

На правах рукописи



Гутырчик Татьяна Александровна

Клинико-эпидемиологические и лабораторно-инструментальные особенности поражения легких у детей, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией

3.1.21. Педиатрия

Автореферат
диссертации на соискания ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Малахов Александр Борисович

Официальные оппоненты:

Кондюрина Елена Геннадьевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, кафедра педиатрии, заведующий кафедрой

Мелехина Елена Валериевна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, клинический отдел, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «15» сентября 2025 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, 37/1 и на сайте www.sechenov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

 **Чебышева Светлана Николаевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) в настоящее время является важной медико-социальной проблемой как в Российской Федерации, так и во всем мире.

По имеющимся данным, дети болеют реже, с менее выраженной клинической симптоматикой, реже требуют госпитализации, заболевание у них протекает относительно легче, что, однако, не исключает случаев тяжелого течения. Низкая заболеваемость может быть обусловлена морфофункциональной незрелостью иммунной системы в детском возрасте и, соответственно, менее активной реакцией организма на возбудителей инфекции, чем у взрослых пациентов. Так же одна из гипотез низкой заболеваемости связана с особенностями в детском возрасте АПФ2, который был описан в качестве функционального рецептора в организме человека для SARS-CoV-2.

В Российской Федерации в 2020 году дети составляли 11,1% зарегистрированных случаев новой коронавирусной инфекции, в 2021 году – 23%, за первые 2 месяца в 2022 году – 19,2%. Увеличение заболеваемости детей в 2021 и 2022 годах, вероятнее всего, обусловлено циркуляцией высоко контагиозного геноварианта Omicron. Большая часть всех описанных случаев заболевания у детей связана с непосредственными контактами с заболевшими взрослыми в ближайшем окружении ребенка.

Согласно Российским временным рекомендациям, диагноз новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на сегодняшний день устанавливается на основании этиологического агента, комплекса респираторных нарушений (непродуктивный кашель, боль и першение в горле, явление интоксикации различной степени выраженности). В отличии от взрослых в детской популяции реже встречается признаки связанные с нарушением обоняния (аносмией) и вкуса (дизгевзией). Более частыми и значимыми, чем у взрослых являются признаки поражения желудочно-кишечного тракта.

Степень разработанности темы исследования

Общеизвестно, что респираторные вирусные инфекции поражают не только верхние (ринофарингит), но и нижние дыхательные пути (бронхит, бронхиолит, пневмонит). Однако, в имеющейся литературе отсутствуют четкие дифференциально-диагностические маркеры, характерные для бактериального и вирусного поражения. Несмотря на многочисленные работы, посвященные изменениям со стороны нижних дыхательных путей при вирусной или бактериальной этиологии, не позволяют однозначно трактовать нозологические формы, а, следовательно, и рационально формировать комплекс медикаментозной коррекции. При лабораторном выявлении SARS-CoV-2 у пациента и неблагоприятной эпидемиологической

ситуации на данном этапе нет достоверных маркеров, позволяющих прогнозировать тяжесть течения заболевания.

В связи с вышеизложенным является актуальным изучение клинико-эпидемиологических, лабораторно-инструментальных особенностей новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей, поиск прогностических маркеров, определяющих течение заболевания и оптимизацию медикаментозной коррекции поражения нижних дыхательных путей.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: оптимизировать тактику ведения детей с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), на госпитальном этапе на основании изучения клинико-эпидемиологических и лабораторно-инструментальных характеристик заболевания и оценить эффективность реабилитационных мероприятий.

Задачи исследования:

1. Представить сравнительную демографическую и клинико-эпидемиологическую характеристику поражения легких у детей, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) с уточнением факторов риска тяжелого течения заболевания.
2. Установить лабораторно-инструментальную характеристику поражения легких у детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), сопоставив с клинико-морфологическими изменениями у пациентов с летальными исходами по результатам аутопсии.
3. Разработать и обосновать алгоритм дифференциальной диагностики вирусного и бактериального поражения легких.
4. Оптимизировать тактику ведения пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).
5. Оценить эффективность используемой формы медицинской реабилитации препаратом аммонием глицирризинатом после перенесенного поражения легких, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Научная новизна

Впервые выявлены и описаны клинико-эпидемиологические и лабораторно-инструментальные особенности поражения легких у детей, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), в зависимости от возраста, периода пандемии COVID-19 (доминирующего геноварианта SARS-CoV-2), объема поражения легких в условиях мегаполиса.

Впервые уточнены паттерны имидж-диагностики вирусного поражения легких, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), в детском возрасте. Проведена оценка эффективности использования препарата аммония глицирризината у

пациентов, перенесших поражение легких, ассоциированное с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании проведенного исследования разработаны рекомендации по ведению детей с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Предложен алгоритм дифференциальной диагностики вирусного и бактериального поражения легких. Предложен алгоритм диагностики и лечения детей с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Определены факторы риска тяжелого течения заболевания. Предложен к использованию препарат, обладающий эффективностью и безопасностью у детей после перенесенного поражения легких, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Методология и методы исследования

Методологическая основа диссертационной работы спланирована согласно поставленной цели и задачам исследования. Спланированная работа включает в себя последовательное применение методов научного анализа эпидемиологических, клинических, лабораторно-инструментальных и статистических данных. Все полученные данные вводились в электронные таблицы для хранения и статистической обработки информации. Полученные результаты проанализированы, систематизированы, изложены в главах собственных исследований. По результатам работы сформулированы выводы и практические рекомендации, обозначены перспективы дальнейшей разработки темы.

Положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, характеризуются клинической и лабораторной гетерогенностью в зависимости от объема поражения легких и эпидемиологических данных (геновариантов SARS-COV-2).

2. Общими проявлениями вирусного поражения легких, ассоциированного с COVID-19, являются клинические признаки (кашель, дыхательная недостаточность различной степени выраженности), наличие системной воспалительной реакции (лихорадка, повышение уровня С-реактивного белка, ферритина, D-димера) и паттерны лучевой диагностики (двусторонние субплевральные уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» в сочетании с консолидацией, симптомом «обратного ореола», «булыжной мостовой», и ретикулярные изменения).

3. Алгоритм обследования пациентов с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, включает проведение лабораторной диагностики (клинический анализ крови, биохимическое исследование крови, определение уровня D-димера; при необходимости, с

целью исключения бактериального воспаления, определение уровня прокальцитонина) и лучевой диагностики с определением изменений легочной ткани.

4. Терапия вирусного поражения легких у детей, ассоциированного с COVID-19, включает обязательное назначение противовирусных препаратов, с последующей коррекцией в зависимости от тяжести течения заболевания и наличия у пациентов коморбидной патологии.

5. У детей, перенесших поражение легких, ассоциированное с COVID-19, в катамнезе наиболее часто сохраняются респираторные жалобы (кашель, одышка при физической нагрузке). Включение в терапевтический комплекс аммония глицирризината достоверно нивелирует выраженность респираторных нарушений в постковидном периоде.

Степень достоверности и апробация результатов

Научные положения и результаты диссертации имеют высокую степень достоверности и аргументации. Проведенный объем исследований в полной мере достаточен для обоснования выводов. Методики исследований современны и разнообразны. Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации, доказывается объемом исследований и использованием большого комплекса методов исследований. Выводы логически вытекают из полученных результатов исследований, в полной мере отражают поставленные задачи. Данные, представленные в диссертации, полностью соответствуют первичным материалам.

Фрагменты научно-исследовательской работы были представлены на следующих конференциях и конгрессах: XV научно-практическая конференция «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» (г. Москва, 3-4 декабря 2020г.), II съезд детских врачей Московской области с международным участием (г. Красногорск, Московская область, 16-18 сентября 2021г.), XXXI Национальный конгресс по болезням органов дыхания (г. Москва, 26-29 октября 2021г.), XI Международный Образовательный Консенсус по респираторной медицине в педиатрии (г. Владимир, 6–8 июля 2022г.), III съезд детских врачей Московской области с международным участием (г. Красногорск, Московская область, 6-8 сентября 2022г.), XXXII Национальный конгрессе по болезням органов дыхания (18–21 октября 2022г.), XVII Научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному», VIII Московский Городской Съезд педиатров с межрегиональным и международным участием (23–25 ноября 2022 г.), Pediatrics school. Круглый стол. Респираторная медицина сегодня шаги к здоровью (10 апреля 2023 г.), XII Международный Образовательный Консенсус по респираторной медицине в педиатрии (г. Владимир, 7–9 июля 2023г.), Всероссийская научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения Н.А. Тюриня «Инфектология» (г. Москва, 23 августа 2023 г.), IV съезд детских врачей Московской области с международным участием (г. Красногорск,

Московская область, 6-8 сентября 2023г.), V Всероссийский конгресс международным участием «5П Детская медицина» (Московская область, 27-29 марта 2024г.).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании расширенного Ученого Совета государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» (протокол № 3 от 4 марта 2024 года).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практику отделения пульмонологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», инфекционного отделения № 1 ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ», пульмонологического отделения Клиники детских болезней Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Теоретические положения и практические рекомендации используются в учебной работе кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

Личный вклад автора

Автор принял непосредственное участие в выборе направления исследования и во всех этапах его проведения: проведена основная работа по изучению анамнестических и клинических данных 149 пациентов с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, в том числе пациентов с коморбидными состояниями. Автор принимал личное участие в формировании исследуемых групп, получении информированного согласия, анализе историй болезни, проведении врачебного осмотра, наборе материалов дополнительного исследования (изучение данных аутопсии), осуществлении анализа и обобщения полученных материалов. Вклад автора является определяющим в постановке задач исследования, их реализации, сбора, статистической обработки и анализе полученных данных, обсуждении результатов в научных публикациях и докладах и их внедрении в практику.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, относящейся к области науки 3. Медицинские науки, группе научных специальностей – 3.1. Клиническая медицина. Результаты исследования соответствуют областям исследования специальности, а именно п. 3 – Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения – диагностики, профилактики, лечения, а также сопровождения детей с острой патологией.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 9 печатных работы, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 научная статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus; 2 научные статьи – иные; 1 монография; 1 публикация в сборнике материалов международных и всероссийских научных конференций; 2 свидетельства о регистрации базы данных.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 162 страницах компьютерного текста, построена по традиционному монографическому принципу, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, перспектив дальнейшей разработки темы исследования, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который включает 161 источник (38 – отечественных, 123 – зарубежных). Работа иллюстрирована 40 рисунками и содержит 43 таблицы.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных в работе задач, за период с марта 2020 года по декабрь 2022 года было обследовано 149 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет, средний возраст $11,7 \pm 5,52$, с установленным диагнозом новой коронавирусной инфекции и поражением легких КТ-1 – КТ-4. Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом: выписка из протокола № 162-1 от 08.10.2020 г.

Критерии включения: пациенты с COVID-19 (с положительным результатом ПЦР исследования мазка на РНК SARS-CoV-2 со слизистых оболочек верхних дыхательных путей или наличие IgM, IgG к SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа крови) с поражением легких, возраст пациентов от 1 месяца до 17 лет, согласие официального представителя пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: пациенты с COVID-19 (с положительным результатом ПЦР исследования мазка на РНК SARS-CoV-2 со слизистых оболочек верхних дыхательных путей или наличие IgM, IgG к SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа крови) без поражением легких, пациенты с ВИЧ инфекцией, пациенты с туберкулезом, возраст пациентов младше 1 месяца или старше 17 лет 11 месяцев 29 дней, отказ официального представителя пациента от участия в исследовании.

Дизайн исследования – наблюдательное проспективное исследование.

На первом этапе исследования были проанализированы истории 149 пациентов в остром периоде с поражением легких, ассоциированным с COVID-19. Проводились сбор анамнеза, сравнительная демографическая и эпидемиологическая характеристика (период пандемии COVID-19) пациентов, анализ клинических симптомов и частоты их встречаемости, лабораторных и инструментальных данных. При анализе лабораторных данных оценивались результаты клинического анализа крови, биохимического анализа крови, показатели гемостазиограммы. По данным рентгенографии органов грудной клетки, КТ органов грудной клетки определялись изменения нижних дыхательных путей и объем поражения легочной ткани. Проводились клиничко-морфологические сопоставления у 3 пациентов с летальным исходом.

На втором этапе задачей являлось определить демографические и эпидемиологические характеристики пациентов с поражением легких, ассоциированным с COVID-19 в зависимости от объема поражения легких. Помимо этого, проводился анализ клинических проявлений и лабораторно-инструментальных данных при поступлении у данных пациентов. Все пациенты были разделены на 4 группы: 2А – пациенты с COVID-19 и поражением легких менее 25% (КТ-1) (n=66); 2В – пациенты с COVID-19 и поражением легких 25–50% (КТ-2) (n=44); 2С – пациенты с COVID-19 и поражением легких 50–75% (КТ-3) (n=28); 2D – пациенты с COVID-19 и поражением легких более 75% (КТ-4) (n=11).

На третьем этапе определялись факторы риска тяжелого течения COVID-19 и поражения легких. Для определения факторов риска во всех группах оценивались лабораторные критерии (СРБ, D-димер, уровень тромбоцитов и ферритина). Как фактор риска рассматривалось наличие у пациентов сопутствующего патологического фона. Для этого пациенты были разделены на подгруппы: 3А – пациенты, имеющие сопутствующий фон (n=20) (были рассмотрены пациенты с ожирением); 3В – пациенты, не имеющие сопутствующего патологического фона (n=99).

На четвертом этапе исследования проводилась оценка эффективности терапии. Проведена оценка эффективности использования глюкокортикостероидной ингаляционной терапии (4А – пациенты, получающие ингаляционную терапию суспензией будесонида (n=23); 4В – пациенты, не получающие ингаляционную терапию суспензией будесонида (n=126)) и парентеральной глюкокортикостероидной терапии (4-2А – пациенты с объемом поражения легких менее 25% (КТ-1) (n=5); 4-2В – пациенты с объемом поражения легких 25–50% (КТ-2) (n=5); 4-2С – пациенты с объемом поражения легких 50–75% (КТ-3) (n=18); 4-2D – пациенты с объемом поражения легких более 75% (КТ-4) (n=11)), использования этиотропной терапии моноклональными вируснейтрализующими антителами (ВНА) (4-3С – пациенты с объемом поражения легких 50–75% (КТ-3) (n=8); 4-3D – пациенты с объемом поражения легких более

75% (КТ-4) (n=8)) с последующей оценкой клинических симптомов и лабораторных показателей в динамике.

На пятом этапе проводилась оценка эффективности использования препарата аммония глицирризината у пациентов, перенесших поражение легких (КТ-2, КТ-3), ассоциированное с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Все пациенты были разделены на 2 группы: 5А – пациенты после перенесенного поражения легких (КТ-2, КТ-3), получающие препарат аммония глицирризинат (n=20), 5В – пациенты после перенесенного поражения легких (КТ-2, КТ-3), не получающие препарат аммония глицирризинат (n=20).

Статистический анализ

Систематизация полученной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Excel (Microsoft Office 365). Статистическая обработка результатов проводилась средствами языка Питон (Python 3.9.). Для расчетов были использованы встроенные функции из модулей Statsmodels.api, Sklearn, Imblearn и Scipy. Была рассчитана медиана (Me) и квартили (Q1; Q3). Для сравнения двух несвязанных выборок использовался U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения трех и более несвязанных выборок использовался критерий Краскела-Уоллиса, являющийся непараметрической альтернативой однофакторного дисперсионного анализа. Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками нами применялся W-критерий Уилкоксона. При сравнении более двух зависимых совокупностей использовался непараметрический критерий Фридмана. Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%) и 95% ДИ. Сравнение номинальных данных в группах проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Демографическая характеристика пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией

Среди всех пациентов с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, в основном преобладают мальчики, что составляет 58% от общего числа наблюдаемых детей. При этом в группе детей от 1 месяца жизни до 7 лет преобладают девочки (57–60%), а у детей в возрасте 8–17 лет – мальчики (61–70%). Средний возраст всех госпитализированных детей с COVID-19 и поражением легких на момент госпитализации составил $11,7 \pm 5,52$ (медиана возраста – 14, интерквартильный размах (Q1-Q3) [8–16]). Таким образом, поражение легких, ассоциированное с COVID-19, чаще наблюдается у мальчиков; средний возраст госпитализированных пациентов составляет $11,7 \pm 5,52$.

В период наибольшей циркуляции геноварианта SARS-CoV-2 Beta встречаются дети в возрасте 1–3 лет (86%); в период наибольшей циркуляции геноварианта SARS-CoV-2 Alpha – дети в возрасте 4–7 лет (60%); в период наибольшей циркуляции геноварианта SARS-CoV-2 Delta – дети в возрасте 12–17 лет (52%). В зависимости от периода пандемии COVID-19 наблюдаются достоверно значимые различия по гендерному признаку: при геноварианте SARS-CoV-2 Delta и Omicron чаще встречаются мальчики (период наблюдения с середины июня 2021 года по середину января 2022 года) ($p < 0,05$).

Медиана возраста пациентов на момент госпитализации с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, в зависимости от объема поражения легких, статистически значимо отличается, что связано с более тяжелым течением COVID-19 и большим объемом поражения легких преимущественно у детей старше 14 лет ($p < 0,05$).

Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией

При проведении анализа клинической картины заболевания у 149 пациентов с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, при поступлении преобладают жалобы на кашель (94%), ринофарингит (89%) и фебрильную температуру (51%), в меньшей степени встречается ДН (ДН 0 степени (50%), ДН 1 степени (27%), ДН 2 степени (20%), ДН 3 степени (3%); степень выраженности ДН коррелирует с объемом поражения легких.

В период доминирования геноварианта SARS-CoV-2 Delta у детей на момент поступления наблюдается большая степень выраженности острой ДН (ДН 1 степени, ДН 2 степени), фебрильная температура, ринофарингит ($p < 0,05$). К 3-му дню и 6-му дню от момента госпитализации в период доминирования геноварианта SARS-CoV-2 Delta более длительно в сравнении с периодом доминирования геноварианта SARS-CoV-2 Alpha, сохраняются фебрильная температура, ДН большей степени выраженности и явления ринофарингита ($p < 0,05$).

При анализе клинических проявлений COVID-19 с поражением легких установлено, что у пациентов с КТ-1 – КТ-2 статистически значимо чаще встречается ДН 0 степени, ДН 1 степени ($p < 0,001$); у пациентов с КТ-3 статистически значимо чаще встречается фебрильная температура, ДН 1 степени, ДН 2 степени ($p < 0,05$); у пациентов с КТ-4 статистически значимо чаще встречается ДН 3 степени ($p < 0,001$).

Факторы риска тяжелого течения вирусного поражения легких, ассоциированного с COVID-19

При проведенном анализе историй болезни средний возраст обследуемых детей с диагнозом вирусное поражение легких, ассоциированное с COVID-19, составлял $11,7 \pm 5,52$ (медиана возраста – 14, интерквартильный размах (Q1-Q3) [8–16]). Всего изучено 149 историй

болезни детей с диагнозом вирусное поражение легких, ассоциированное с COVID-19, из них: мальчики – 87 (58%), девочки – 62 (42%). Так, значимым фактором риска более тяжелого течения заболевания и требующего госпитализации в стационар явился мужской пол и старший возраст детей. Также установлена прогностическая значимая лабораторная характеристика вирусного поражения легких в зависимости от объема поражения легочной ткани. Результаты показывают, что имеется статистически значимая на уровне $< 0,05$ прямая взаимосвязь между уровнем СРБ, D-димера, ферритина и объемом поражения легких. Установлено, что медиана уровня СРБ при вирусном поражении легких (КТ-3 – КТ-4), ассоциированным с COVID-19, в 2,5 раза больше, чем у пациентов с объемом поражения легких КТ-1 ($p<0,05$), и в 1,5 раза больше, чем у пациентов с объемом поражения легких КТ-2 ($p<0,05$); медиана уровня ферритина при поражении легких объемом КТ-4 в 2,1 раза выше, чем при объеме поражения легких КТ-1 ($p=0,038$), при объеме поражения легких КТ-2 в 1,7 раза медиана уровня ферритина выше, чем при объеме поражения легких КТ-1 ($p=0,032$). Медиана уровня D-димера в 2,7 раза больше у пациентов с объемом поражения легких КТ-3, чем у пациентов с объемом поражения легких КТ-1 ($p<0,001$), при объеме поражения легких КТ-4 медиана уровня D-димера в 2,5 раза выше, чем при объеме поражения легких КТ-1 ($p=0,001$) (Рисунок 1). Такие полученные данные позволяют сделать вывод о том, что у пациентов с объемом поражения легких 50 и более процентов (КТ-3 – КТ-4) наблюдается значимое повышение воспалительных маркеров (СРБ, ферритина, D-димера) ($p<0,05$).

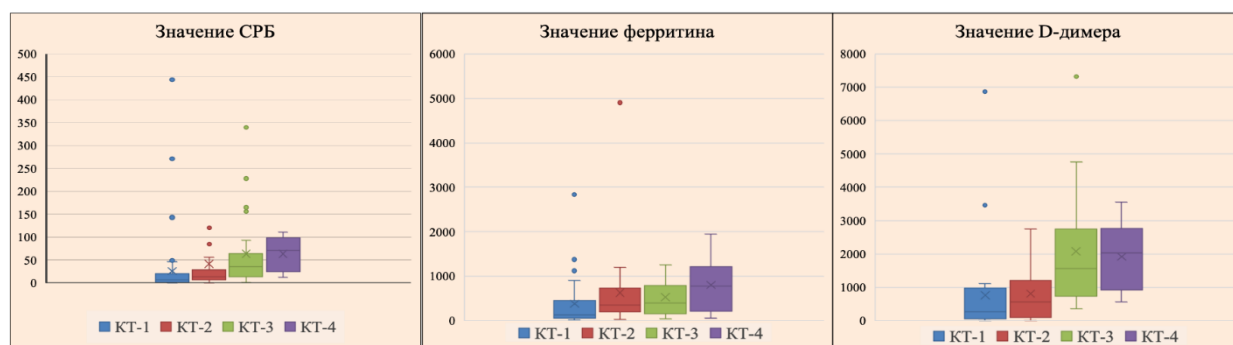


Рисунок 1 – Биохимические показатели на момент поступления у детей с поражением легких, ассоциированным с COVID-19 в зависимости от объема поражения легких

Выявлена статистически значимая на уровне 0,005 взаимосвязь в виде выраженности клинических проявлений у пациентов с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, в зависимости наличия у них сопутствующего фона, а именно наличием ожирения. На момент госпитализации у пациентов с ожирением достоверно значимо чаще наблюдается ДН 1 степени, ДН 3 степени ($p<0,05$). Объем поражения легких КТ-3 – КТ-4 статистически значимо чаще

наблюдается у пациентов с ожирением, в то время как, объем поражения легких КТ-1 – у пациентов без ожирения ($p < 0,05$).

Лабораторная характеристика пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией

По данным проведенной лабораторной диагностики у пациентов с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, на момент поступления в стационар наблюдается лейкопения в 42% случаев, нейтрофильный лейкоцитоз у 13,4% пациентов, тромбоцитопения у 24,2% соответственно. В 72,5% случаев у пациентов встречается повышение СРБ, при этом повышение СРБ более чем в 7 раз встречается у 37 детей (27%). Повышение СРБ более 72 мг/л отмечается, как правило, у пациентов с поражением легких более 50%. Повышение уровня ферритина наблюдается более чем у половины обследованных детей – у 47 пациентов (53%), при этом более 2-х норм повышения отмечается у 27 пациентов (30%). Повышение уровня D-димера – у 81 обследуемых (90%). 81% составляют пациенты, у которых наблюдается повышение D-димера в 5–10 норм. Исследование ПКТ проведено среди 37 пациентов с COVID-19 и поражением легких, из них у 30 пациентов (81%) отмечено его повышение более 0,5 нг/мл. Установлено, что повышение СРБ более 72 мг/мл и ПКТ более 0,5 нг/мл встречается у 67% пациентов, в то время как СРБ менее 72 мг/мл и ПКТ менее 0,5 нг/мл наблюдается у 33% пациентов, что явилось статистически значимым ($p < 0,05$).

Проанализировав данные проведенной лабораторной диагностики у пациентов с вирусным поражением легких, на момент поступления в стационар в зависимости от периода пандемии и преобладающего геноварианта SARS-CoV-2 установлено: нейтрофильный лейкоцитоз (65%), тромбоцитопения (39%), повышение СОЭ (55%), СРБ (49%), ферритина (45%), D-димера (59%), ПКТ (83%), фибриногена (58%), как правило, встречается в период со второй половины мая 2021 года по начало января 2022 года, что соответствует наибольшей циркуляции геноварианта SARS-CoV-2 Delta.

У пациентов с объемом поражения легких КТ-3 и КТ-4 статистически значимо наблюдается повышение СРБ, ферритина и D-димера ($p < 0,05$). При анализе количественных гематологических изменений, у пациентов с КТ-3 и КТ-4 чаще наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитопения.

Инструментальная характеристика пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией

Всем 149 наблюдаемым пациентам проведена лучевая диагностика, при этом рентгенография органов грудной клетки была проведена 11 пациентам (7,4%), КТ органов грудной клетки – 138 пациентам (92,6%). Для вирусного поражения легких чаще характерно двустороннее поражение легких. Среди наших пациентов одностороннее поражение легких

наблюдается лишь в 3,3%, в то время как двустороннее поражение легких встречается у 96,7% ($p < 0,05$).

Структура изменений при проведении рентгенографии грудной клетки при вирусных поражениях легких, ассоциированных с COVID-19, представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Структура изменений при проведении рентгенографии органов грудной клетки (n=11)

Выявленные изменения	Число пациентов, абс (%)
Ателектаз	1 (9%)
Периферические (субплевральные) уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла»	1 (9%)
Диффузное альвеолярное повреждение легких	9 (82%)

Структура изменений при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Структура изменений при проведении КТ органов грудной клетки (n=138)

Выявленные изменения	Число пациентов, абс (%)
Периферические (субплевральные) уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла»	138 (100%)
Периферические (субплевральные) уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» + консолидация	53 (38%)
Периферические (субплевральные) уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» + симптом «обратного ореола»	3 (2,2%)
Периферические (субплевральные) уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» + симптом «бульжной мостовой»	7 (5%)
Фиброз	3 (2,2%)
Ретикулярные изменения	119 (88%)

Чувствительность рентгенографии органов грудной клетки при вирус-индуцированных поражениях легких составляет около 69%, ввиду чего данный метод не является высокоинформативным. Наиболее точным исследованием, позволяющим демонстрировать различные особенности визуализации и паттерны у пациентов с вирусным поражением легких, ассоциированным с COVID-19, с различным временным течением и тяжестью заболевания является проведение КТ органов грудной клетки. Двустороннее поражение легких, периферические (субплевральные) уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», ретикулярные изменения, сочетание периферических (субплевральных)

уплотнений легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации являются наиболее частыми паттернами вирусного поражения легких, ассоциированного с COVID-19.

Клинико-морфологические изменения у пациентов с летальными исходами по результатам аутопсии

В течение всего периода наблюдения зарегистрировано 3 летальных исхода (из 149 наблюдаемых) у детей с COVID-19 и вирусным поражением легких, что составило 2%. Все погибшие дети старше 15 лет, двое из трех пациентов – девочки, один мальчик. Все пациенты имели сопутствующий отягощенный фон, медиана для летального исхода составила – 14 дней. Результаты аутопсии показали, что все пациенты погибли от острой полиорганной недостаточности, ОРДС. Медиана возраста погибших детей – 16 лет, интерквартильный размах (Q1-Q3) [15–16,5]. Объем поражения легочной ткани у всех пациентов составлял более 50% (КТ-3 – КТ-4). Результаты морфологической диагностики легких выявили следующие изменения (Рисунок 5): гиалиновые мембраны в просвете альвеол (Рисунок 2А), десквамированный альвеолярный эпителий в просвете альвеол (Рисунок 2В), острое полнокровие сосудов микроциркулярного русла (Рисунок 2С), внутриальвеолярные кровоизлияния (альвеоло-геморрагический синдром) (Рисунок 2D).

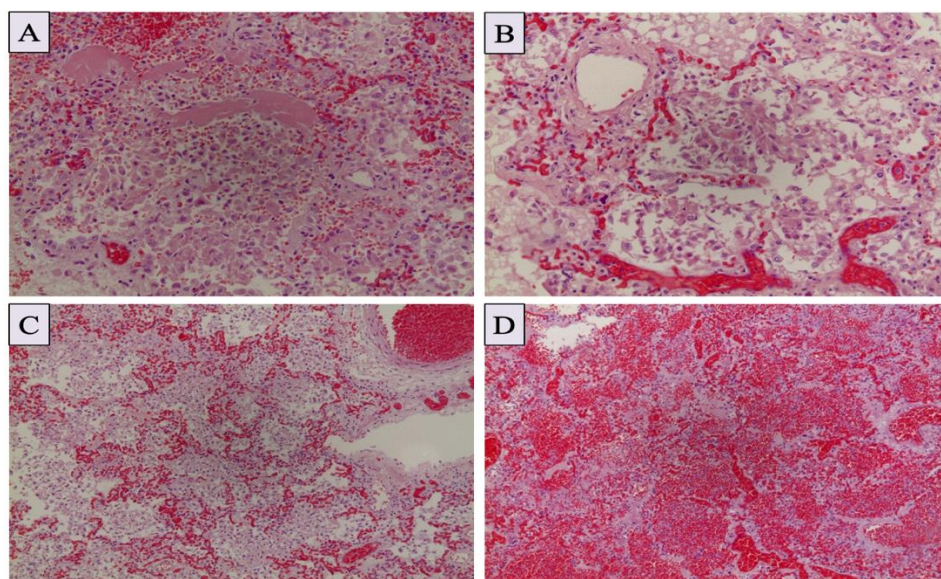


Рисунок 2 – морфология вирусного поражения легких, ассоциированного с COVID-19

(рисунок 2А – диффузное альвеолярное поражение, экссудативная фаза. Множественные гиалиновые мембраны в просвете альвеол. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x 200; рисунок 2В – диффузное альвеолярное поражение, экссудативная фаза. Десквамированный альвеолярный эпителий в просвете альвеол. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x 200; рисунок 2С – диффузное альвеолярное поражение, экссудативная фаза. Острое полнокровие сосудов микроциркулярного русла. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x 100; рисунок 2D – диффузное альвеолярное поражение, экссудативная фаза.

Внутриальвеолярные кровоизлияния (альвеоло-геморрагический синдром). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$)

Все выявленные морфологические изменения соответствуют экссудативной фазе заболевания. Следует отметить, что на момент госпитализации у всех пациентов наблюдалась лейкопения, нейтропения и тромбоцитопения; уровень СРБ более 72 мг/мл, ПКТ более 0,5 нг/мл.

Алгоритм дифференциальной диагностики вирусного и бактериального поражения легких

На основании проведенного исследования был предложен алгоритм дифференциальной диагностики вирусного и бактериального поражения легких (Рисунок 3).

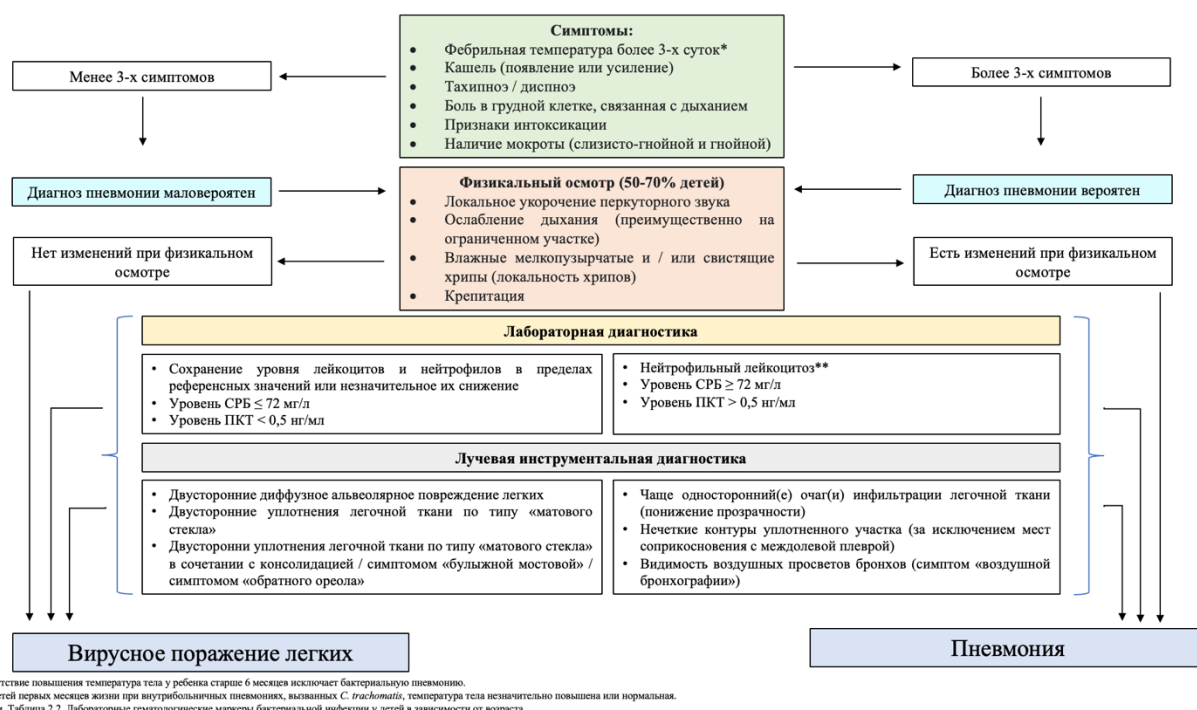


Рисунок 3 – Алгоритм дифференциальной диагностики вирусного и бактериального поражения легких

Уровень лейкоцитов и нейтрофилов в пределах референсных значений (согласно возрасту пациента), ПКТ $< 0,5$ нг/мл, двустороннее поражение легких, уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» характерны для вирусного поражения легких, в то время как нейтрофильный лейкоцитоз, повышение ПКТ $> 0,5$ нг/мл, одностороннее поражение легких, симптом «воздушной бронхограммы», наиболее характерны при бактериальном поражении легких. Представленный алгоритм позволяет избежать нерационального использования антибактериальных препаратов при вирусном поражении легких.

Анализ проводимой терапии у пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией

В ходе работы проведена оценка эффективности и безопасности использования глюкокортикостероидной противовоспалительной парентеральной и ингаляционной терапии. Терапия парентеральными глюкокортикостероидами была начата, в среднем, в течение 2–4 дней после появления первых симптомов заболевания. У пациентов с КТ-1 и КТ-2 в течение 4–6 дней от момента госпитализации, ввиду сохраняющихся явлений острой ДН; у пациентов с КТ-3 – КТ-4 в первые дни госпитализации. Эффективность противовоспалительной глюкокортикостероидной терапии оценивалась по динамике клинических проявлений. Клинические симптомы у детей с COVID-19 и поражением легких КТ-1 – КТ-2, получающих парентеральную глюкокортикостероидную терапию, представлена на Рисунке 3 и с КТ-2 – КТ-3 на Рисунке 4.

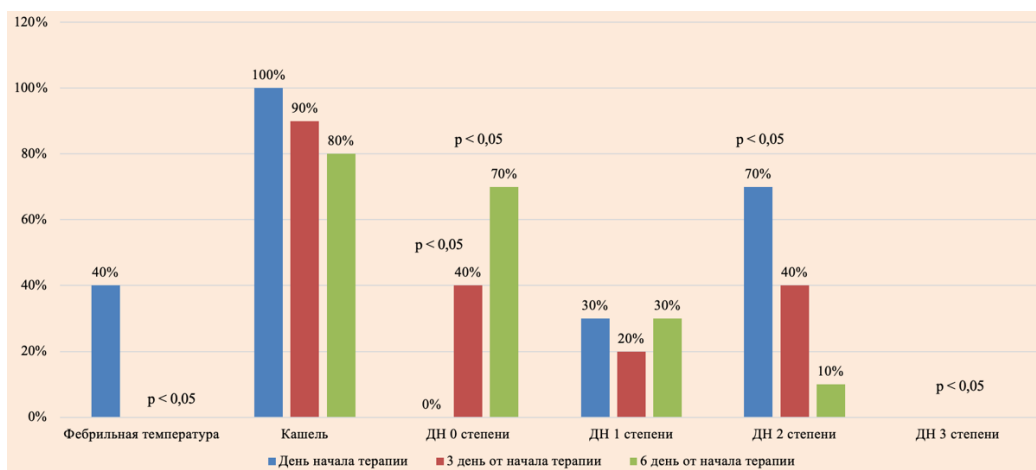


Рисунок 3 – Динамика клинических проявлений у детей с COVID-19 и поражением легких объемом поражения КТ-1 – КТ-2, получивших парентеральную противовоспалительную терапию

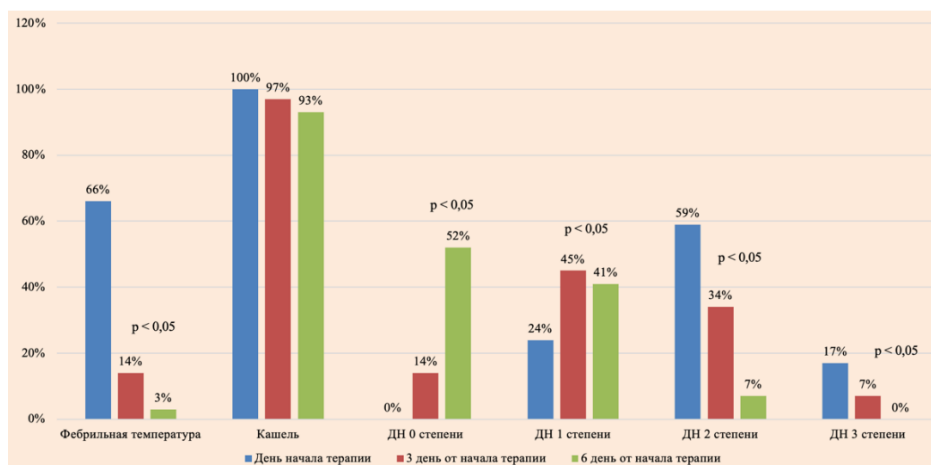


Рисунок 4 – Динамика клинических проявлений у детей с COVID-19 и поражением легких объемом КТ-3 – КТ-4, получивших парентеральную противовоспалительную терапию

Полученные результаты свидетельствуют об эффективном и безопасном применении парентеральных форм глюкокортикостероидов у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 (с объемом поражения легких КТ-3 – КТ-4), также возможности использования парентеральных форм глюкокортикостероидов у пациентов с КТ-1 – КТ-2 при сохранении острой ДН ($p < 0,05$).

Учитывая, что респираторные симптомы являются ведущими симптомами COVID-19 с поражением легких, было проведено открытое нерандомизированное сравнительное научное исследование эффективности и безопасности применения ингаляционной формы будесонида в терапии у детей с COVID-19 и поражением легких. С целью оценки эффективности ингаляционной терапии будесонидом, пациенты были разделены на 2 группы: 4А – пациенты, получающие ингаляционную терапию будесонидом ($n=23$); 4В – пациенты, не получающие ингаляционную терапию будесонидом ($n=126$). Лечение будесонидом было начато, в среднем, в течение 3–7 дней после появления первых симптомов заболевания и с первого дня госпитализации. Эффективность ингаляционной терапии будесонидом оценивалась по нивелированию кашля (Рисунок 5).

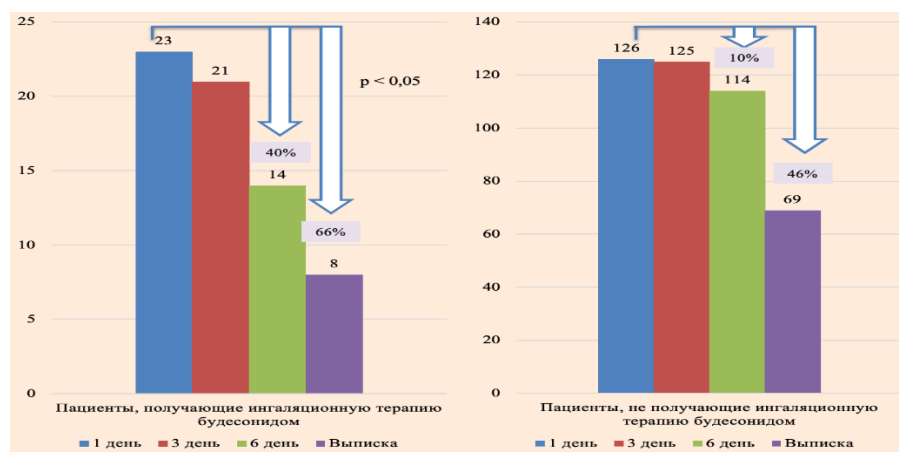


Рисунок 5 – Динамика нивелирования кашля у пациентов, получающих ингаляционную терапию будесонидом и пациентов, не получающих ингаляционную терапию будесонидом

Полученные данные свидетельствуют о клинической эффективности использования будесонида ингаляционно. У 40% пациентов, получающих ингаляции с будесонидом, к 6-му дню не было жалоб на кашель, в сравнении с 10% пациентами, не получающих ингаляции с будесонидом ($p < 0,05$). На момент выписки эффективность использования ингаляционного будесонида составила 66% в сравнении с 46% контрольной группы.

Полученные данные по использованию терапии моноклональными ВНА к SARS-CoV-2 у 16 детей с объемом поражения легких КТ-3 и КТ-4, из которых 9 детей – дети с сопутствующим отягощенным фоном показали, что вируснейтрализующие антитела являются эффективным противовирусным методом лечения, позволяющим нивелировать выраженность клинических проявлений заболевания (Таблица 3).

Таблица 3 – Динамика клинических проявлений у детей с COVID-19 и поражением легких, получивших терапию моноклональными ВНА, абс, %

Клинический признак	День начала терапии	3 день от начала терапии	6 день от начала терапии	Уровень p
Субфебрильная температура	5 (31%)	9 (56%)	9 (56%)	p<0,05
Фебрильная температура	10 (63%)	6 (38%)	0 (0%)	p<0,05
Кашель	16 (100%)	15 (94%)	13 (81%)	p=0,9
ДН 0 степени	0 (0%)	2 (12,5%)	8 (50%)	p<0,05
ДН 1 степени	3 (19%)	4 (25%)	7 (44%)	p<0,05
ДН 2 степени	9 (56%)	8 (50%)	1 (6%)	p<0,05
ДН 3 степени	4 (25%)	2 (12,5%)	0 (0%)	p<0,05
Ринофарингит	16 (100%)	14 (88%)	9 (50%)	p=0,07

В динамике оценивались показатели клинического и биохимического анализа крови на фоне проводимой терапии моноклональными ВНА у детей с КТ-3 и КТ-4: уровень тромбоцитов к 3-му дню от начала терапии у детей с КТ-3 увеличился в 1,2 раза, в то время как, у детей с КТ-4 отмечалось его снижение в 1,8 раз. На фоне терапии моноклональными ВНА отмечалась достоверная значимость по уровню СРБ: у детей с КТ-3 к 3-му дню показатель снизился в 3,3 раза, а к 6-му дню от начала терапии в 5,9 раз; у детей с КТ-4 к 3-му дню заболевания снизился в 2,1 раза, к 6-му дню – в 5,8 раз (p<0,05). Также статистическая значимость наблюдалась по уровню снижения D-димера: у детей с КТ-3 к 3-му дню от начала терапии показатель снизился в 2,8 раза, к 6-му дню – в 6,7 раз; у детей с КТ-4 к 3-му дню от начала терапии D-димер снизился в 1,3 раза, к 6-му дню – в 6,6 раз (p<0,05). Достоверно наблюдалось снижение ПКТ на фоне терапии моноклональными ВНА: у детей с КТ-3 к 3-му от начала терапии отмечено снижение показателя в 4,2 раза; у пациентов с КТ-4 к 3-му дню – в 6,25 раз (p<0,05).

Применение моноклональных ВНА оказывает положительный клинический эффект за счет купирования фебрильной лихорадки, уменьшения степени выраженности острой ДН; клинический эффект за счет снижения воспалительных лабораторных маркеров.

Эффективность использования препарата аммония глицирризината в качестве формы медицинской реабилитации у детей после перенесенного поражения легких, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией

Проведено наблюдательное исследование 40 пациентов от 7 до 18 лет, перенесших COVID-19 с поражением легких (по данным КТ (тяжесть 2–3). Пациенты предъявляли жалобы на сохраняющийся различной интенсивности периодический кашель, одышку (в том числе при физической нагрузке), слабость. Все пациенты были разделены на 2 группы: 5А – пациенты после перенесенного поражения легких (КТ-2, КТ-3), получающие препарат аммония

глицирризинат ($n=20$), 5В – пациенты после перенесенного поражения легких (КТ-2, КТ-3), не получающие препарат аммония глицирризинат ($n=20$). Дети находились под наблюдением в течение 30 дней, за этот период осуществлялось три визита: на 1-й день (1-й визит), на 14-й (2-й визит) и 30-й (3-й визит) дни терапии.

Жалобы на кашель исходно присутствовали у всех детей в двух наблюдаемых группах. На фоне проводимой терапии к 30-му дню в группе 5А частота кашля уменьшилась на 30%, при этом в группе 5В кашель сохранялся у всех пациентов ($p<0,05$). Снижение одышки и выделения мокроты в 30-му дню в двух исследуемых группах была равной, статистически значимых различий выявлено не было. Слабость присутствовала у 18 пациентов, получающих препарат аммония глицирризинат и у всех пациентов, не получающих данный препарат, в динамике к 30-му дню проводимой терапии аммонием глицирризинатом у половины детей группы 5А слабости не отмечалось, в группе 5В данный симптом был купирован у лишь у двух детей ($p<0,05$).

Помимо оценки клинической симптоматики, пациентам проводилась оценка функциональной способности легких в динамике. По данным оценки показателей ФВД до начала терапии у пациентов обеих групп было выявлено снижение ЖЕЛ. В динамике у всех детей группы 5А к 30-му дню наблюдения отмечалась повышение ЖЕЛ, в то время как у большей доли пациентов группы 5В подобной положительной динамики выявлено не было и показатели ФВД достоверно не отличались от исходных ($p<0,05$).

Полученные данные свидетельствуют об эффективности и безопасности использования препарата аммония глицирризината у детей с COVID-19 и поражением легких.

ВЫВОДЫ

1. Выраженность клинических проявлений у пациентов с поражением легких при новой коронавирусной инфекции зависит от геноварианта SARS-CoV-2: фебрильная температура, ДН 1–3 степени наиболее характерны в период наибольшей циркуляции геноварианта Delta. В зависимости от геноварианта SARS-CoV-2 демографическая характеристика пациентов с поражением легких различна: в период наибольшей циркуляции геновариантов Beta и Alpha преобладают дети первых 7 лет жизни, в период наибольшей циркуляции геноварианта Delta – дети старшего возраста.

2. Факторами риска тяжелого вирусного поражения легких, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией, являются: мужской пол, возраст детей старше 14 лет, наличие у пациентов коморбидной патологии. Течение новой коронавирусной инфекции с объемом поражения КТ-3 – КТ-4 сопровождается повышением ферритина в 2,1 раза и более норм, С-реактивного белка в 15 и более норм, D-димера в 4 и более и норм.

3. Клиническая картина вирусного поражения легких характеризуется кашлем (94%), ринофарингитом (89%), фебрильной температурой тела (50%) и дыхательной недостаточностью различной степенью выраженности. Степень выраженности дыхательной недостаточности коррелирует с объемом поражения легких.

4. Острый период вирусного поражения легких, ассоциированного с COVID-19, сопровождается гематологическими (лейкопения – у 42%, тромбоцитопения – у 24,2%) и биохимическими (повышение С-реактивного белка – у 72,5%, повышение аланинаминотрансферазы – у 29%, повышение аспартатаминотрансферазы – у 10%, ферритина – у 53% (47 пациентов из 89 обследованных детей), D-димера – 90% (у 81 пациента из 89 обследованных детей), признаками системного воспалительного ответа. Нейтрофильный лейкоцитоз, определяемый у 13,4% всех больных детей, повышение прокальцитонина, определяемое у 30 обследуемых (81%) из 37 детей, являются маркерами присоединения бактериальной инфекции.

5. Компьютерно-томографическая семиотика поражения легких, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией, характеризуется двусторонним поражением легких (96,7%); периферическими (субплевральными) уплотнениями легочной ткани по типу «матового стекла» (100%), сочетанием периферического (субплеврального) уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» с консолидацией (38%), сочетанием периферического (субплеврального) уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» с симптомом «булыжной мостовой» (5%), сочетанием периферического (субплеврального) уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» с симптомом «обратного ореола» (2,2%), фиброзом (2,2%), ретикулярными изменениями (88%). Рентгенологическая семиотика заболевания характеризуется диффузным альвеолярным повреждением легких (82%), периферическими (субплевральными) уплотнениями легочной ткани (симптом «матового стекла» / ателектаз).

6. У большинства детей (98%) с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией, отмечается благоприятный исход. Неблагоприятные исходы включают летальные случаи в острый период заболевания вследствие развития полиорганной недостаточности и острого респираторного-дистресс синдрома. Выявляемые морфологические изменения в легких соответствуют острой фазе диффузного альвеолярного повреждения легких.

7. В связи с различными подходами в лечении вирусного и бактериального поражения легких целесообразно использовать диагностический алгоритм, учитывающий данные физикального осмотра, данные лабораторной и лучевой диагностики.

8. Применение ингаляционных форм глюкокортикостероидов способствует нивелированию респираторных проявлений заболевания. В случае прогрессирования

дыхательной недостаточности использование парентеральных форм глюкокортикостероидов позволяет снижать степень ее выраженности. Применение моноклональных вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 у пациентов с тяжелым течением заболевания (КТ-2 – КТ-4), у пациентов с коморбидным фоном оказывает положительный клинический и лабораторный эффект и позволяет избежать развития осложнений заболевания у детей из групп риска.

9. Пациенты с новой коронавирусной инфекцией и поражением легких КТ-2 – КТ-3, получившие в течение 30 дней в постковидном периоде препарат аммония глицирризинат, характеризуются снижением респираторных проявлений, нормализацией показателей функции внешнего дыхания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные данные об особенностях клинико-эпидемиологической и клинико-демографической характеристики пациентов с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, могут быть использованы при разработке стандартов диагностики и лечения вирусного поражения легких.

2. Установленные факторы риска тяжелого течения COVID-19 с поражением легких: мужской пол, возраст детей старше 14 лет, наличие коморбидной патологии, лабораторные изменения (повышение уровня ферритина $> 2,1$ норм, С-реактивного белка > 100 мг/мл, D-димера > 1000 нг/мл) – следует учитывать при формировании групп пациентов, угрожаемых по тяжелому течению вирусного поражения легких, и проведении в данных группах лечебно-профилактических мероприятий.

3. Во избежание нерационального использования антибактериальных препаратов рекомендуется использовать предложенный алгоритм дифференциальной диагностики вирусного и бактериального поражения легких.

4. Ингаляционные и парентеральные формы глюкокортикостероидов эффективны и безопасны для детей с вирусным поражением легких, ассоциированным с COVID-19.

5. Для пациентов с коморбидной патологией и тяжелым течением поражения легких при COVID-19 целесообразно рассмотреть вопрос о назначении моноклональных вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2, что позволит предупредить прогрессирование заболевания и снизит риск неблагоприятных исходов.

6. Врачам-педиатрам, пульмонологам и инфекционистам необходимо включать препарат аммония глицирризинат в качестве медикаментозной поддержки в комплексе реабилитационных мероприятий у детей в постковидном периоде.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Новая коронавирусная инфекция в детском возрасте: обзор литературы и клиническое наблюдение / А.Б. Малахов, **Т.А. Гутырчик**, Э.Р. Самитова, И.А. Дронов, И.М. Османов, Л.Н. Мазанкова, А.А. Недостоев, М.А. Анцупова, Н.Г. Колосова // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2020. – № 4. – С. 31–37.
2. Клинико-эпидемиологические особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей в периоды подъема заболеваемости в городе Москве в 2020-2021 гг / Л.Н. Мазанкова, Э.Р. Самитова, И.М. Османов, И.И. Афуков, Н.А. Драчева, А.Б. Малахов, **Т.А. Гутырчик**, В.Г. Акимкин, А.А. Плоскирева, Л.О. Таранов // **Детские инфекции**. – 2021. – Т. 20. – № 3 (76). – С. 5–10.
3. **Гутырчик Т.А.** Постковидный синдром у детей. XXXII конгресс по болезням органов дыхания. Сборник трудов конгресса под ред. А.Г. Чучалина. М.: Дизайн пресс. – 2022. – №173. – с.147.
4. **Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023620383**, Российская Федерация. База данных пациентов от рождения до 17 лет, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 с поражением легких (код МКБ U07.1, U07.2, J12, J18.8, J18.9), отражающая статистику стационарного наблюдения и лечения в ГБУЗ «ДГКБ ИМ. З.А. БАШЛЯЕВОЙ ДЗМ» и ГБУЗ «МОРОЗОВСКАЯ ДГКБ ДЗМ» с 2020 по 2022 год. / **Гутырчик Татьяна Александровна** (RU), Малахов Александр Борисович (RU), Бережанский Павел Вячеславович (RU); Правообладатель: **Гутырчик Татьяна Александровна** (RU). – 2023620105, заявл. 19.01.2023, **опубл. 26.01.2023, Бюл. № 2**.
5. Новая коронавирусная инфекция у детей: руководство для врачей / Е.И. Алексеева, И.И. Афуков, Т.Т. Батышева, И.В. Бережная, С.Н. Борзакова, О.В. Быкова, С.А. Валиуллина, А.В. Винокуров, Г.А. Генералова, А.А. Глазырина, А.Н. Горяйнова, **Т.А. Гутырчик**, Е.Д. Ермолаева, И.Н. Захарова, Е.С. Жолобова, М.В. Журавлева, Д.А. Иванова, Т.Р. Каменева, Е.А. Коган, Н.В. Кондратенко, С.О. Котенко, А.С. Кошурникова, Е.В. Кузнецова, С.Х. Курбанова, О.А. Лаишева, Е.Д. Ларюшкина, Л.Н. Мазанкова, И.Д. Майкова, А.Б. Малахов, В.А. Мачалов, А.К. Миронова, А.Л. Музуров, Ю.Ю. Новикова, И.М. Османов, М.С. Павлова, И.В. Понина, Э.Р. Самитова, А.С. Стадникова, О.Б. Тамразова, Т.М. Творогова, И.И. Трунина, А.А. Худякова, Т.В. Шахова, А.Е. Юдина; под ред. И.М. Османова, Л.Н. Мазанковой, И.Н. Захаровой. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 344 с. – ISBN: 978-5-9704-7649-9.
6. **Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023620511**, Российская Федерация. База данных пациентов от рождения до 17 лет с постковидным синдромом (код МКБ U08.9, U09.9), отражающая статистику амбулаторного наблюдения с 2021

по 2022 год / **Гутырчик Татьяна Александровна** (RU), Малахов Александр Борисович (RU), Бережанский Павел Вячеславович (RU), Юшина Татьяна Ивановна (RU), Гутырчик Никита Андреевич (RU); Правообладатель: **Гутырчик Татьяна Александровна** – 2023620180, заявл. 27.01.2023, **опубл. 08.02.2023, Бюл. № 2.**

7. Вирусные и бактериальные поражения легких у детей, алгоритмы диагностики и терапии / А.Б. Малахов, А.Ю. Седова, Н.Г. Колосова, П.В. Бережанский, **Т.А. Гутырчик** // **Consilium Medicum.** – 2023. – Т. 25. – № 8. – С. 505–511.

8. Опыт реабилитации детей с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, в постковидном периоде / **Т.А. Гутырчик**, А.Б. Малахов, А.Ю. Седова, П.В. Бережанский, Н.Г. Колосова, Т.И. Юшина // **Вопросы практической педиатрии.** – 2023. – Т. 18. – № 1. – С. 28–35. [Scopus]

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент

ВНА – вируснейтрализующие антитела

ДН – дыхательная недостаточность

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

КТ – компьютерная томография

Me – медиана

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ПКТ - прокальцитонин

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СРБ – С-реактивный белок

ФВД – функция внешнего дыхания

COVID-19 – COronaVIrus Disease 2019 / коронавирусная инфекция 2019 года

SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 / коронавирус 2 с тяжелым острым респираторным синдромом