременность.

Обладая уникальной научной эрудицией и незаурядным литературным даром, Тамара Владимировна опубликовала множество работ — от статей в специализированных журналах до фундаментальных трудов. Она была соавтором учебников «Инфекционные болезни» (переиздавался 6 раз) и «Тропические болезни» (переиздавался 4 раза), «Очерков общей инфектологии», ею написаны главы по инфекционным болезням Националь-



ного руководства по акушерству и гинекологии и 2 руководств «Инфекции, передающиеся половым путём». Тамара Владимировна была членом редакционных коллегий и советов «Журнала инфектологии», журнала «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии», «Журнала акушерства и женских болезней».

Тамара Владимировна Беляева была членом Президиума Межрегиональной общественной организации «Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области». В течение нескольких лет профессор Т.В. Беляева являлась помощником ректора. Была награждена Почетной грамотой Министерства здравоохранения РФ, медалью «Ветеран труда», благодарностями от руководства университета.

Профессора Т.В. Беляеву всегда отличала активная жизненная позиция, профессионализм, верность традициям университета.

Тамара Владимировна снискала всеобщую любовь, восхищение сотрудников кафедры и была олицетворением глубокой порядочности, чуткости, доброты, милосердия, отзывчивости.

В наших сердцах и памяти образ Тамары Владимировны Беляевой останется навсегда.

Д.А. Лиознов — заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, и.о. директора Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Тематика «Журнала инфектологии» — актуальные вопросы и достижения в области инфекционных болезней, медицинской паразитологии и микологии, эпидемиологии, микробиологии и молекулярной биологии, гепатологии, хирургических и терапевтических инфекций, а также организации здравоохранения и фармакоэкономики.

Журнал публикует обзоры и лекции, экспериментальные и клинические оригинальные исследования, краткие сообщения, дискуссионные статьи, заметки из практики, письма в редакцию, хронику событий научной жизни, нормативные акты, анонсы и отчеты основных конференций и симпозиумов, проводимых в России и за рубежом.

«Журнал инфектологии» входит в перечень российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, а также в международные информационные системы и базы данных. В связи с этим авторы должны строго соблюдать следующие **правила оформления статей**.

1. Статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа. В официальном направлении должны быть перечислены фамилии всех авторов и указано название работы. При необходимости предоставляется экспертное заключение. Статья должна быть подписана всеми авторами.

2. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или уже отправленных в другие редакции.

3. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать представленные работы. Все статьи, поступающие в редакцию журнала, проходят рецензирование в соответствии с требованиями ВАК РФ.

4. Принятые статьи публикуются бесплатно. Рукописи статей авторам не возвращаются.

5. **Рукописи, оформленные не в соответствии с правилами, к публикации не принимаются.**

6. Объем обзорных статей не должен превышать 20 страниц машинописного текста, оригинальных исследований — 15, исторических и дискуссионных статей — 10, кратких сообщений и заметок из практики — 5.

7. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа размером А4, шрифтом Times New

Roman, кеглем 14, межстрочный интервал — 1,5. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,5 см, правое — 1,5 см, с нумерацией страниц (сверху в центре, первая страница без номера). Формат документа при отправке в редакцию — .doc или .docx.

8. Статьи следует высылать в электронном виде по адресу: gusevden-70@mail.ru или на сайт «Журнала инфектологии» www.journal.niidi.ru в формате MS Word с приложением сканированных копий направительного письма и первой страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате .pdf. Печатный экземпляр рукописи, подписанный авторами, и оригинал направительного письма высылается по почте в адрес редакции.

9. **Титульный лист** должен содержать:

— название статьи (оно должно быть кратким и информативным, не допускается использование сокращений и аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов, медицинской аппаратуры, диагностического оборудования, диагностических тестов и т.п.);

— фамилию и инициалы авторов (рядом с фамилией автора и названием учреждения цифрами в верхнем регистре обозначается, в каком учреждении работает каждый из авторов. Если все авторы работают в одном учреждении, указывать место работы каждого автора отдельно не нужно);

— наименование учреждений, в которых работают авторы с указанием ведомственной принадлежности (Минздрав России, РАМН и т.п.), город, страна (префиксы учреждений, указывающие на форму собственности, статус организации (ГУ ВПО, ФГБУ и т.д.) не указываются);

— вся информация предоставляется на русском и английском языках. Фамилии авторов нужно транслитерировать по системе BGN (Board of Geographic Names), представленной на сайте www.translit.ru. **Указывается официально принятый английский вариант наименования организаций!**

10. На отдельном листе указываются **сведения об авторах**: фамилия, имя, отчество (полностью) на русском языке и в транслитерации, ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты всех авторов. Сокращения не допускаются.

11. После титульного листа размещается **резюме статьи на русском и английском языках** (объемом около 250 слов каждая). Резюме к оригинальной статье должно иметь следующую структуру: цель,

материалы и методы, результаты, заключение. Все разделы выделяются по тексту. Для остальных статей (обзор, лекция, дискуссия) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи. Резюме не должно содержать аббревиатур. Резюме является независимым от статьи источником информации для размещения в различных научных базах данных. **Обращаем особое внимание на качество английской версии резюме!** Оно будет опубликовано отдельно от основного текста статьи и должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. В конце приводятся **ключевые слова или словосочетания на русском и английском языках** (не более 8) в порядке значимости.

12. **Текст оригинального исследования** должен состоять из выделяемых заголовками разделов: «Введение» «Цель исследования», «Задачи исследования», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Выводы» или «Заключение», «Литература».

13. Если в статье имеется описание наблюдений на человеке, не используйте фамилии, инициалы больных или номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях. При изложении экспериментов на животных укажите, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

14. При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (однако не в заголовке статьи и не в резюме), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение, однако их применение должно быть сведено к минимуму. Сокращение проводится по ключевым буквам слов в русском написании, например: источник ионизирующего излучения (ИИИ) и т.д. Тип приборов, установок следует приводить на языке оригинала, в кавычках; с указанием (в скобках) страны-производителя. Например: использовали спектрофотометр «СФ-16» (Россия), спектрофлуориметр фирмы «Hitachi» (Япония). Единицы измерения даются в системе СИ. Малоупотребительные и узкоспециальные термины также должны быть расшифрованы. При описании лекарственных препаратов при первом их упоминании должны быть указаны активная субстанция (международное непатентованное название – МНН), коммерческое название, фирма-производитель, страна производства, все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

15. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком, нумеруется и вставляется в текст сразу после ссылки на нее.

16. Иллюстрации должны быть четкие, контрастные. Цифровые версии иллюстраций должны быть сохранены в отдельных файлах в формате Tiff, с разрешением **300 dpi** и последовательно пронумерованы. Подрисовочные подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах. Рисунки (диаграммы, графики) должны иметь подпись всех осей с указанием единиц измерения по системе СИ. Легенда выносится за пределы рисунка.

17. **Библиографические ссылки** в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком в конце статьи. **Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте (не по алфавиту)!** Для оригинальных статей – не более 30 источников, для лекций и обзоров – не более 60 источников, для других статей – не более 15 источников.

18. К статье прилагаются на отдельном листе **два списка литературы**.

19. **В первом списке литературы (Литература)** библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

Примеры:

Книга с одним автором

Небылицин, В.Д. Избранные психологические труды / В.Д. Небылицин. – М.: Педагогика, 1990. – 144 с.

Книга с двумя авторами

Корнилов, Н.В. Травматологическая и ортопедическая помощь в поликлинике : руководство для врачей / Н.В. Корнилов, Э.Г. Грязнухин. – СПб.: Гишпократ, 1994. – 320 с.

Книга с тремя авторами

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / Иванов В.В., Кузнецов А.С., Павлов П.В. – СПб.: Наука, 2005. – 254 с.

Книга с четырьмя авторами и более

Теория зарубежной судебной медицины: учеб. Пособие / В.Н. Алисиевич [и др.]. – М.: Изд-во МГУ, 1990. – 40 с.

Глава или раздел из книги

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей па-

тологии : учеб. пособие для студентов медвузов. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — Ч. 1., гл. 2. — С. 124 — 169.

Книги на английском языке

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; c 2005. 194 p.

Iverson C, Flanagan A, Fontanarosa PB, et al. American Medical Association manual of style. 9th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; c 1998. 660 p.

Глава или раздел из книги на английском языке

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; c 2006. Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86.

Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary medicine: diseases of the dog and cat. 6th ed. St. Louis (MO): Elsevier Saunders; c2005. Section 7, Dietary considerations of systemic problems; p. 553-98.

Диссертация и автореферат диссертации

Жданов, К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста : дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Жданов. — СПб.: ВМедА, 2000. — 327 с.

Еременко, В.И. О Центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. — СПб.: ВМедА, 1997. — 34 с.

Диссертация и автореферат диссертации на английском языке

Jones DL. The role of physical activity on the need for revision total knee arthroplasty in individuals with osteoarthritis of the knee [dissertation]. [Pittsburgh (PA)]: University of Pittsburgh; 2001. 436 p.

Roguskie JM. The role of *Pseudomonas aeruginosa* 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

Из сборника конференций (тезисы)

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематозэнцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. клиники, диагностики и лечения: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: ВМедА, 1999. — С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдоминопластики с применением полимерных имплантов». — М.: Наука, 2003. — С. 17 — 19.

Из сборника конференций (тезисы) на английском языке

Arendt T. Alzheimer's disease as a disorder of dynamic brain self-organization. In: van Pelt J, Kamermans M, Levelt CN, van Ooyen A, Ramakers GJ, Roelfsema PR, editors. Development, dynamics, and pathology of neuronal networks: from molecules to functional circuits. Proceedings of the 23rd International Summer School of Brain Research; 2003 Aug 25-29; Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, the Netherlands. Amsterdam (Netherlands): Elsevier; 2005. P. 355-78.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. Canabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17-22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; c 2003. P. 437-68.

Из журнала

Быков, И.Ю. Концепция подготовки врачебного состава и кадровой политики медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации / И.Ю. Быков, В.В. Шапо, В.М. Давыдов // Воен.-мед. журн. — 2006. — Т. 327, № 8. — С. 4 — 14.

Из журнала на английском языке

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan; 62(1):112-6.

Rastan S, Hough T, Kierman A, et al. Towards a mutant map of the mouse--new models of neurological, behavioural, deafness, bone, renal and blood disorders. Genetica. 2004 Sep; 122(1):47-9.

Из газеты

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — № 8 (1332). — С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — 5 сент.

Патент

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК А61Н23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / Карамуллин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

Патенты на английском языке

Cho ST, inventor; Hospira, Inc., assignee. Microneedles for minimally invasive drug delivery. United States patent US 6,980,855. 2005 Dec 27.

Poole I, Bissell AJ, inventors; Voxar Limited, assignee. Classifying voxels in a medical image. United Kingdom patent GB 2 416 944. 2006 Feb 8. 39 p.

Ссылки на интернет-ресурсы

Complementary/Integrative Medicine [Internet]. Houston: University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center; c2007 [cited 2007 Feb 21]. Available from: <http://www.mdanderson.org/departments/CIMER/>.

Hooper JF. Psychiatry & the Law: Forensic Psychiatric Resource Page [Internet]. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 [updated 2006 Jul 8; cited 2007 Feb 23]. Available from: <http://bama.ua.edu/~jhooper/>.

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, Wiblin RT, Chen YY, David S, Rasmus D, Gerdtts N, Ross A, Katz L, Herwaldt LA. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2007 Jan 5];27(1):34-7. Available from: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Richardson ML. Approaches to differential diagnosis in musculoskeletal imaging [Internet]. Version 2.0. Seattle (WA): University of Washington School of Medicine; c2000 [revised 2001 Oct 1; cited 2006 Nov 1]. Available from: <http://www.rad.washington.edu/mskbook/index.html>

20. Второй список литературы (References)

полностью соответствует первому списку литературы. При этом в библиографических источниках на русском языке фамилии и инициалы авторов, а также название журнала и издания должны быть транслитерированы. Название работы (если требуется) переводится на английский язык и/или транслитерируется. Иностранские библиографические источники из первого списка полностью повторяются во втором списке. Более подробно правила представления литературных источников во втором списке представлены ниже.

Примеры:

Книги (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название, место издания и название издательства переводится на английский язык)

Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Yushchuk N.D. *Ixodes tick-borne borreliosis (etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention): Guidelines for Physicians*. Moscow; 2007 (in Russian).

Из журналов (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название статьи не приводится, название журнала транслитерируется)

Kondrashin A.V. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni*. 2012; 3: 61-3 (in Russian).

Диссертация (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название диссертации транслитерируется, дается перевод названия на английский язык, выходные данные транслитерируются)

Popov A.F. *Tropicheskaya malyariya u neimmunnykh lits (diagnostika, patogenez, lecheniye, profilaktika)* [Tropical malaria in non-immune individuals (diagnosis, pathogenesis, treatment, prevention)] [dissertation]. Moscow (Russia): Sechenov Moscow Medical Academy; 2000. 236 p (in Russian).

Патенты (фамилия и инициалы авторов, название транслитерируются)

Bazhenov A.N., Plyushina L.V., Plesovskaya I.V., inventors; Bazhenov AN, Plyushina LV, Plesovskaya IV, assignee. *Metodika lecheniia pri revmatoidnom artrite*. Russian Federation patent RU 2268734; 2006 Jan 27 (in Russian).

Из сборника конференций (тезисы) (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название тезисов транслитерируется и дается перевод названия на английский язык, выходные данные конференции транслитерируются и дается перевод названия на английский язык)

Kiryushenkova VV, Kiryushenkova SV, Khramov MM, et al. *Mikrobiologicheskii monitoring vozбудiteley ostrykh kishhechnykh infektsiy u vzroslykh g. Smolenska* [Microbiological monitoring of pathogens of acute intestinal infections in adults in Smolensk]. In: *Materialy mezhdunarodnogo Yevro-aziatskogo kongressa po infektsionnym boleznyam* [International Euro-Asian Congress on Infectious Diseases]. Vol.1. Vitebsk; 2008. P. 53. (in Russian).

Boetsch G. *Le temps du malheur: les representations artistiques de l'epidemie*. [Tragic times: artistic representations of the epidemic]. In: Guerci A, editor. *La cura delle malattie: itinerari storici* [Treating illnesses: historical routes]. 3rd Colloquio Europeo di Etnofarmacologia; 1st Conferenza Internazionale di Antropologia e Storia della Salute e delle Malattie [3rd European Colloquium on Ethnopharmacology; 1st International Conference on Anthropology and History of Health and Disease]; 1996 May 29-Jun 2; Genoa, Italy. Genoa (Italy): Erga Edizione; 1998. P. 22-32. (in French).

Ответственность за правильность изложения библиографических данных возлагается на автора.

Статьи направляются по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. Редакция «Журнала инфектологии» и по e-mail: gusevden-70@mail.ru или на сайт «Журнала инфектологии» www.journal.niidi.ru.

Справки по телефону: +7-921-950-80-25 (ответственный секретарь «Журнала инфектологии» профессор Гусев Денис Александрович).

БАКТЕРИОФАГИ



антибактериальные препараты
для профилактики и лечения инфекционных заболеваний

100%

специфичность
к бактериям

100%

совместимость с другими
лекарственными препаратами

100

лет опыта
применения

- ✓ **Показаны к применению** детям с 0, беременным и кормящим женщинам
- ✓ **Высокоспецифичны** – воздействуют только на штаммы чувствительных к ним бактерий
- ✓ **Не оказывают влияния** на естественные биоценозы человека
- ✓ **Не вызывают аллергических реакций**
- ✓ **Способны к самовоспроизведению** – действуют до момента полного исчезновения бактериальной инфекции
- ✓ **Регулируемы** – в отсутствие специфических бактерий выводятся из организма
- ✓ **Совместимы** – с любыми другими лекарственными препаратами

МИКРОГЕН

АО «НПО «Микроген»

127473, г. Москва
2-й Волконский пер., д.10
тел.: +7 495 790 77 73
факс: +7 495 783 88 04
www.microgen.ru
www.bacteriophage.ru

Рег. удостоверение № ЛС-001361, Р N002560/01,
ЛС-001297, Р N001977/01, ЛС-001998, ЛС-002206,
Р N001973/01, ЛС-000700, ЛС-000624, ЛС-001049,
ЛС-002031, Р N001974/01, ЛС-002033, ЛС-001999,
Р N001975/01, Р N001976/01.
Лицензия № 00313-ЛС от 16.01.2018.
Информационные материалы

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



Единственная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей от 2 месяцев и взрослых всех возрастов*

*Краткая ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения.
Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминии фосфате.

ОПИСАНИЕ
Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

- профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемия, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту.

- в рамках национального календаря профилактических прививок;
- у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции.
Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденным срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию; с анатомической/функциональной аспленией; с установленным кохлеарным имплантом или планирующиеся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурящим.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);
- повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;
- острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗИ

Способ введения

Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививку проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет – в дельтовидную мышцу плеча.
Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы, или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.

Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в ягодичную область!

Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

Схема вакцинации

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2-6 мес	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Первую дозу можно вводить с 2-х мес. Ревакцинация однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
7-11 мес	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни
12-23 мес	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями
2 года и старше	1	Однократно

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

Лица в возрасте 18 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введением вакцины Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемopoэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьей по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы. Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3-х доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы – с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

Пожилые пациенты

Иммуногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.

Условия хранения и транспортирования

При температуре от 2 до 8° С. Не замораживать.
Хранить в недоступном для детей месте.
Транспортировать при температуре от 2° С – 25° С. Не замораживать.
Допускается транспортирование при температуре выше 2-8° С не более пяти дней.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

ПРЕДПРИЯТИЕ-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

1. Пфайзер Айрленд Фармасьютикалз, Ирландия Грейндж Касти Бизнес-парк, Клондалкин, Дублин 22, Ирландия.
2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

УПАКОВКА:

ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1.

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

1. ООО «Пфайзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С), Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300.
2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1. Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovax.ru
3. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1. Тел.: (495) 698-4638; (499) 578-0230.



PP-RNA-RUS-0311 Июнь 2020
На правах рекламы

ООО «Пфайзер Инновации», Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С), Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.

