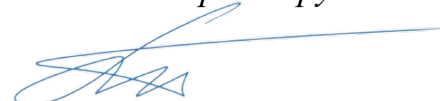


ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ  
«МОРОЗОВСКАЯ ДЕТСКАЯ ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА  
ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ»

*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

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, профессор  
Малахов Александр Борисович

Москва – 2024

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	16
1.1. Определение и эпидемиология новой коронавирусной инфекции у детей .....	16
1.2. Клинико-патогенетические особенности новой коронавирусной инфекции у детей .....	19
1.3. Диагностика новой коронавирусной инфекции у детей .....	22
1.4. Направления терапии новой коронавирусной инфекции у детей .....	28
1.5. Методы реабилитации после перенесенной новой коронавирусной инфекции у детей .....	30
ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	34
2.1. Пациенты, дизайн исследования, верификация диагнозов .....	34
2.1.1. Общая характеристика пациентов .....	34
2.1.2. Дизайн исследования .....	35
2.1.3. Диагностические критерии поражения легких, ассоциированного с COVID-19 .....	37
2.2. Методы исследования .....	39
2.2.1. Клинико-anamнестический метод .....	39
2.2.2. Лабораторные методы .....	39
2.2.3. Инструментальные методы .....	40
2.2.4. Патоморфологический метод .....	41
2.2.5. Статистический анализ .....	41
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	43
3.1. Сравнительная демографическая характеристика пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией .....	43
3.1.1. Демографическая характеристика пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией .....	43

3.1.2. Демографическая характеристика пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от геноварианта SARS-CoV-2 .....	44
3.2. Сравнительная клиничко-демографическая и клиничко-эпидемиологическая характеристика пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией.....	45
3.2.1. Клиничко-демографическая характеристика пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией .....	45
3.2.2. Клиничко-эпидемиологическая характеристика пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от геноварианта SARS-CoV-2 .....	49
3.3. Сравнительная характеристика лабораторных изменений у пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией ....	53
3.3.1. Характеристика лабораторных изменений у пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией .....	53
3.3.2. Характеристика лабораторных изменений у пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от геноварианта SARS-CoV-2 .....	58
3.4. Сравнительная характеристика инструментальных изменений у пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией .....	63
3.4.1. Характеристика инструментальных изменений у пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией ....	63
3.4.2. Сравнительная характеристика инструментальных изменений у пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от геноварианта SARS-CoV-2 .....	66
3.5. Клиничко-морфологические сопоставления при летальных исходах.....	73

3.6. Сравнительная демографическая, клиническая, лабораторная и инструментальная характеристика пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от объема поражения легких .....	77
3.6.1. Демографическая характеристика пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от объема поражения легких .....	77
3.6.2. Клиническая характеристика пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от объема поражения легких .....	78
3.6.3. Характеристика лабораторных изменений у пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от объема поражения .....	79
3.6.4. Характеристика инструментальных изменений у пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от объема поражения легких .....	84
3.7. Поражение легких, ассоциированное с новой коронавирусной инфекцией, у детей с коморбидной патологией.....	87
3.7.1. Демографическая характеристика пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией, и коморбидной патологией.....	87
3.7.2. Клиническая характеристика пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией, и коморбидной патологией.....	89
3.7.3. Характеристика лабораторных изменений у пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией, и коморбидной патологией.....	90
3.7.4. Характеристика инструментальных изменений у пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией, и коморбидной патологией.....	92

3.8. Анализ проводимой терапии у пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией.....	101
3.8.1. Эффективность использования противовоспалительной глюкокортикостероидной терапии у пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией.....	102
3.8.1.1. Оценка эффективности использования ингаляционной глюкокортикостероидной противовоспалительной терапии .....	102
3.8.1.2. Оценка эффективности использования парентеральной глюкокортикостероидной противовоспалительной терапии .....	104
3.8.2. Эффективность использования терапии моноклональными вируснейтрализующими антителами у пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией.....	108
3.8.3. Алгоритм диагностики и лечения детей с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от объема поражения легких, наличия коморбидной патологии.....	116
3.9. Медицинская реабилитация препаратом аммонием глицирризинатом у детей, перенесших поражение легких, ассоциированное с новой коронавирусной инфекцией.....	120
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	128
ВЫВОДЫ .....	137
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	140
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	141
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	142
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	144

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Новая коронавирусная инфекция (COronaVirus Disease, COVID-19) в настоящее время является важной медико-социальной проблемой в Российской Федерации, как 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 системой в детском возрасте и, соответственно, менее активной реакцией организма на возбудителей инфекции, чем у взрослых пациентов [19]. Так же одна из гипотез низкой заболеваемости связана с особенностями в детском возрасте ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), который был описан в качестве функционального рецептора в организме человека для Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) [46].

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 [18].

Согласно Российским временным рекомендациям (версия 18), 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) [5]. В отличие 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 [78].

### **Степень разработанности темы исследования**

Общеизвестно, что респираторные вирусные инфекции поражают не только верхние (ринофарингит), но и нижние дыхательные пути (бронхит, бронхиолит, пневмонит) [18, 28]. 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, они 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 клинко-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 клинко-эпидемиологических и лабораторно-инструментальных характеристик заболевания и оценить эффективность реабилитационных мероприятий.

**Задачи исследования:**

1. Представить сравнительную демографическую и 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 клиничко-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 препарата аммония глицирризината после перенесенного поражения легких, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

**Научная новизна**

Впервые выявлены и описаны клиничко-эпидемиологические и лабораторно-инструментальные особенности поражения легких у детей, ассоциированного с новой коронавирусной инфекции (COVID-19), в зависимости от возраста, периода заболевания (периода наибольшей циркуляции геновариантов SARS-CoV-2), объема поражения легких в условиях мегаполиса.

Впервые уточнены паттерны имидж-диагностики вирусного поражения легких, ассоциированного с новой коронавирусной инфекции (COVID-19), в детском возрасте.

Проведена оценка эффективности использования препарата аммония глицирризината у пациентов, перенесших поражение легких, ассоциированное с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Созданы базы данных пациентов с поражением легких в остром периоде новой коронавирусной инфекции (COVID-19), а также пациентов с постковидным синдромом.

### **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 по дифференциальной диагностике 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. Предложены к использованию наиболее эффективные комплексы медицинской реабилитации 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, ассоциированного с COVID-19, у детей 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.

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, пункту 3 «Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения — диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности» направлений исследований.

## **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. Результаты исследования доложены и обсуждены на:

- XV научно-практической конференция «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» (г. Москва, 3–4 декабря 2020), доклад «Клинико-эпидемиологические особенности коронавирусной инфекции у детей с БА, сахарным диабетом, муковисцидозом»; участие в конкурсе молодых ученых с докладом «Особенности клинических проявлений и лечения сочетаний вирусных интерстициальных пневмоний (пневмонита) новой коронавирусной инфекции у взрослых и детей»;

- II съезде детских врачей Московской области с международным участием (г. Красногорск, Московская область, 16–18 сентября 2021г.) – участие в конкурсе молодых ученых с докладом «Имидж-диагностика новой коронавирусной инфекции COVID-19»;
- XXXI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (г. Москва, 26–29 октября 2021) – участие в конкурсе молодых ученых с докладом «Имидж-диагностика новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей. Ретроспективный анализ 146 случаев заболевания»;
- XI Международном Образовательном Консенсусе по респираторной медицине в педиатрии (г. Владимир, 6–8 июля 2022), доклад «Постковидный синдром у детей»;
- III съезде детских врачей Московской области с международным участием (г. Красногорск, Московская область, 6–8 сентября 2022), доклад «Постковидный синдром у детей: тактика ведения»; участие в конкурсе молодых ученых с докладом «Особенности течения COVID-19 с поражением легких у детей, страдающих ожирением»;
- XXXII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (г. Москва, 18–21 октября 2022), доклад «Вирусные поражения легких у детей раннего возраста: бронхиолиты, ассоциированные РСВ и COVID-19»;
- XVII Научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» (г. Москва, 24–25 ноября 2022), доклад «Клиническое многообразие постковидных проявлений и возможные варианты их коррекции»;
- VIII Московском Городском Съезде педиатров с межрегиональным и международным участием (г. Москва, 23–25 ноября 2022), доклад «Особенности течения и тактика лечения COVID-19 у детей с бронхолегочной дисплазией. Клиническое наблюдение»;
- Pediatrics school. Круглый стол. Респираторная медицина сегодня: шаги к здоровью (10 апреля 2023 г.), доклад «COVID-19 и БЛД. Тактика лечения пациентов»;

- XII Международном Образовательном Консенсусе по респираторной медицине в педиатрии (г. Владимир, 7–9 июля 2023), доклад «COVID-19: современный взгляд на пандемию 21 века»;
- Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения Н.А. Тюриня «Инфектология» (г. Москва, 23 августа 2023), докладом «COVID-19 у детей первых трех лет жизни»;
- IV съезде детских врачей Московской области с международным участием (г. Красногорск, Московская область, 6–8 сентября 2023), участие в конкурсе молодых ученых с докладом «Особенности течения COVID-19 у пациентов с хроническими заболеваниями бронхолегочной системы»;
- V Всероссийском конгрессе с международным участием «5П Детская медицина» (г. Москва, 27–29 марта 2024), участие в конкурсе молодых ученых с докладом «Особенности течения острого бронхиолита у детей в период пандемии COVID-19».

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 у 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.

### **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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Определение и эпидемиология новой коронавирусной инфекции у детей

31 декабря 2019 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) была проинформирована о вспышке «пневмонии неизвестной этиологии», обнаруженной в городе Ухань провинции Хубэй Китайской Народной Республики [19, 42]. В начале января 2020 года методом секвенирования генов было определено, что возбудитель заболевания – это ранее неизвестный коронавирус (в дальнейшем получивший название 2019-nCoV, затем SARS-CoV-2), относящийся к роду бета-коронавирусов, также как вирусы тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и ближневосточного респираторного синдрома (Middle East respiratory syndrome-related coronavirus, MERS-CoV) [159].

11 февраля 2020 года ВОЗ предложило называть заболевание, вызванное новым коронавирусом COVID-19 (COronaVIrus Disease, 2019) [19]. 11 марта 2020 года заболевание COVID-19 затронуло 118 тысяч человек в 114 странах, ввиду чего ВОЗ объявила о начале пандемии COVID-19 [7, 159].

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) представляет собой инфекционное заболевание, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2. Коронавирус SARS-CoV-2 является одноцепочечным вирусом, содержащим рибонуклеиновую кислоту (РНК), вероятно, рекомбинантным между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению коронавирусом [5]. Вирус SARS-CoV-2 имеет четыре структурных белка: шиповидный белок (S), мембранный белок (M), оболочку (E) и нуклеокапсид (N) [114].

На поверхности SARS-CoV-2 содержится шиповидный белок (S). Шиповидный белок S связывается с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ2). Связывание с рецепторными белками АПФ2 завершается липидными слоями, впоследствии чего вирусная РНК высвобождается в цитоплазму клетки-организма [95].

Основной путь передачи SARS-CoV-2 – воздушно-капельный, который реализуется при кашле, чихании и разговоре на близком расстоянии менее 2 метров. Также была описана передача вирусных частиц при помощи контактно-бытового пути [5].

Первоначально считалось, что дети редко заражаются SARS-CoV-2 и имеют меньший риск госпитализации и опасных для жизни осложнений [86]. Тем не менее, были описаны случаи тяжелого течения заболевания и развития у детей постинфекционного мультисистемного гипервоспалительного синдрома, называемого мультисистемным воспалительным синдромом у детей [33, 44, 68].

Чаще всего заражение детей происходит в семейных очагах, в детских дошкольных или школьных коллективах и в медицинских организациях [54].

В наблюдениях, проведенных в разных странах, дети обычно составляли до 2% лабораторно подтвержденных случаев заражения SARS-CoV-2, по крайней мере, в начале пандемии COVID-19 [60, 67]. Согласно данным ВОЗ, в период с 30 декабря 2019 года по 25 октября 2021 года дети до 5 лет составляли 1,8% (1 695 265) зарегистрированных случаев заболевания в мире и 0,1% (1 797) зарегистрированных случаев летального исхода в мире. На детей младшего школьного возраста приходится около 7% (7 058 748) зарегистрированных случаев заболевания в мире и 0,1% (1 328) зарегистрированных случаев летального исхода в мире, в то время как на детей старшего школьного возраста приходится 15% (14 819 320) зарегистрированных случаев заболевания в мире и 0,4% (7 023) зарегистрированных случаев смерти в мире [71, 106].

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями в 2020 году в Российской Федерации дети составляли 6–7% зарегистрированных случаев COVID-19 [18]. В 2021 году доля детей от 0 до 17 лет составила 2999,3 на 100 тысяч населения, что соответствовало 10,1% заболеваемости от общей популяции. В среднем по итогам 2021 года пациенты с поражением легких составляли 22% от всех зарегистрированных случаев новой коронавирусной инфекции (2 025 383 случая заболеваний), из них в 81,6% случаев идентифицирован вирус (1 651 998) [22]. В 2022 году отмечался рост заболеваемости новой коронавирусной инфекции,

который составил 34,2% в сравнении с 2021 годом. В 2 раза заболеваемость детского населения в возрасте от 0 до 17 лет превысила показатель 2021 года и составила 6243,98 на 100 тысяч населения. При этом на поражение легких приходилось 4,6% от всех зарегистрированных случаев новой коронавирусной инфекции (551 169 случаев), из них в 80,9 % случаев вирус идентифицирован (445 912) [23, 33].

В 2022 году дети составили 19,2% от всех случаев COVID-19. Из числа заболевших дети до 1 года составляли до четверти случаев, дети 1–6 лет – около 20% случаев, дети 7–14 лет – около 1/3 случаев, дети 15–17 лет – до 20% случаев. В Российской Федерации с 02.03.2020 по 05.05.2024 зарегистрировано 24 184 485 случаев заболевания [37].

Новая коронавирусная инфекция в Российской Федерации имела волнообразный характер. «Волны» эпидемиологического подъема заболеваемости имели различные периоды и характеризовались разными геновариантами коронавируса SARS-CoV-2. Также каждый геновариант характеризовался различной степенью тяжести течения COVID-19. По данным Роспотребнадзора, с середины апреля по июнь 2020 года в России отмечался I подъем заболеваемости COVID-19 (I волна COVID-19); с октября по декабрь 2020 года отмечался II подъем заболеваемости COVID-19 (II волна COVID-19). В I и II волну преобладали геноварианты Beta (с апреля 2020 года по первую половину декабря 2020 года) и геновариант Alpha (со второй половины декабря 2020 года по середину мая 2021 года). С мая по июнь 2021 года – III подъем заболеваемости (III волна COVID-19). В указанный период наблюдался геновариант Delta, который циркулировал вплоть до начала января 2022 года (IV волна). В ноябре 2021 года был зарегистрирован новый геновариант вируса SARS-CoV-2 – Omicron, что характеризовалось началом V волны [13, 33, 34, 35, 119].

Новые геноварианты SARS-CoV-2 могут менять клиническую картину заболевания, что в настоящее время отражено в мировой литературе, ввиду чего необходимо дальнейшее изучение COVID-19 и отслеживание новых геновариантов SARS-CoV-2.

## 1.2. Клинико-патогенетические особенности новой коронавирусной инфекции у детей

На начальных стадиях инфекционного процесса мишенями для SARS-CoV-2 являются эпителиальные клетки дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта [69]. Четыре структурных белка SARS-CoV-2: S, N, M и E – позволяют вирусу проникнуть в клетку-хозяина [69]. S-белок SARS-CoV-2 сильно N-гликозилирован, белок M присутствует в виде димера в вирионе, который сохраняет свою форму, а белок E, трансмембранный белок с активностью ионного канала, играет важную роль в вирусном патогенезе. Это способствует сборке и высвобождению вируса из клетки-хозяина [140]. Белок N присутствует только в нуклеокапсиде и помогает связывать вирусный геном с белком NSP3 репликационно-транскрипционного комплекса и также выполняет функцию сборки генома вирусной РНК к длинной спиральной структуре нуклеокапсида или матрице рибонуклеопротеида. Также белок N является антагонистом интерферона, что является важным компонентом репликации вируса [98, 149]. Пятый структурный белок, гемагглютинин-эстераза, присутствует в подгруппе β-коронавирусов. Белок действует как гемагглютинин, связывает сиаловые кислоты на поверхностных гликопротеинах и содержит ацетил-эстеразу [100]. Считается, что эти виды деятельности усиливают опосредованное белком S проникновение в клетки и распространение вируса через слизистую оболочку [94]. После связывания с рецепторами хозяина вирус проникает в клетки хозяина посредством эндоцитоза и слияния мембран [49]. Особенностью SARS-CoV-2, в сравнении с другими коронавирусами, является наличие участка расщепления фурином на сайте S1/S2, который полностью подвергается расщеплению во время биосинтеза в резком контрасте с шипом SARS-CoV, что в свою очередь делает SARS-CoV-2 высокопатогенным [138]. SARS-CoV-2 использует рецептор АПФ2 для облегчения проникновения вируса в клетки-мишени, что приводит к снижению регуляции этих рецепторов и увеличению продукции АПФ2. Увеличение продукции АПФ2 потенциально увеличивает проницаемость легочных сосудов и

может вызвать повреждение легких. Приблизительно 83% рецепторов АПФ2 экспрессируются на люминальной поверхности альвеолярных эпителиальных клеток II типа, что делает их основными резервуарами вирусной инвазии. Кроме того, полиорганная дисфункция, наблюдаемая у пациентов с COVID-19, может быть обусловлена широким распространением рецепторов АПФ2 во внелегочных тканях, включая сердце, почки, эндотелий и кишечник [45].

У большинства детей COVID-19 протекает в легкой форме либо протекает бессимптомно. По данным разных исследований, доля бессимптомных случаев заболевания среди детей составляет от 16 до 35% [157]. Доля тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 у детей ниже, чем у взрослых [3]. Y. Dong et al. (2020) выявили, что доля тяжелых и критически тяжелых случаев у детей до 1 года составила 10,6%, у детей 1–5 лет – 7,3%, у детей в возрасте 6–10 лет – 4,2%, 11–15 лет – 4,1%, в возрасте старше 15 лет 3% соответственно [86]. Однако ряд других исследований показал, что младенцы не подвергались повышенному риску тяжелого течения COVID-19 и имели благоприятный исход заболевания [133].

К факторам риска тяжелого течения COVID-19 относятся возраст, мужской пол, хронические сопутствующие заболевания: заболевания бронхолегочной системы (бронхиальная астма, бронхолегочная дисплазия, интерстициальные заболевания легких), заболевания эндокринной системы (сахарный диабет, ожирение) [38, 110, 136]. Согласно представленным литературным данным, пациенты с COVID-19, страдающие ожирением, чаще госпитализируются в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [38, 96]. Степень тяжести респираторных проявлений коррелирует со степенью выраженности ожирения [62]. Неконтролируемое и персистирующее воспаление в жировой ткани у пациентов с ожирением приводит к развитию системного воспаления вследствие высвобождения из адипоцитов и иммунных клеток провоспалительных цитокинов [111]. В результате каскадные реакции активации цитокинов и иммунных клеток способствуют поддержанию локального и системного хронического воспаления [89]. Хроническое воспаление, в свою очередь, способствует иммунной дисфункции и является фактором риска тяжелого течения COVID-19 [121]. Еще

одним фактором риска, способствующим тяжелому течению COVID-19 у больных с ожирением, является экспрессия АПФ2 в жировой ткани, которая повышает вероятность проникновения SARS-CoV-2 в клетки [123]. Измененная физиология легких при ожирении (сниженный объем легких, нарушения вентиляции) также утяжеляет течение COVID-19 [38, 121].

Клиническое течение COVID-19 можно разделить на три фазы: фаза виремии, во время которой вирус попадает в периферическую кровь из легких, обострение (острую фазу или фазу поражения легких), во время которой у пациентов происходит значительное снижение количества Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, в то время как воспалительные цитокины, в основном интерлейкин (ИЛ) 6, и параметры коагуляции, такие как D-димер, аномально повышаются в «фазе восстановления». При повышении концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов наблюдается дыхательная недостаточность и в последующем возможно развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [99].

Зарубежные авторы показали, что у всех детей, госпитализированных в стационар, самыми распространенными симптомами были лихорадка, кашель, боль в горле [29, 120]. Аносмия и агевзия нечасто встречались у детей, но при этом являлись предиктором положительного теста на SARS-CoV-2 как у детей, так и у взрослых [146]. Известно, что SARS-CoV-2 поражает не только органы дыхания, но и органы желудочно-кишечного тракта. В оригинальных исследованиях было показано, что при COVID-19 частота диареи у детей составляет 9,7%, тошнота или рвота встречается в 7,2% случаев, боль в животе наблюдается у 8% [141].

**Вирусное поражение легких, вызванное SARS-CoV-2.** При поражении легких SARS-CoV-2 происходит повреждение альвеоцитов II типа, что приводит к апатозу и гибели этих клеток, а впоследствии снижению синтеза сурфактанта [56, 97, 104]. Дефицит сурфактанта приводит к ателектазированию одних альвеол и перерастяжению других альвеол с последующим их разрывом. В таком случае развивается синдром утечки воздуха. Также дефицит сурфактанта приводит к нарушению санации нижних дыхательных путей. Известно, что сурфактант способствует тому, что поверхность альвеол остается «сухой», уменьшая силы

поверхностного натяжения. Под воздействием SARS-CoV-2 силы поверхностного натяжения могут вызывать не только ателектазирование альвеол, но и «засасывание» в них жидкости из капилляров, что приводит к раннему развитию интерстициального отека при ОРДС [2].

Повреждение эндотелиальных клеток в легких может быть основным фактором, влияющим на тяжесть течения COVID-19 [84]. В альвеолярной микроциркуляции наблюдаются признаки отека и тромбоза, при этом тромбы состоят из фибрина, тромбоцитов и воспалительных клеток. Гистологический анализ легочных сосудов у пациентов с COVID-19 показал обширный тромбоз с микроангиопатией и значительно увеличенное количество новообразованных сосудов, преимущественно за счет механизма инвагинационного ангиогенеза [10, 27, 134]. При ОРДС повреждение и гибель эндотелиальных клеток легких приводят к нарушению эндотелиального барьера легких и образованию богатого белком альвеолярного отека, что, в свою очередь, приводит к гипоксии и дыхательной недостаточности [52, 118].

По имеющимся литературным данным, симптомы поражения нижних дыхательных путей неспецифичны. Однако наличие лихорадки, кашля, одышки, снижение сатурации по данным пульсоксиметрии, наличие эпидемиологических данных дают основание предполагать заболевание COVID-19 и служат поводом проведения дальнейшей диагностики заболевания [120].

### **1.3. Диагностика новой коронавирусной инфекции у детей**

В диагностике COVID-19 в качестве эталонного стандарта рассматривается полимеразная цепная реакция (ПЦР) обратной транскрипции вирусной нуклеиновой кислоты в реальном времени. Чувствительность этого метода обычно зависит от количества РНК в каждом образце. Пациенты могут быть классифицированы как положительные по SARS-CoV-2 (активный случай) или отрицательные по SARS-CoV-2 на основании результатов ПЦР. Однако этот метод не дает информации для пациентов, которые уже вылечились от

SARS-CoV-2. Точно так же пациенты, находящиеся в первые дни вирусной инфекции, могут не дать «положительный» результат этого теста из-за недостаточного количества вируса в мазках [160].

Серологические тесты также важны, чтобы увидеть, сколько людей уже перенесли COVID-19 и выработали защитные антитела, которые впоследствии могут быть использованы в качестве банка данных для обследования потенциальных доноров плазмы для лечения заболевания [5].

В качестве стандартных лабораторных обследований у пациентов с COVID-19 проводится исследование общего (клинического) анализа крови с определением уровня эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы, биохимического анализа крови (определение уровня мочевины, креатинина, электролитов, глюкозы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), билирубина, альбумина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ)) [16]. Дополнительно возможно исследование тропонина, натрийуретического пептида, креатинкиназы (КФК) как маркеров повреждения миокарда [5]. Определение уровня ферритина, С-реактивного белка (СРБ), как белков острой фазы воспаления, дает информацию о тяжести течения и прогнозе заболевания. Повышение СРБ коррелирует с тяжестью заболевания и ответом на терапию при инфекционных заболеваниях. Таким образом, СРБ является перспективным прогностическим биомаркером [51]. При вирусных инфекциях с поражением нижних дыхательных путей прокальцитонин (ПКТ) находится в пределах референсных значений. При сочетанных вирусных и бактериальных инфекциях уровень ПКТ может быть повышен. Таким образом, повышение ПКТ свидетельствует о присоединении бактериальной инфекции и коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при бактериальных осложнениях [5].

Помимо основных показателей гемостаза крови (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, протромбиновое отношение и/или % протромбина по Квику, фибриноген) у пациентов с COVID-19 важным является исследование уровня D-димера [5, 18]. В исследованиях

российских и зарубежных ученых описаны результаты повышения уровня D-димера у пациентов с COVID-19 в зависимости от тяжести заболевания и объема поражения легочной ткани [4, 77].

На сегодняшний день большая часть отечественной и мировой литературы сосредоточена на изменениях в легких, определяемых при проведении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки у пациентов с COVID-19 [3, 20, 75, 90]. Однако ввиду снижения доступности КТ-кабинетов в некоторых частях мира, стандартное рентгенологическое исследование в настоящее время остается востребованным. Исходная чувствительность рентгенографии органов грудной клетки составляет 69% [17, 20]. Рентгенологические признаки воспалительных поражений могут отсутствовать на ранних сроках заболевания или при легком течении заболевания [20].

Типичными проявлениями COVID-19 при проведении рентгенографии органов грудной клетки являются многочисленные уплотнения легочной ткани различной формы, интенсивности и протяженности (чаще панлобарное периферическое или базальное расположение), диффузное альвеолярное повреждение легких (симптом «белых легких»). Чаще поражение носит двусторонний характер. Объем вовлечения сегментов легких коррелирует с тяжестью течения болезни [3, 20].

По имеющимся данным, КТ грудной клетки может демонстрировать различные особенности визуализации или паттерны у пациентов с COVID-19 с различным временным течением и тяжестью заболевания [20, 153, 135].

Начальными проявлениями в первые дни заболевания служат многочисленные двусторонние периферические (субплевральные) уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», в том числе в сочетании с консолидацией и/или с симптомом «булыжной мостовой» (симптомом «лоскутного одеяла»), многочисленные двусторонние округлые участки уплотнения по типу «матового стекла» и консолидации в сочетании с симптомом «обратного ореола» [20, 36].

Наиболее частой и самой ранней КТ-картиной является симптом «матового стекла», который представляет участок частично воздушной легочной ткани, на фоне которого сохраняются визуализации основных сосудистых структур и стенок бронхов (элементов легочного рисунка) [20, 75]. У пациентов с COVID-19 часто встречается двустороннее или билатеральное поражение легких по типу «матового стекла» с периферическим легочным и субплевральным распределением [83, 103]. В самом первом рентгенологическом исследовании 21 пациента, проведенном М. Chung et al (2020), симптом «матового стекла» был обнаружен у 57% пациентов и считался самым ранним рентгенологически видимым проявлением поражения легких у пациентов с COVID-19 [75]. Эти результаты согласовывались и с результатами других последующих исследований, представляющих «симптом матового стекла» как наиболее распространенную визуализирующую находку с частотой встречаемости до 98% [153]. Кроме того, симптом «матового стекла» часто сопровождается другими особенностями или паттернами, включая ретикулярные и/или междольковые утолщения перегородок легкого и консолидацию перегородок [48]. Симптом «матового стекла» вместе с небольшими участками консолидации может свидетельствовать об организуемой пневмонии [109]. Появление новых участков «матового стекла», увеличение размеров (протяженности, объема поражения) участков уплотнения по типу «матового стекла» может свидетельствовать о прогрессировании процесса [9, 20, 36].

Консолидация представляет собой участок безвоздушной легочной ткани с видимыми в нем воздушными просветами бронхов и воздушными полостями, сосуды и стенки бронхов в зоне уплотнения при этом не видны. Мультифокальная или сегментарная консолидация, распределенная в субплевральных областях или вдоль бронховаскулярных пучков, обычно представлена у пациентов с COVID-19 с частотой встречаемости около 64% [20, 55, 56, 148]. У пациентов с COVID-19 консолидация может быть связана с клеточным фибромиксоидным экссудатом в альвеолах [20, 153]. Так же, консолидация рассматривается как признак прогрессирования заболевания. Недавнее исследование показало, что в течение двух недель от начала заболевания при проведении КТ легких у пациентов

определялась консолидация, что согласуется и с другими данными о том, что симптом «матового стекла» может прогрессировать до консолидации [20, 135, 153].

Симптом «булыжной мостовой» (симптом «лоскутного одеяла») – это наличие участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» на фоне которого определяются ретикулярные изменения [56, 87]. Основываясь на предшествующие патологоанатомические знания о SARS, данный признак может определяться вследствие альвеолярного отека и интерстициального воспаления при остром поражении легких [56, 152]. По данным ряда исследований симптом «булыжной мостовой» (симптом «лоскутного одеяла») встречается у 36% пациентов с COVID-19 [55, 148]. Кроме того, в сочетании с симптомом «матового стекла» и консолидацией, симптом «булыжной мостовой» (симптом «лоскутного одеяла») может являться признаком перехода COVID-19 в прогрессирующую стадию [20, 153].

Воздушная бронхограмма характеризуется наличием воздуха в просвете бронха на фоне консолидации и считается еще одним КТ-проявлением COVID-19 [59, 83, 87]. Однако при проведении патологоанатомических вскрытий пациентов с COVID-19 в бронхах была обнаружена желатиновая слизь, вследствие чего авторы предположили, что вместо воздуха бронхи могут быть заполнены секретом [93]. Более того, при патологоанатомическом вскрытии определялась незначительная бронхиолярная дилатация, поэтому Z. Ye et al. (2020) считают, что более уместно было бы назвать эти изменения не воздушной бронхограммой, а бронхоэктазами [20, 58].

Изменения дыхательных путей включают бронхоэктазы и утолщение бронхиальной стенки. Бронхоэктазы были зарегистрированы в некоторых случаях COVID-19, в то время как утолщение бронхиальной стенки было зарегистрировано примерно у 10–20% пациентов с COVID-19 [56, 76, 148]. Патогенезом представленного изменения может быть воспалительное повреждение бронхиальной стенки и бронхиальная обструкция, приводящие к разрушению структуры бронхиальной стенки и фиброзу [87]. По данным исследования 83 пациентов с COVID-19 определено, что частота утолщения бронхиальной стенки у

тяжелых или крайне тяжелых пациентов была значительно выше, чем у пациентов с менее тяжелым течением COVID-19 [20, 32, 74].

Плевральные изменения, включая утолщение плевры и плевральный выпот, были зарегистрированы при COVID-19, при этом наиболее встречающимся изменением являлось утолщение плевры [135]. Согласно недавнему исследованию, включавшему 81 пациента с COVID-19, у 32% из них наблюдалось утолщение плевры, а у 5% – плевральный выпот [55, 135]. Основываясь на опыте заражения коронавирусом ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) и ряда данных некоторых авторов, наличие плеврального выпота может свидетельствовать о плохом прогнозе при COVID-19 [20, 32, 135, 148].

КТ-проявления фиброзных изменений легочной ткани также наблюдались у пациентов с COVID-19. Зарубежными учеными описано 17% пациентов с COVID-19 и фиброзом легких. Фиброзные очаги могут образовываться в процессе заживления хронического воспаления легких или пролиферативных заболеваний с постепенным замещением клеточных компонентов рубцовыми тканями [20, 103].

На сегодняшний день связь между фиброзом легких и прогнозированием течения заболевания COVID-19 остается дискуссионной. Некоторые исследователи предполагают, что наличие фиброза указывает на хороший прогноз заболевания с последующей стабилизацией состояния [103]. В то же время другие исследователи утверждают, что фиброз может указывать на плохой исход COVID-19, при это сообщая, что впоследствии он может прогрессировать до терминальной стадии или привести к легочному интерстициальному фиброзу [20, 32, 113, 153].

Симптом «обратного ореола» представляет зону консолидации легочной ткани вокруг участка «матового стекла» [78]. Симптом «обратного ореола» (симптом «атолла») был зарегистрирован в нескольких случаях COVID-19, что может быть связано с прогрессированием заболевания [20, 53, 66].

КТ органов грудной клетки является важным методом диагностики изменений легких при вирусном поражении и также оценки динамики на фоне проводимой терапии [57].

#### 1.4. Направления терапии новой коронавирусной инфекции у детей

Существует множество уже опубликованных исследований, посвященных лечению COVID-19, но большая часть этих исследований проводится на взрослых пациентах. В педиатрической практике стратегия складывается на опыте применения терапии среди взрослых.

Интерфероны хорошо известны своим действием, препятствующим репликации вирусов и противовирусными функциями [79]. Интерфероны I типа действуют как ингибиторы репликации вирусов в инфицированных клетках и оказывают защитное действие в неинфицированных клетках. Интерферон I типа быстро вырабатывается после вирусной инфекции и проявляет противовирусную активность, связываясь со своим рецептором IFNAR и индуцируя экспрессию генов, стимулируемых интерфероном [139]. Однако, у пациентов с COVID-19 выработка и функция интерферонов I типа значительно снижается, в результате чего происходит развитие легочных и мультисистемных осложнений. Среди интерферонов I типа препаратом первой линии лечения COVID-19 является интерферон- $\alpha$  [91]. Согласно проведенным исследованиям, интраназальное и внутримышечное введение интерферона- $\alpha 2b$  у пациентов с COVID-19 снижало срок циркуляции вируса SARS-CoV-2 в организме. Также применение интерферона- $\alpha 2b$  способствовало снижению уровня СРБ и ИЛ-6 [105, 151]. В описательном обзоре литературы о роли интерферона I типа в лечении COVID-19 подчеркивается, что применение интерферона- $\alpha$  на ранней стадии COVID-19 дает положительный результат, при этом интерферон- $\beta$ -1a и -1b более эффективны в борьбе с COVID-19 [131].

Другим противовирусным препаратом, используемым у пациентов с COVID-19, является умифеновир. Умифеновир – это противовирусное средство на основе индола, которое в основном используется для лечения гриппа и других респираторных заболеваний [20, 47]. Последние исследования показали молекулярный механизм активности препарата в отношении вируса SARS-CoV-2 [102]. Препарат обладает умеренным иммуномодулирующим действием,

стимулирует клеточные реакции иммунитета, фагоцитарную функцию макрофагов, повышает устойчивость организма к вирусным инфекциям [20].

При тяжелом течении COVID-19 возможно развитие цитокинового шторма, который представляет собой чрезмерную реакцию иммунной системы, характеризующуюся высвобождением провоспалительных ИЛ [26, 107]. Чрезмерное высвобождение цитокинов активирует иммунные клетки, которые высвобождают свободные радикалы, что приводит к ОРДС, полиорганной недостаточности и летальному исходу. При тяжелой форме COVID-19 наблюдается повышение уровня маркеров гипервоспаления, в том числе ИЛ-6, ферритина, СРБ, D-димера и ЛДГ, что указывает на осложнения в виде ОРДС [63]. Регулирование уровня провоспалительного ИЛ-6 может сократить продолжительность заболевания и влиять на тяжесть COVID-19. Тоцилизумаб является гуманизированным моноклональным антителом против рецептора ИЛ-6. Предварительные исследования показали улучшение рентгенологических и клинических показателей у госпитализированных пациентов с COVID-19, получавших тоцилизумаб [126, 156]. Последующие исследования показали короткую длительность лихорадки и более низкие уровни СРБ и фибриногена у пациентов, получающих тоцилизумаб [6, 155]. Представленные данные показывают эффективность использования тоцилизумаба в комбинации с глюкокортикостероидами, что позволяет подавить цитокиновый шторм и предотвратить развитие полиорганной недостаточности [81, 147, 154]. Исследование, проведенное на базе ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ», показывало эффективность и безопасность использование тоцилизумаба у детей с тяжелым течением COVID-19 [24].

С учетом риска тяжелого течения COVID-19 у детей с отягощенным преморбидным фоном важным является использование лекарственных препаратов, действующих на элиминацию вируса и прерывающих его репликацию на ранних стадиях заболевания.

Моноклональные антитела, направленно действующие на шиповидный белок (S) SARS-CoV-2, могут облегчать симптомы заболевания и предотвращать

развитие тяжелого течения COVID-19 у пациентов из групп риска. Бамланивимаб + Этесевимаб – комбинация вируснейтрализующих моноклональных антител, которые связываются с S-белками SARS-CoV-2 и блокируют прикрепление к рецепторам АПФ2 человека. Казирививимаб в комбинации с имдевимабом – два рекомбинантных моноклональных антитела человека, которые связываются с непересекающимися эпитопами рецептор-связывающего домена шиповидного белка SARS-CoV-2 и блокируют связывание с рецептором АПФ2 человека [33, 72].

Однокомпонентные и комбинированные вируснейтрализующие антитела (ВНА) рекомендовано использовать в первые 10 дней от начала заболевания. Наибольшая эффективность указанных препаратов достигается при применении их в первые 72 часа от начала заболевания COVID-19 [20].

Применение моноклональных ВНА позволило предотвратить развитие тяжелых и крайне тяжелых случаев заболевания COVID-19 у детей с отягощенным преморбидным фоном [31].

### **1.5. Методы реабилитации после перенесенной новой коронавирусной инфекции у детей**

Большая часть пациентов выздоравливает после COVID-19 в течение 3–4 недель от начала заболевания, но в некоторых случаях длительные и рецидивирующие симптомы можно наблюдать даже через несколько месяцев после выздоровления от COVID-19 [25, 116, 117]. Разные авторы использовали множество названий сохраняющихся симптомов после перенесенной новой коронавирусной инфекции: «синдром пост-COVID-19», «длительный COVID-19», «долгосрочные последствия COVID-19», «стойкие симптомы COVID-19» [116]. На сегодняшний день используется общепринятое клиническое определение постковидного синдрома, которое представляет собой устойчивые симптомы и нарушения функций организма, обычно через 2–3 месяца после перенесенной острой инфекции COVID-19, с симптомами, которые сохраняются более 4-х недель и не могут быть объяснены другими альтернативными диагнозами [25, 40].

Постковидный синдром включает в себя многообразие проявлений, затрагивающих различные системы органов: дыхательную, сердечно-сосудистую, эндокринную, нервно-психическую системы, – и так же характеризуется изменениями со стороны органов желудочно-кишечного тракта [11, 40, 70, 127, 132].

Распространенность постковидного синдрома варьируется в зависимости от определения и зависит от конкретных этапов пандемии, на которых доминировал тот или иной штамм вируса. У большинства пациентов с постковидным синдромом наблюдалось более одного стойкого симптома в течение 2–6 месяцев после выздоровления (50,9 – 87,4%) [88, 124, 125, 128, 130, 145].

Шотландская группа исследователей опросила 33 281 пациента, перенесших COVID-19, спустя 6, 12 и 18 месяцев после выздоровления. У 44% пациентов сохранялись жалобы на усталость, у 20% присутствовали жалобы на одышку, у 24% отмечалось нарушение сна и у 24% – мышечные боли [122]. Европейские исследования показали, что распространенность усталости составляет 35–53%, а одышки – 34–43% спустя 2–3 месяца после COVID-19 [124, 125, 128]. Китайское исследование 1 733 человек, перенесших COVID-19, показало сохранение постковидных симптомов у 76% пациентов спустя 6 месяцев от выздоровления. Усталость и слабость наблюдались у 63% пациентов, а одышка – у 23%. Кроме того, у 26% пациентов перенесших COVID-19, наблюдалось нарушение сна, а у 23% – тревожность или депрессия [39]. Согласно другому исследованию из 667 человек установлено, что усталость (57%) и нарушение сна (57%) были наиболее распространенными симптомами через 6–12 месяцев после выздоровления от COVID-19 [142]. Однако в ходе опроса, проведенного в США, одышка (23%) и кашель (15%) были наиболее распространенными симптомами в течение 3 месяцев [144]. Одышка, сохраняющаяся в постковидном периоде, может быть связана с повреждением легочной системы в результате репликации вируса, дисфункции эндотелиальных клеток, запуска воспалительных и иммунных реакций, а также повреждения микрососудов [50, 85, 137].

Учитывая широкое многообразие клинических симптомов и длительный период их присутствия, реабилитация является ключевым элементом для улучшения функциональных показателей у пациентов с постковидным синдромом. Медицинскую реабилитацию детей с COVID-19 следует начинать как можно раньше в условиях ОРИТ, продолжать после стабилизации состояния в соматических отделениях стационара, а после выписки – в домашних условиях (дистанционно) или в санаторно-курортных организациях [20]. На первом этапе реабилитации у детей с тяжелым COVID-19 в условиях ОРИТ, в первую очередь, следует обеспечить адекватное позиционирование, что позволит обеспечить улучшение аэрации пораженных нижних дыхательных путей, предупреждение образования плевральных спаек, расправление ателектазированных участков легких, профилактику фиброобразования легочной ткани. С целью профилактики и коррекции энергетического дефицита в условиях ОРИТ проводится нутритивная поддержка [20]. После стабилизации состояния, расширения двигательной активности следует расширить реабилитационные мероприятия путем проведения дыхательной гимнастики. После выписки из стационара в домашних условиях необходимо продолжить реабилитационные мероприятия [20, 64].

В последнее время происходит активное изучение форм медикаментозной коррекции респираторных нарушений. Имеющиеся исследования показали эффективность использования препаратов глицирризина при респираторных инфекциях. В 2003 году сообщалось, что препараты на основе глицирризина эффективно подавляют репликацию двух изолятов коронавируса, ассоциированного с атипичной пневмонией (FFM-1 и FFM-2), в клетках Vero. Было обнаружено, что препараты подавляет цитопатический эффект вируса, не оказывая цитотоксического действия на клетки-хозяева. Препараты на основе глицирризина подавляют репликацию вируса, а также адсорбцию и проникновение вируса в клетки хозяина. Механизм действия, лежащий в основе этой активности, в то время не был известен, но предполагалось, что препараты вызывают выработку синтазы оксида азота, что позволяет предположить, что оксид азота может подавлять репликацию вируса [92]. Экспериментальные исследования также показали, что

глицирризин может быть использован при лечении респираторного дистресс-синдрома на основе способности препарата уменьшать скопление тромбоцитов в легких и подавлять провоспалительные цитокины, высвобождаемые активированными воспалительными клетками на начальной стадии синдрома [73, 82].

В систематическом обзоре зарубежных авторов, включавшем 5 ретроспективных когортных исследований, была проведена оценка эффективности и безопасности препаратов на основе глицирризина для лечения SARS и MERS. По данным анализа, клинические симптомы сухого кашля, стеснения в груди и одышки быстрее купировались на фоне лечения глицирризином, в сравнении с контрольной группой. В основной группе пациентов отмечалась более быстрая положительная динамика рентгенологической картины, раннее формирование антител к SARS-CoV и меньшая продолжительность использования кортикостероидов [150].

Фармакокинетические исследования глицирризина показали, что он может эффективно блокировать рецепторы АПФ2 в желудочно-кишечном тракте, что обосновывает возможность его местного применения на слизистых рото- и носоглотки с целью профилактики COVID-19 у здоровых людей. Это предположение подтверждается тем фактом, что глицирризин обладает амфифильностью и способностью изменять свойства липидного бислоя оболочки вируса [21, 61].

Посковидный синдром включает в себя множество состояний и симптомов. Частота проявлений симптомов может варьироваться в зависимости от тяжести, продолжительности и характера острой инфекции [129]. Нельзя недооценивать их влияние на повседневную деятельность и качество жизни пациентов. На сегодняшний день реабилитация играет важную роль в профилактике осложнений и лечении постковидных нарушений.

## ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Пациенты, дизайн исследования, верификация диагнозов

Материалы диссертационного исследования получены в ходе клинического наблюдения и обследования пациентов в период с февраля 2020 г. по декабрь 2022 г. на базе пульмонологического отделения (с февраля 2020 г. по сентябрь 2020 г., заведующий отделением – Коваленко И.В., Гостева О.М.), педиатрического отделения (с февраля 2020 г. по март 2021 г., заведующий отделением – Константинова А.К.) ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» (главный врач – д.м.н., профессор Петрайкина Е.Е., главный врач – к.м.н. Горев В.В.), на базе инфекционного отделения №1 (с сентября 2020 г. по март 2022 г., заведующий отделением – Каурова Е.П.) ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» (главный врач – д.м.н. профессор Османов И.М.), на базе Клиники детских болезней Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (с мая 2021 г. по октябрь 2022 г., директор клиники – д.м.н., профессор Геппе Н.А.).

Протокол исследования одобрен Локальным Этическим Комитетом ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» (протокол № 162-1 от 08.10.2020).

#### 2.1.1. Общая характеристика пациентов

В исследование было включено 149 пациентов от 1 месяца до 17 лет жизни, из них 87 мальчиков (58%) и 62 девочки (42%) с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, госпитализированных в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» и ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» с марта 2020 г. по декабрь 2022 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 иммуноглобулинов (Ig) M, 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 поражения легких; пациенты с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека; пациенты с туберкулезом; возраст пациентов младше 1 месяца или старше 17 лет 11 месяцев 29 дней; отказ официального представителя пациента от участия в исследовании.

### 2.1.2. Дизайн исследования

Дизайн исследования – наблюдательное проспективное исследование. Исследование состояло из 5 этапов.

На **первом этапе** исследования нами были проанализированы все 149 пациентов в остром периоде с поражением легких, ассоциированным с COVID-19. Проводились сбор анамнеза, сравнительная демографическая и эпидемиологическая характеристика 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 в нижних дыхательных путях и объем поражения легочной ткани.

Помимо вышеизложенных исследований, по показаниям проводились ультразвуковая диагностика органов брюшной полости, эхокардиография (ЭхоКГ), электрокардиография (ЭКГ). В том числе проводились клинико-морфологические сопоставления у 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 коморбидной патологии. Для этого пациенты были разделены на подгруппы:

- 3А – пациенты, имеющие коморбидную патологию (были рассмотрены пациенты с ожирением);
- 3В – пациенты, не имеющие коморбидную патологию).

На **четвертом этапе** исследования проводилась оценка эффективности терапии. Проведена оценка эффективности использования глюкокортикостероидной ингаляционной и парентеральной терапии, использования терапии моноклональными ВНА с последующей оценкой клинических симптомов и лабораторных показателей в динамике.

На **пятом этапе** проводилась оценка эффективности реабилитационных мероприятий препаратом аммонием глицирризинатом после перенесенного COVID-19 и поражения легких (КТ-2, КТ-3). Исследование одобрено Локальным Этическим Комитетом ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» от 05.12.2018. После перенесенного острого COVID-19 с поражением легких группа пациентов (40 человек) получала ингаляционную глюкокортикостероидную терапию, витаминотерапию (витамины С и D) и антикоагулянты (ривароксабан). 20 детям (основная группа) дополнительно был назначен противовоспалительный препарат аммония глицирризинат в течение 30 дней, остальные пациенты составили контрольную группу.

В Таблице 2.1 представлен дизайн проведенного исследования: отражены все этапы исследования и их характеристики.

Таблица 2.1 – Дизайн исследования

Этапы исследования	Характеристика	Группы /подгруппы (число детей)
1	Сравнительная демографическая и эпидемиологическая, клиническая, инструментальная характеристика пациентов с COVID-19 и поражением легких в остром периоде, включая клинико-морфологические сопоставления при летальных исходах	1 (149)
2	Сравнительная демографическая, клиническая, лабораторная и инструментальная характеристики пациентов с COVID-19 и поражением легких в зависимости от объема поражения легких	2А (66), 2В (44), 2С (28), 2D (11)
3	Определение факторов риска тяжелого течения COVID-19 с поражением легких	3А (20), 3В (99)
4	Определение тактики лечения и ведения пациентов в зависимости от объема поражения легких, наличия у пациентов коморбидной патологии	4 (149)
5	Определение эффективности реабилитационных мероприятий препаратом аммонием глицирризинатом у детей с поражением легких КТ-2, КТ-3	5А (20), 5В (20)

### 2.1.3. Диагностические критерии поражения легких, ассоциированного с COVID-19

Согласно имеющейся классификации по объему поражения легких выделяют: КТ-1 – минимальный объем поражения легких < 25%, КТ-2 – средний объем поражения легких 25 – 50%, КТ-3 – значительный объем поражения легких 50 – 75%, КТ-4 – субтотальный объем поражения легких > 75%.

В соответствии с критериями тяжести COVID-19 у детей с поражением легких выделяют среднюю, тяжелую и крайне тяжелую форму [19].

Для **средней формы тяжести** характерно повышение температуры тела более 38,0°C, респираторная симптоматика в виде кашля (преимущественно сухого непродуктивного). При аускультации в легких могут выслушиваться сухие или влажные хрипы. Дыхательной недостаточности (периферическое насыщение крови

кислородом ( $SpO_2$ ) по данным пульсоксиметрии составляет  $> 93\%$ ), гипоксемии, как правило, при осмотре нет. При проведении дополнительной инструментальной диагностики (КТ органов грудной клетки) могут определяться незначительные изменения в легких, типичные для вирусного поражения легких легкой и среднетяжелой степени (КТ-1 –  $< 25\%$ , КТ-2 –  $25-50\%$ ).

Для **тяжелой формы** характерны симптомы респираторной инфекции в начале заболевания (лихорадка, кашель), возможно развитие симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея). В клинической картине появляются признаки дыхательной недостаточности ( $SpO_2$  по данным пульсоксиметрии  $\leq 93\%$ ), одышка с центральным цианозом. На КТ органов грудной клетки определяется объем поражения легких КТ-3 –  $50-75\%$ , КТ-4 –  $> 75\%$ .

**Крайне тяжелое течение** характеризуется развитием ОРДС, возможным развитием мультисистемного воспалительного синдрома острой инфекции COVID-19. При проведении лабораторной диагностики наблюдается повышение лабораторных маркеров: нейтрофильный лейкоцитоз с лимфопенией, повышение уровня СРБ, ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), повышение уровня ЛДГ, трансаминаз, тропонина, натрийуретического пептида, триглицеридов, ИЛ-6, ферритина и D-димера, гипоальбуминемия, гиперкоагуляция, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Возможны тромбозы и тромбоэмболические осложнения, развитие теплового вазопленического шока. При проведении ЭхоКГ регистрируют дилатацию полости левого желудочка и снижение фракции выброса, недостаточность митрального клапана, дилатацию коронарных артерий, утолщение их стенки и в ряде случаев формирование аневризм коронарных артерий. Объем поражения легких при проведении КТ органов грудной клетки – КТ-4  $> 75\%$ .

## 2.2. Методы исследования

### 2.2.1. Клинико-anamнестический метод

Для получения клинико-anamнестических данных проводился сбор анамнеза законных представителей пациентов, в том числе и самих пациентов, анализ медицинской документации пациентов до госпитализации в стационар, включая амбулаторные карты, результаты проведенных обследований в условиях стационара. Объективное физикальное обследование проводилось с применением общепринятых методов осмотра, пальпации, перкуссии и аускультации.

### 2.2.2. Лабораторные методы

Всем пациентам, госпитализированным с COVID-19 и поражением легких, проводилось исследование клинического анализа крови с определением уровня лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, уровня тромбоцитов, СОЭ (по Вестергрену), биохимическое исследование крови с определением общего белка, альбумина, креатинина, мочевины, АЛТ, АСТ, СРБ, ПКТ, определение D-димера, исследование гемостаза крови.

Для сравнения с нормой лабораторных показателей пациентов с COVID-19 и поражением легких использовались нормативы, представленные в Таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Лабораторные гематологические маркеры бактериальной инфекции у детей в зависимости от возраста

Маркер	Возраст	Пороговое значение
Лейкоцитоз	1 месяц – 1 год	$> 17,7 \times 10^9/\text{л}$
	2–5 лет	$> 15,5 \times 10^9/\text{л}$
	6–12 лет	$> 13,5 \times 10^9/\text{л}$
	13–17 лет	$> 11 \times 10^9/\text{л}$

Частота проведения лабораторных тестов представлена в Таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Определение лабораторных показателей у пациентов с COVID-19 и поражением легких

<b>Лабораторные исследования</b>	<b>Количество пациентов</b>
Общий анализ крови	149
Определение СОЭ	94
Определение С-реактивного белка	138
Коагулограмма	105
Определение ферритина	89
Определение D-димера	89
Определение прокальцитонина	37
Определение креатинина	136
Определение мочевины	135
Определение АСТ	137
Определение АЛТ	136
Определение общего белка	127
Определение альбумина	102
Определение фибриногена	100

### 2.2.3. Инструментальные методы

В рамках комплексного обследования применялись следующие методы: измерение гемоглобина, насыщенного кислородом, проводилось с помощью неинвазивного метода пульсоксиметрии; ЭКГ; ЭхоКГ; ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости; УЗИ почек и надпочечников. Диагностика поражения нижних дыхательных путей основывалась по результатам лучевой диагностики (рентгенография органов грудной клетки и КТ органов грудной клетки). В потсковидном периоде пациентам проводилась оценка функции внешнего дыхания (ФВД) методом спирометрии [1,12, 14].

Рентгенография органов грудной клетки проводилась 11 детям на аппарате Renex 2. Исследование проводилось по общепринятой методике в прямой проекции и, по показаниям, в боковой проекции. Оценивалась жесткость, контрастность и четкость снимка, наличие патологических изменений в легких.

КТ грудной клетки проводилась 138 детям на аппарате Aquilion Prime SP (TSX-303B). Для детального уточнения морфологического состояния паренхимы бронхов, сосудов применялась методика высокоразрешающего КТ. Всем пациентам выполнялась методика отдельных срезов с последующим определением

плотности легочной ткани по шкале Хаунсфилда. Ряду пациентов для оценки динамики на фоне проводимой терапии была проведена повторная КТ органов грудной клетки.

Спирометрия проводилась 40 детям на аппарате «Spiro USB» (CareFusion Ltd., США). Оценка результатов проводилась согласно границам норм и градации патологических отклонений показателей кривой «поток-объем»: форсированная жизненная емкость легких, объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), пиковая скорость выдоха, максимальные объемные скорости потока кривой в точках, соответствующих объему легких 75%, 50%, 25%. Полученные результаты выражались в процентах от должных величин. Проводили ингаляционную пробу с бронхолитиком (сальбутамол 200–400 мкг в зависимости от возраста).

#### **2.2.4. Патоморфологический метод**

Аутопсийное исследование включало в себя гистологическое исследование, которое было выполнено в патологоанатомическом отделении (заведующий отделением – к.м.н. Мамченко С.И.) ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» (главный врач – д.м.н. профессор Османов И.М.). Для гистологического исследования при проведении аутопсии ткань органов бралась в соответствии с «Инструкцией по унификации микроскопических методов исследования секционного и биопсийного материала для патологоанатомов педиатрического профиля» Минздрава СССР от 1980 г. Для рутинной световой микроскопии использовалось окрашивание парафиновых срезов гематоксилином и эозином по стандартной методике [8].

#### **2.2.5. Статистический анализ**

Сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной 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.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка. Проверка на нормальность распределения показала, что данные в исследовании не имеют нормального распределения. Поэтому в дальнейшем расчеты производились методами непараметрической статистики.

В качестве центра распределения была посчитана медиана, а в качестве показателей вариации – квартили (Me [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% доверительного интервала (ДИ). Сравнение номинальных данных в группах проводилось при помощи критерия  $\chi^2$  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  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Сравнительная демографическая характеристика пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией

#### 3.1.1. Демографическая характеристика пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией

Как представлено в Таблице 3.1, среди пациентов с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, в основном преобладали мальчики, что составило 58% от общего числа наблюдаемых детей. При этом в группе детей от 1 месяца жизни до 7 лет преобладали девочки, а у детей в возрасте 8–17 лет – мальчики.

Средний возраст 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]).

Таблица 3.1 – Распределение пациентов по полу и возрасту, число детей, абс. (%)

Возраст	Мальчики	Девочки	Всего
1 месяц – 11 месяцев (грудной возраст)	6 (43%)	8 (57%)	14 (9%)
1–3 года	3 (43%)	4 (57%)	7 (5%)
4–7 лет	4 (40%)	6 (60%)	10 (7%)
8–11 лет	16 (70%)	7 (30%)	23 (15%)
12–17 лет	58 (61%)	37 (39%)	95 (64%)
ВСЕГО	87 (58%)	62 (42%)	149 (100%)

Таким образом, поражение легких, ассоциированное с COVID-19, чаще наблюдается у мальчиков; средний возраст госпитализированных пациентов составляет  $11,7 \pm 5,52$ .

### 3.1.2. Демографическая характеристика пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от геноварианта SARS-CoV-2

Как представлено в Таблице 3.2, средний возраст пациентов на момент госпитализации с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, статистически значимо отличался в период с середины июня 2021 год по начало января 2022 года, что соответствовало циркуляции геноварианта Delta; с середины января наиболее значимым геновариантом являлся Omicron (средний возраст наблюдаемых детей составил 4,5 лет).

Таблица 3.2 – Сравнительная характеристика пациентов с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, по возрасту в зависимости от периода госпитализации и преобладающего геноварианта SARS-CoV-2, абс. (%)

Период госпитализации пациентов / количество пациентов	Преобладающий геновариант SARS-CoV-2	Средний возраст на момент поступления, лет	Уровень р Попарное сравнение	95% ДИ
Январь 2020 года – первая половина декабря 2020 года / n=48	Beta	9	р 1-2=0,2 р 1-3= 0,05* р 1-4=0,1 р 2-3=0,05* р 2-4=0,03* р 3-4=0,05*	7,8–11,9
Вторая половина декабря 2020 года – начало июня 2021 года / n=28	Alpha	10		8,9–12,3
Середина июня 2021 года – начало января 2022 года / n=31	Delta	14		13,4–14,9
Середина января 2022 года / n=4	Omicron	4,5		8,5–17,7

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

В зависимости от преобладающего геноварианта в определенный период времени наблюдались достоверно значимые различия по гендерному признаку: при

геноварианте Delta и Omicron чаще встречались мальчики (период наблюдения с середины июня 2021 года по середину января 2022 года) (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Сравнительная характеристика пациентов с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, по полу в зависимости от периода госпитализации и преобладающего геноварианта SARS-CoV-2, абс. (%)

Пол	Январь 2020 года – первая половина декабря 2020 года, n=48	Вторая половина декабря 2020 года – начало июня 2021 года, n=28	Середина июня 2021 года – начало января 2022 года, n=31	Середина января 2022 года, n=4	Уровень p
	Beta**	Alpha**	Delta**	Omicron**	
Мужской	19 (50%)	27 (56%)	38 (64%)	3 (75%)	<0,05*
Женский	19 (50%)	21 (44%)	21 (36%)	1 (25%)	
Соотношение мальчики: девочки	1:1	1:1	2:1	3:1	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05); ** – преобладающий геновариант SARS-CoV-2 в указанный период					

Полученные данные свидетельствуют, что в период наибольшей циркуляции геноварианта Delta наблюдались дети в возрасте 14 лет, в период циркуляции геноварианта Omicron – дети до 5 лет; в период наибольшей циркуляции данных геновариантов в большей степени наблюдались мальчики.

### 3.2. Сравнительная клиничко-демографическая и

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

#### 3.2.1. Клиничко-демографическая характеристика пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией

Проведен анализ клинических проявлений поражения легких, ассоциированного с COVID-19, у 149 пациентов. Измерение температуры тела проводилось в подмышечной впадине, фебрильной считалась температура тела

> 38,5 °С. Оценка степени дыхательной недостаточности (ДН) проводилась посредством проведения пульсоксиметрии, так при ДН 0 степени уровень насыщения крови кислородом (SpO<sub>2</sub>) составлял ≥ 95%, ДН 1 степени – SpO<sub>2</sub> 90–94%, ДН 2 степени – SpO<sub>2</sub> 75–89%, ДН 3 степени – SpO<sub>2</sub> < 75%.

При проведении анализа клинической картины заболевания у 149 пациентов с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, при поступлении преобладали жалобы на кашель, ринофарингит и фебрильную температуру, в меньшей степени встречалась ДН; степень выраженности ДН коррелировала с объемом поражения легких (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Частота встречаемости симптомов поражения легких, ассоциированного с COVID-19 при госпитализации, n=149, абс. (%)

Симптомы при поступлении	Число, абс.	Доля пациентов, %
Фебрильная температура	76	51%
Кашель	140	94%
ДН 0 степени	75	50%
ДН 1 степени	40	27%
ДН 2 степени	29	20%
ДН 3 степени	5	3%
Ринофарингит	133	89%

В зависимости от возраста пациентов наблюдались следующие клинические различия в ходе госпитализации (оценка клинических проявлений проводилась в момент поступления (0 день), на 3 и 6 день): на момент поступления фебрильная температура тела преобладала среди детей 4–7 лет и 12–17 лет ( $p < 0,05$ ); ДН 0 степени наблюдалась чаще у детей грудного возраста и детей в возрасте 4–7 лет ( $p < 0,05$ ); ДН 1 степени в большинстве случаев встречалась у детей 1–3 лет, 8–17 лет ( $p < 0,05$ ); ДН 2 степени чаще встречалось у детей 12–17 лет ( $p < 0,05$ ); ДН 3 степени чаще наблюдалась у детей в возрасте 1–3 лет ( $p < 0,05$ ); статистически значимых различий по кашлю и ринофарингиту не наблюдалось (Рисунок 3.1).

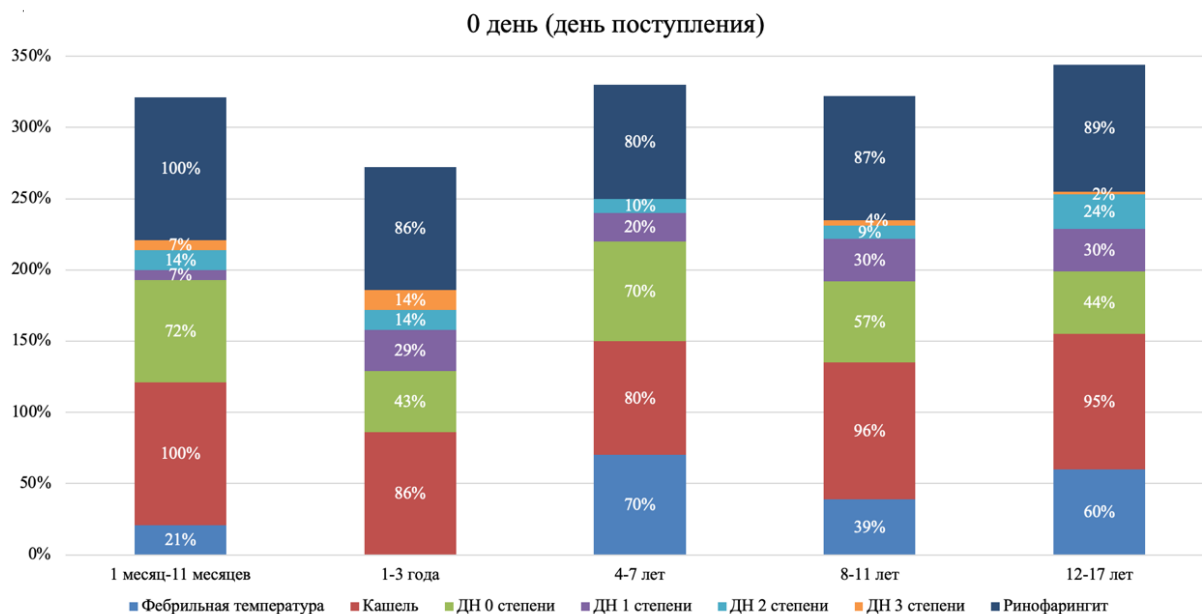


Рисунок 3.1 – Симптомы поражения легких, ассоциированного с COVID-19, у детей в зависимости от возраста в день поступления в стационар

К 3-му дню доля пациентов с фебрильной температурой в возрасте 12–17 лет составляла 21%, в возрасте 8–11 лет – 17%, что являлось статистически значимым в сравнении с другими возрастными группами ( $p < 0,05$ ); ДН 0 степени статистически значимо чаще наблюдалось у детей 4–7 лет ( $p < 0,05$ ); ДН 1 степени у детей 12–17 лет ( $p < 0,05$ ); ДН 2 степени у детей 1–3 лет ( $p < 0,05$ ); ДН 3 степени у детей грудного возраста ( $p < 0,05$ ); нивелирование проявлений ринофарингита наблюдалось у детей в возрасте 8–11 лет ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 3.2).

К 6-му дню заболевания фебрильная температура сохранялась у 10% детей 4–7 лет и 12–17 лет ( $p < 0,05$ ); ДН 2 степени наблюдалась у детей грудного возраста ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 3.3).

Таким образом, полученные результаты отражают следующие данные: фебрильная температура дольше сохранялась у пациентов 4–7 лет и 12–17 лет; явления ринофарингита дольше сохранялись у детей грудного возраста; ДН 1 степени к 6-му дню чаще наблюдалась в группе детей в возрасте 1–3 лет, 12–17 лет; ДН 2 степени к 6-му дню чаще встречалась среди детей грудного возраста.

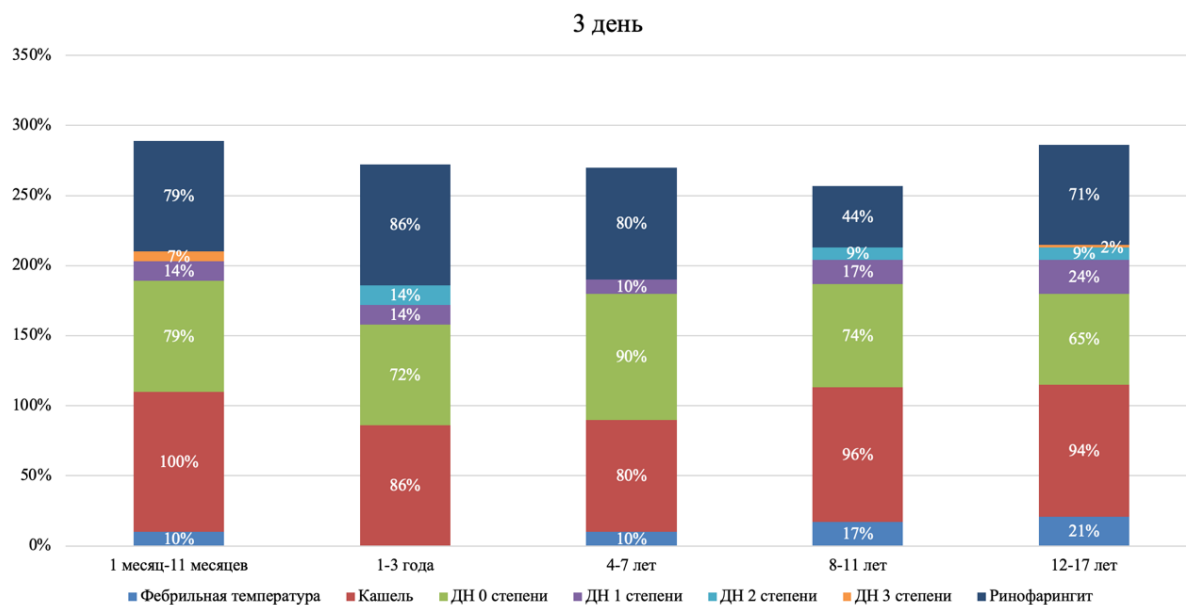


Рисунок 3.2 – Симптомы поражения легких, ассоциированного с COVID-19, у детей в зависимости от возраста на 3 день от момента поступления

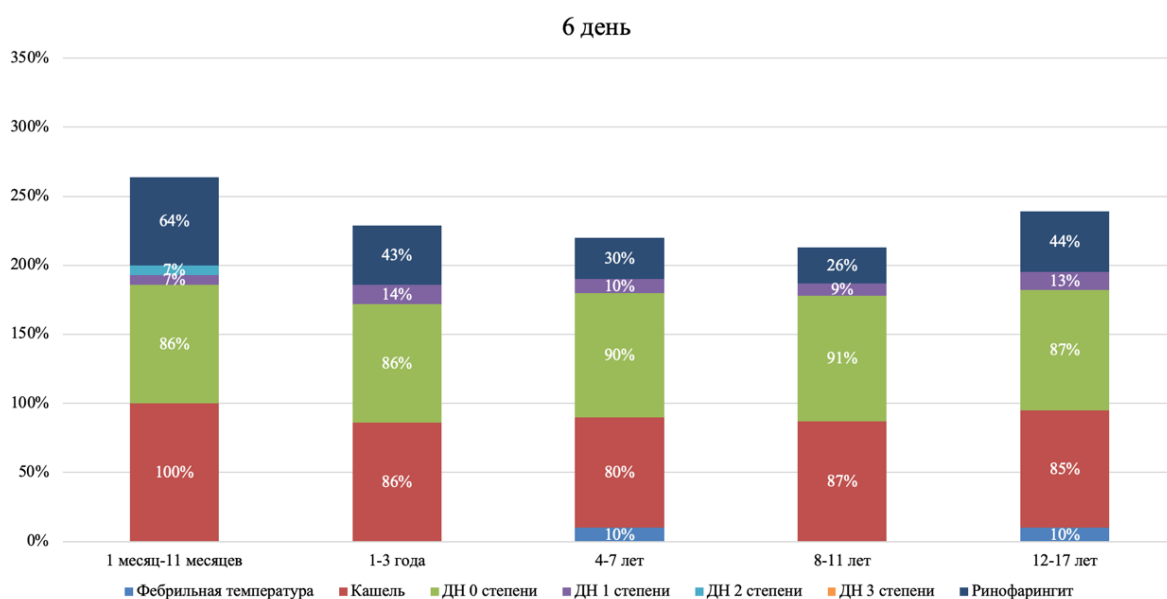


Рисунок 3.3 – Симптомы поражения легких, ассоциированного с COVID-19, у детей в зависимости от возраста на 6 день от момента поступления

### 3.2.2. Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от геноварианта SARS-CoV-2

В зависимости от преобладающего геноварианта SARS-CoV-2 в различных периодах наблюдения был проведен сравнительный анализ пациентов в зависимости от возраста (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Распределение пациентов по возрасту в зависимости от периода госпитализации и преобладающего геноварианта SARS-CoV-2, число детей, абс. (%)

Возраст	Январь 2020 года – первая половина декабря 2020 года, n=48	Вторая половина декабря 2020 года – начало июня 2021 года, n=28	Середина июня 2021 года – начало января 2022 года, n=31	Середина января 2022 года, n=4
	Beta**	Alpha**	Delta**	Omicron**
1 месяц – 11 месяцев	4 (29%)	7 (50%)	-	3 (21%)
1–3 года	6 (86%)	1 (14%)	-	-
4–7 лет	3 (30%)	6 (60%)	1 (10%)	-
8–11 лет	7 (30%)	7 (30%)	9 (40%)	-
12–17 лет	18 (19%)	27 (28%)	49 (52%)	1 (1%)

Примечание: \*\* – преобладающий геновариант SARS-CoV-2 в указанный период

Полученные результаты свидетельствуют, что в период наибольшей циркуляции геноварианта Beta встречались дети в возрасте 1–3 лет; в период наибольшей циркуляции геноварианта Alpha – дети в возрасте 4–7 лет; в период наибольшей циркуляции геноварианта Delta – дети в возрасте 12–17 лет.

По результатам проведенной оценки клинических проявлений у пациентов с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, в зависимости от периода госпитализации и преобладающего геноварианта SARS-CoV-2, установлена статистическая значимость в выраженности клинических проявлений у детей в период наибольшей циркуляции Delta: преобладание фебрильной температуры, ДН 1, ДН 2 и ДН 3 степени.

Течение поражения легких, ассоциированного с COVID-19, с меньшей выраженностью клинических проявлений, наблюдалось в период циркуляции геноварианта Omicron. Тяжелые формы в период циркуляции Omicron наблюдались у детей с заболеваниями бронхолегочной системы (бронхолегочная дисплазия) (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Клиническая характеристика пациентов с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, в зависимости от периода госпитализации и преобладающего геноварианта SARS-CoV-2, n=149

Симптомы при поступлении	Число, абс. %				Уровень p Попарное сравнение
	Январь 2020 года – первая половина декабря 2020 года, n=48	Вторая половина декабря 2020 года – начало июня 2021 года, n=28	Середина июня 2021 года – начало января 2022 года, n=31	Середина января 2022 года, n=4	
	Beta**	Alpha**	Delta**	Omicron**	
Фебрильная температура	11 (14%)	16 (21%)	46 (61%)	3 (4%)	p 1-2=0,4 p 1-3= 0,05* p 1-4 < 0,05* p 2-3 < 0,05* p 2-4 < 0,05* p 3-4 < 0,05*
Кашель	33 (24%)	47 (34%)	56 (40%)	4 (2%)	p 1-2=0,02* p 1-3= 0,08 p 1-4=0,2 p 2-3=0,2 p 2-4=0,3 p 3-4=0,3
ДН 0 степени	20 (27%)	32 (43%)	22 (29%)	1 (1%)	p 1-2=0,06 p 1-3= 0,09 p 1-4 < 0,05* p 2-3=0,08 p 2-4 < 0,05* p 3-4 < 0,05*
ДН 1 степени	9 (23%)	9 (23%)	20 (48%)	2 (6%)	p 1-2=0,3 p 1-3= 0,05; p 1-4=0,06 p 2-3=0,05; p 2-4 < 0,05* p 3-4 < 0,05*
ДН 2 степени	6 (22%)	6 (22%)	16 (56%)	-	p 1-2=0,3 p 1-3 < 0,05* p 2-3 < 0,05*

Продолжение Таблицы 3.6

Симптомы при поступлении	Число, абс. %				Уровень p Попарное сравнение
	Январь 2020 года – первая половина декабря 2020 года, n=48	Вторая половина декабря 2020 года – начало июня 2021 года, n=28	Середина июня 2021 года – начало января 2022 года, n=31	Середина января 2022 года, n=4	
	Beta**	Alpha**	Delta**	Omicron**	
ДН 3 степени	1 (20%)	1 (20%)	3 (60%)	-	p 1-2=0,3 p 1-3 < 0,05* p 2-3 < 0,05*
Ринофарингит	26 (20%)	39 (30%)	56 (43%)	9 (7%)	p 1-2=0,3 p 1-3= 0,9 p 1-4=0,07 p 2-3=0,8 p 2-4=0,08 p 3-4=0,3
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05); ** –преобладающий геновариант SARS-CoV-2 в указанный период					

Максимальные диаметральные изменения отмечались в период наибольшей циркуляции геноварианта Alpha (вторая половина декабря 2020 года – начало июня 2021 года) и геноварианта Delta (середина июня 2021 года – начало января 2022 года), ввиду чего проведен сравнительный анализ клинических симптомов в динамике (в момент поступления (0 день), на 3 и 6 день) в данных группах. В период наибольшей циркуляции геноварианта Delta у детей отмечалась большая степень острой ДН (ДН 2 степени, ДН 3 степени), фебрильная температура, ринофарингит (Рисунки 3.4–3.6).

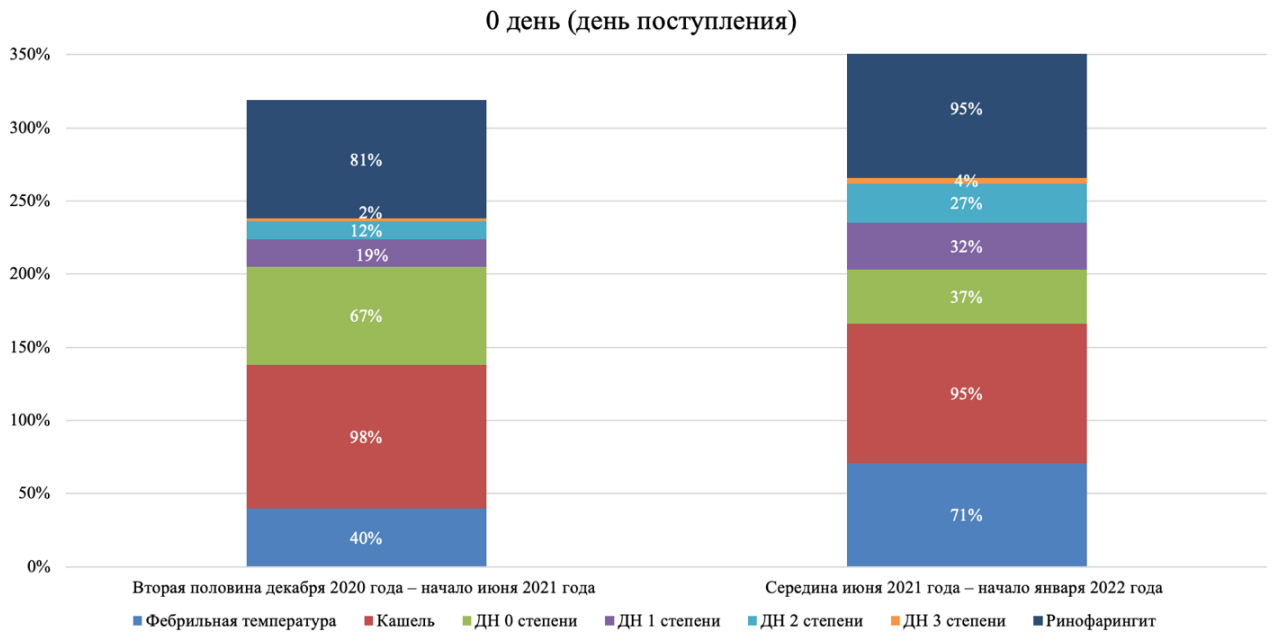


Рисунок 3.4 – Симптомы поражения легких, ассоциированного с COVID-19, у детей на момент поступления в зависимости от периода госпитализации и преобладающего геноварианта SARS-CoV-2

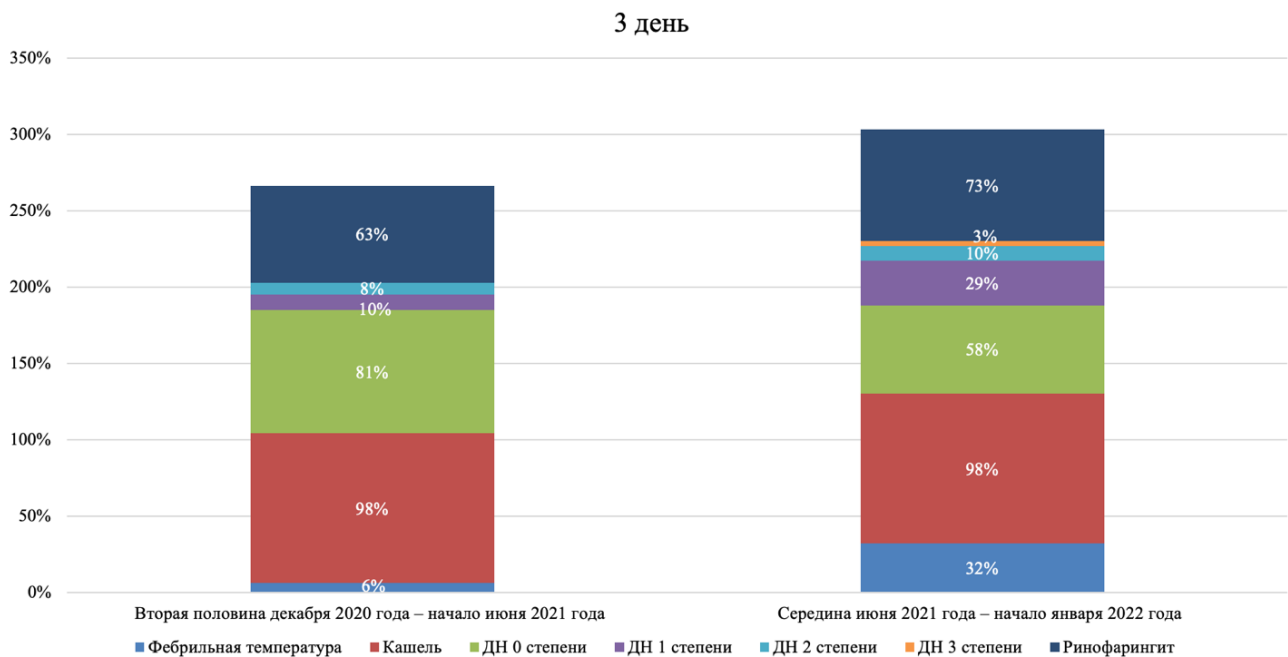


Рисунок 3.5 – Симптомы поражения легких, ассоциированного с COVID-19, у детей на 3 день от момента поступления в зависимости от периода госпитализации и преобладающего геноварианта SARS-CoV-2

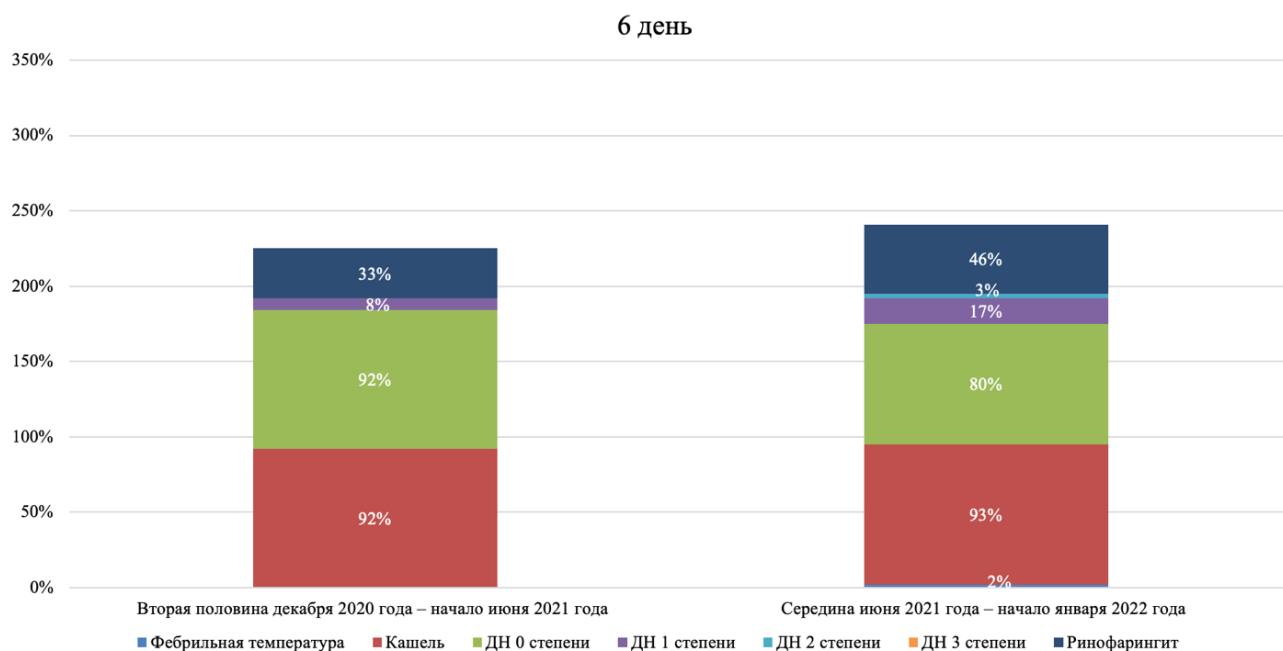


Рисунок 3.6 – Симптомы поражения легких, ассоциированного с COVID-19, у детей на 6 день от момента поступления в зависимости от периода госпитализации и преобладающего геноварианта SARS-CoV-2

Исходя из полученных данных, следует сделать вывод, что фебрильная температура, ДН 1 степени, ДН 2 степени, явления ринофарингита наиболее длительно сохранялись у детей, наблюдаемых в период с середины июня 2021 по начало января 2022 года, что соответствовало наибольшей циркуляции геноварианта Delta.

### 3.3. Сравнительная характеристика лабораторных изменений у пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией

#### 3.3.1. Характеристика лабораторных изменений у пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией

Среди всех пациентов с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, на момент поступления в стационар лейкопения была выявлена у 62 пациентов (42%). Нейтрофильный лейкоцитоз различной степени выраженности выявлен у 20 пациентов (13,4%). Количество тромбоцитов на момент поступления оставалось

в пределах референсных значений у 78 пациентов (52%), относительное их снижение отмечалось у 35 пациентов (24%), тромбоцитопения выявлена у 36 пациентов (24,2%). В 72,5% случаев у пациентов встречалось повышение СРБ, при этом повышение СРБ более чем в 7 раз встречалось у 37 детей (27%). Повышение СРБ более 90 мг/л отмечалось, как правило, у пациентов с поражением легких более 50%. Повышение уровня сывороточного АЛТ отмечалось у 40 детей (29%), АСТ – у 14 детей (10%).

Гематологические показатели пациентов с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, в остром периоде заболевания представлены в Таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Гематологические (n=149) и биохимические (n=138) показатели у пациентов при поступлении

Показатель	Значение показателя
Количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ , Ме [Q1-Q3]	6,8 [4,8–10,2]
Нейтрофильный лейкоцитоз, число пациентов, абс. (%)	20 (13,4%)
Лейкопения, число пациентов, абс. (%)	28 (19%)
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ , Ме [Q1-Q3]	201 [151–256]
Тромбоцитопения при поступлении, число пациентов, абс. (%)	36 (24,2%)
СОЭ, мм/час, Ме [Q1-Q3]	9 [5–23]
Повышение СОЭ, число пациентов, абс. (%)	29 (31%)
Уровень СРБ, г/л, Ме [Q1-Q3]	15,3 [21,05–88,75]
Повышение СРБ, число пациентов, абс. (%)	108 (72,5%)
Уровень АЛТ, Ед/л, Ме [Q1-Q3]	21,05 [15,525–41,95]
Уровень АСТ, Ед/л, Ме [Q1-Q3]	34,05 [22,725–51,125]
Уровень креатинина, мкмоль/л, Ме [Q1-Q3]	67 [51,5–77,7]
Уровень мочевины, ммоль/л, Ме [Q1-Q3]	5,8 [2,95–4,57]
Уровень альбумина, г/л, Ме [Q1-Q3]	36,85 [32,075–41,1]
Уровень общего белка, г/л, Ме [Q1-Q3]	69,9 [64–72,85]

В зависимости от возраста пациентов был проведен анализ гематологических изменений на момент поступления в стационар. Значение уровня лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов и СОЭ колебались в широких пределах. Медиана содержания лейкоцитов в возрастных группах детей 4–7 лет и 8–11 лет была статистически значимо выше, чем в возрастной группе детей от 1 до 11 месяцев жизни ( $p < 0,05$ ). Медиана содержания нейтрофилов была статистически значимо выше в возрастных группах детей 4–17 лет, чем в возрастной группе детей от 1 до

11 месяцев жизни ( $p < 0,05$ ); также отмечалась статистическая значимость медианы нейтрофилов между детьми 1–3 лет и 8–11 лет ( $p < 0,05$ ). Медиана содержания тромбоцитов была статистически значимо ниже в группе детей 12–17 в сравнении с другими исследуемыми группами ( $p < 0,05$ ); статистически значимо выше в группе детей 4–7 лет, чем в возрастной группе детей от 1 до 11 месяцев жизни ( $p < 0,05$ ). Медиана содержания СОЭ статистически значимо отличалась у детей в возрасте от 1 месяца до 11 месяцев в сравнении с детьми 12–17 лет ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 3.7).

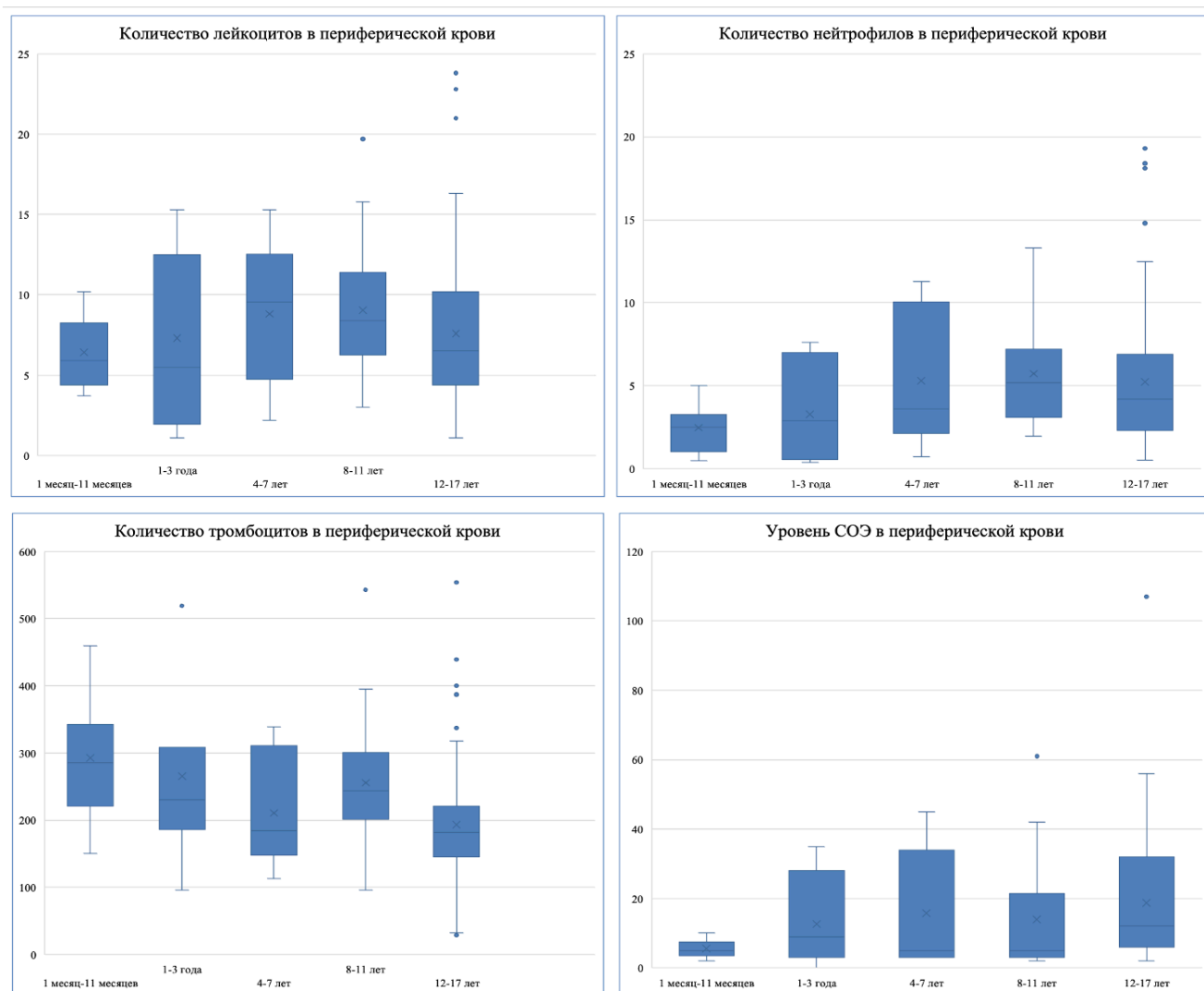


Рисунок 3.7 – Гематологические показатели на момент поступления у детей с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, в разных возрастных группах

Указанные различия свидетельствуют о том, что пациенты с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, могут быть разделены по лабораторным маркерам, что можно использовать в диагностическом процессе.

Повышение уровня ферритина было отмечено более чем у половины обследованных детей – у 47 пациентов (53%), при этом более 2-х норм повышения отмечалось у 27 пациентов (30%). Повышение уровня фибриногена было отмечено у 31 ребенка (31%), D-димера – у 81 обследуемых (90%). 81% составили пациенты, у которых наблюдалось повышение D-димера в 5–10 норм. Исследование ПКТ проводилось среди 37 пациентов с COVID-19 и поражением легких, из них у 30 пациентов (81%) отмечено его повышение более 0,5 нг/мл (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Лабораторные показатели у пациентов при поступлении

Показатель	Значение показателя
Уровень ферритина, Ме [Q1-Q3]	334 [105,2–769]
Повышение ферритина, число пациентов, абс. (%)	47 (89) (53%)
Уровень D-димера, Ме [Q1-Q3]	725,5 [242,25–1628,025]
Повышение D-димера, число пациентов, абс. (%)	81 (89) (90%)
Уровень ПКТ, нг/мл, Ме [Q1-Q3]	0,54 [0,29–0,88]
Повышение ПКТ, число пациентов, абс. (%)	30 (37) (81%)
Уровень фибриногена, Ме [Q1-Q3]	3,37 [2,63–4,2]
Повышение фибриногена, число пациентов, абс. (%)	31 (100) (31%)

Согласно возрасту исследуемых пациентов, проведен анализ биохимических изменений крови и изменений гемостаза крови на момент поступления в стационар. Значение уровня СРБ, фибриногена, ферритина колебались в широких пределах. Медиана содержания СРБ статистически значимо различалась в двух возрастных группах: детей в возрасте от 1 месяца до 11 месяцев с детьми в возрасте 4–7 лет ( $p < 0,05$ ). Статистически значимых различий медианы содержания фибриногена, ПКТ в наблюдаемых группах не обнаружено. Медиана содержания ферритина статистически значимо выше наблюдалась в возрастных группах 8–17 лет ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 3.8). Медиана содержания D-димера была статистически значимо выше в группе детей грудного возраста в сравнении с детьми 4–11 лет ( $p < 0,05$ ); медиана содержания D-димера была статистически значимо выше в группе детей 12–17 лет в сравнении с детьми 4–11 лет ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 3.9).

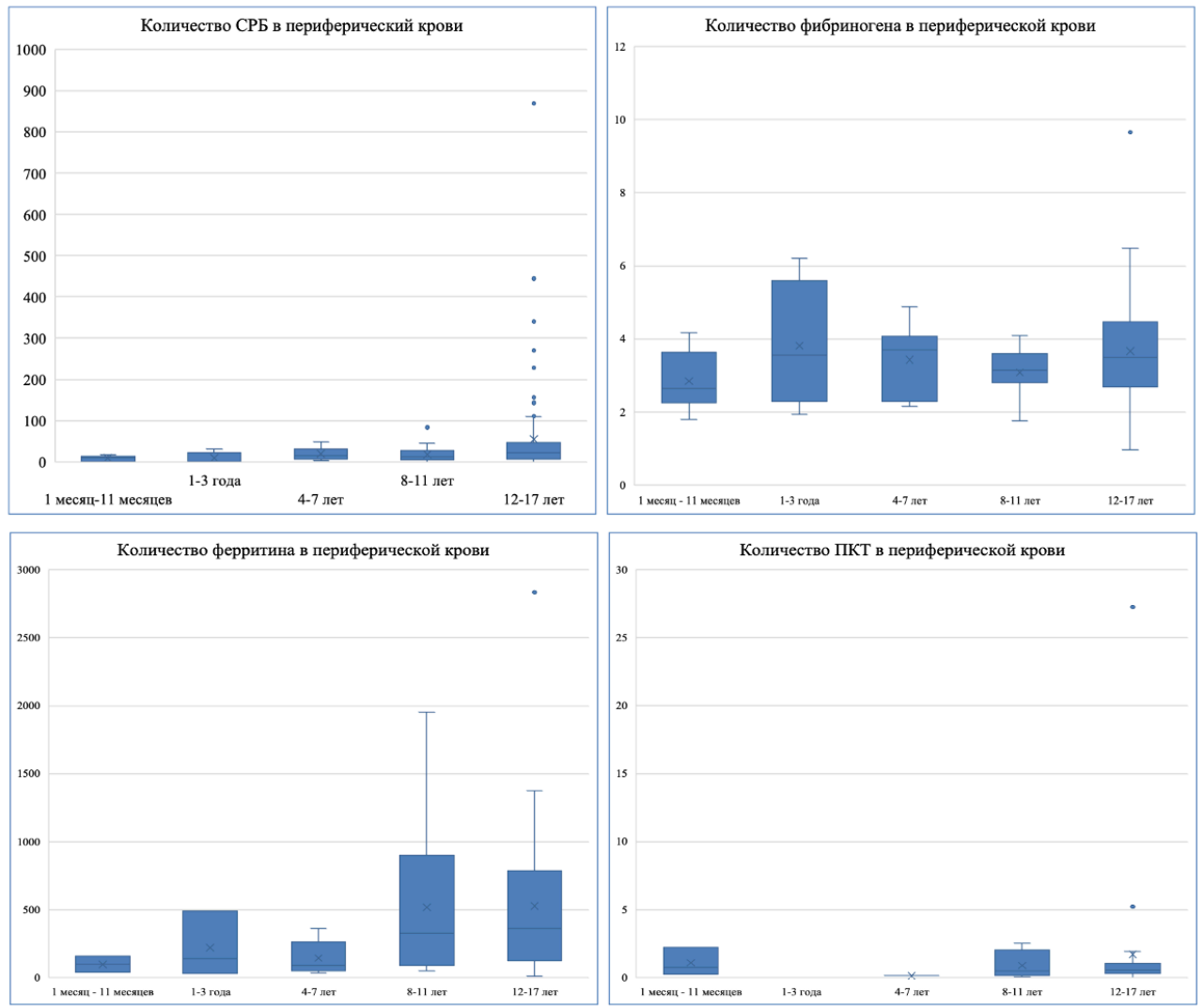


Рисунок 3.8 – Биохимические показатели на момент поступления у детей с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, в разных возрастных группах

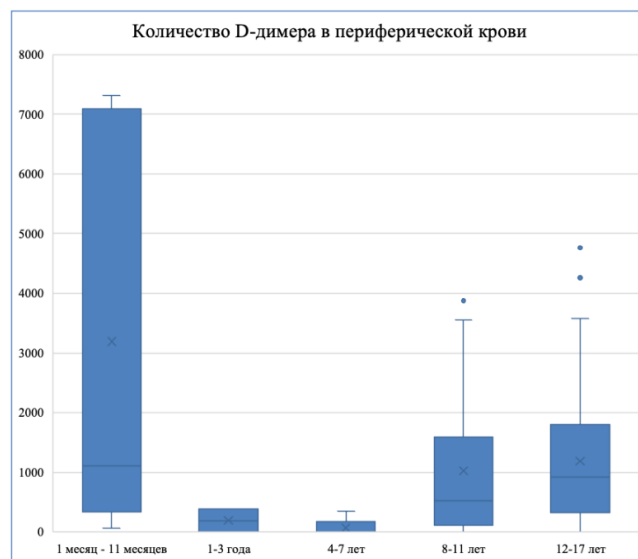


Рисунок 3.9 – Значение D-димера на момент поступления у детей с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, в разных возрастных группах

Полученные различия свидетельствуют о том, что пациенты с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, могут быть разделены по лабораторным маркерам в зависимости от объема поражения легких, что можно использовать в диагностическом процессе.

### **3.3.2. Характеристика лабораторных изменений у пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от геноварианта SARS-CoV-2**

Результаты проведенной лабораторной диагностики на момент поступления показали, что в период циркуляции геноварианта Delta статистически значимо отмечался нейтрофильным лейкоцитоз, повышение СОЭ, СРБ, ПКТ и ферритина (Таблица 3.9).

Максимальные диаметральные изменения отмечались в период наибольшей циркуляции геноварианта Alpha и геноварианта Delta, ввиду чего проведен сравнительный анализ лабораторных изменений на момент поступления указанных геновариантов.

Значение уровня лейкоцитов, тромбоцитов и СОЭ колебались в широких пределах. Медиана содержания лейкоцитов, нейтрофилов и СОЭ была статистически значимо выше у детей, наблюдаемых в период с середины июня 2021 по начало января 2022 года, что соответствовало наибольшей циркуляции геноварианта Delta ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 3.10).

Значение уровня СРБ, фибриногена, ферритина колебались в широких пределах. Медиана содержания СРБ статистически значимо не различалась. Медиана содержания ПКТ, ферритина и фибриногена была статистически значимо выше у детей, наблюдаемых в период с середины июня 2021 по начало января 2022 года, что соответствовало наибольшей циркуляции геноварианта Delta ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 3.11).

Таблица 3.9 – Лабораторная характеристика пациентов с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, на момент поступления в зависимости от периода госпитализации и преобладающего геноварианта SARS-CoV-2, n=149

Показатель	Число, абс. %				Уровень р Попарное сравнение
	Январь 2020 года – первая половина декабря 2020 года, n=48	Вторая половина декабря 2020 года – начало июня 2021 года, n=28	Середина июня 2021 года – начало января 2022 года, n=31	Середина января 2022 года, n=4	
	Beta**	Alpha**	Delta**	Omicron**	
Нейтрофильный лейкоцитоз	2 (10%)	5 (25%)	13 (65%)	-	p 1-2=0,4 p 1-3= 0,1 p 2-3=0,05*
Тромбоцитопения	9 (25%)	8 (22%)	14 (39%)	5 (14%)	p=0,4
Повышение СОЭ	6 (20%)	2 (7%)	16 (55%)	5 (18%)	p 1-2 <0,05* p 1-3= 0,04* p 1-4=0,1 p 2-3 <0,05* p 2-4=0,3 p 3-4=0,08
Повышение СРБ	23 (21%)	28 (26%)	53 (49%)	4 (4%)	p 1-2=0,09 p 1-3= 0,05* p 1-4=0,3 p 2-3=0,4 p 2-4=0,4 p 3-4=0,3
Повышение ферритина	10 (21%)	12 (26%)	21 (45%)	4 (8%)	p 1-2 <0,05* p 1-3 <0,05* p 1-4=0,2 p 2-3=0,4 p 2-4=0,4 p 3-4=0,1

Продолжение Таблицы 3.9

Показатель	Число, абс. %				Уровень р Попарное сравнение
	Январь 2020 года – первая половина декабря 2020 года, n=48	Вторая половина декабря 2020 года – начало июня 2021 года, n=28	Середина июня 2021 года – начало января 2022 года, n=31	Середина января 2022 года, n=4	
	Beta**	Alpha**	Delta**	Omicron**	
Повышение D-димера	7 (9%)	20 (25%)	48 (59%)	6 (7%)	p 1-2=0,3 p 1-3=0,06 p 1-4=0,03* p 2-3=0,1 p 2-4 <0,05* p 3-4 <0,05*
Повышение ПКТ	1 (4%)	4 (13%)	25 (83%)	-	p 1-2=0,08 p 1-3 <0,05* p 2-3 <0,05*
Повышение фибриногена	4 (13%)	6 (19%)	18 (58%)	3 (10%)	p 1-2=0,1 p 1-3=0,3 p 1-4=0,03* p 2-3=0,2 p 2-4 <0,05* p 3-4=0,04*
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05); ** – преобладающий геновариант SARS-CoV-2 в указанный период					

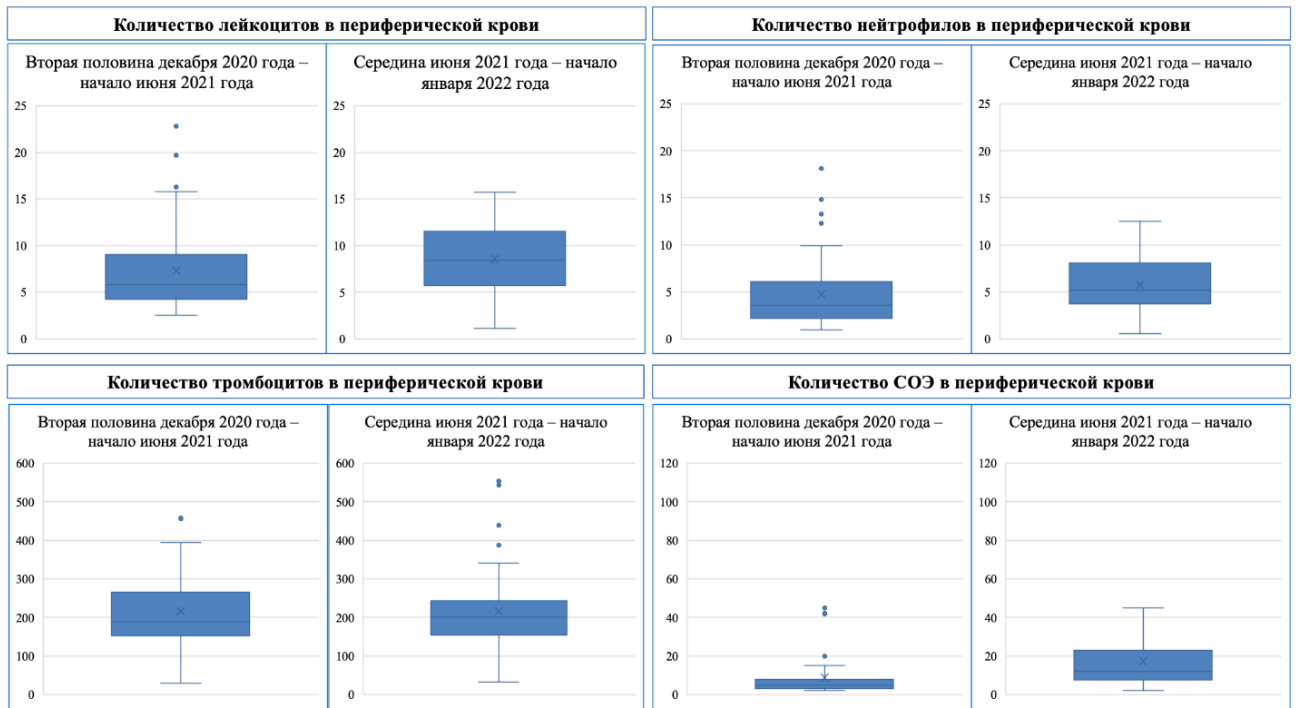


Рисунок 3.10 – Гематологические показатели на момент поступления у детей с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, в зависимости от периода госпитализации и преобладающего геноварианта SARS-CoV-2

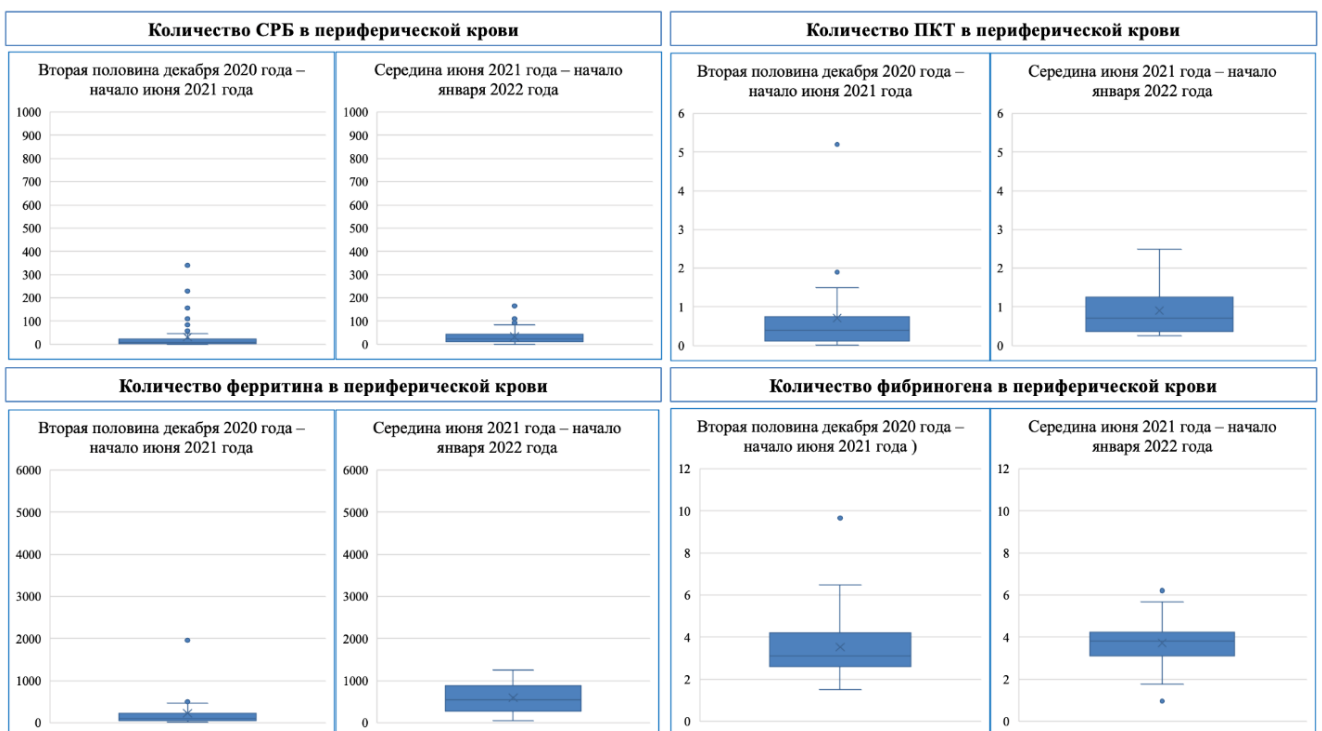


Рисунок 3.11 – Биохимические показатели на момент поступления у детей с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, в зависимости от периода госпитализации и преобладающего геноварианта SARS-CoV-2

Медиана содержания D-димера была статистически значимо выше у детей, наблюдаемых в период с середины июня 2021 по начало января 2022 года, что соответствовало наибольшей циркуляции геноварианта Delta ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 3.12).

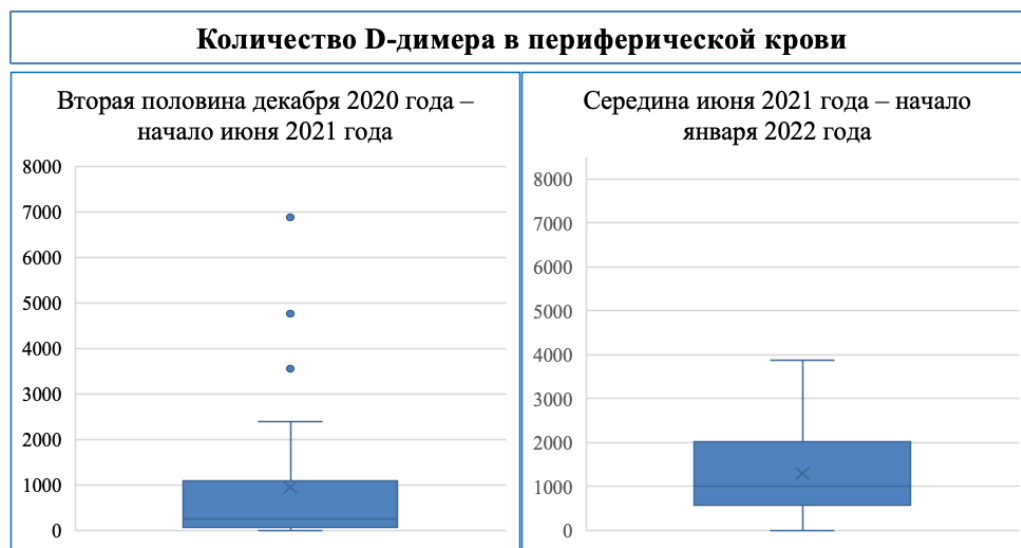


Рисунок 3.12 – Значение D-димера на момент поступления у детей с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, в зависимости от периода госпитализации и преобладающего геноварианта SARS-CoV-2

Проанализировав данные проведенной лабораторной диагностики у пациентов с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, на момент поступления в стационар в зависимости от периода госпитализации 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, встречалось в период с середины июня 2021 по начало января 2022 года, что соответствовало наибольшей циркуляции геноварианта Delta. Таким образом установлено, что в период наибольшей циркуляции геноварианта Delta, отмечались наиболее выраженные лабораторные отклонения от референсных значений.

### 3.4. Сравнительная характеристика инструментальных изменений у пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией

#### 3.4.1. Характеристика инструментальных изменений у пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией

Полученные нами данные свидетельствуют, что объем поражения легких КТ-1–КТ-2 встречался во всех возрастных группах, в то время как объем поражения легких КТ-3 – у детей в возрасте 4–17 лет и у детей грудного возраста. Объем поражения легких КТ-4 преобладал у детей 8–17 лет (Рисунок 3.13).

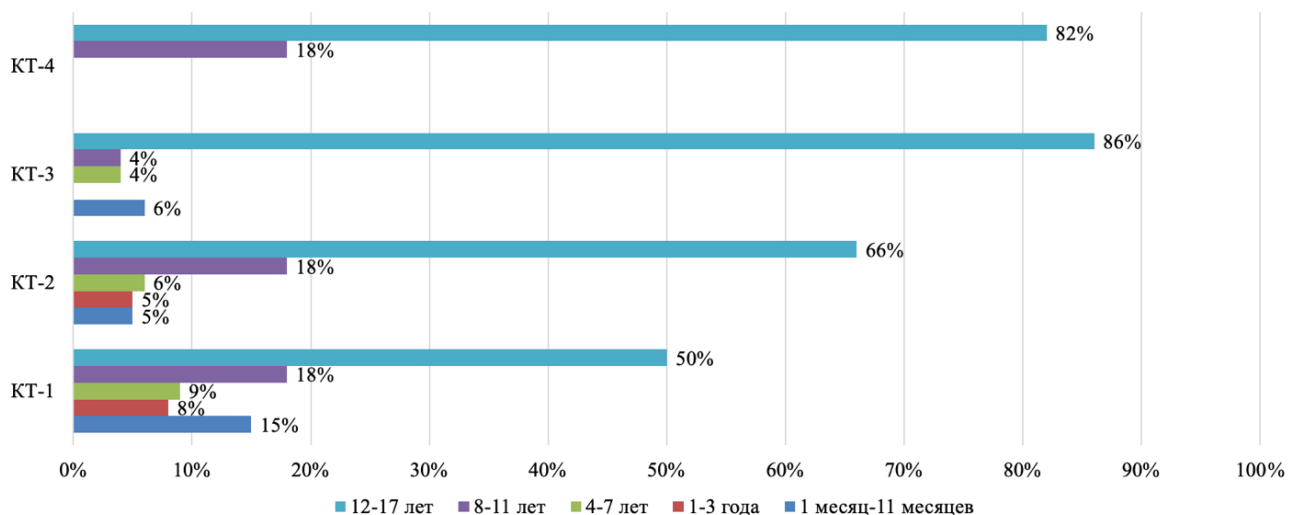


Рисунок 3.13 – Объем поражения легких у пациентов с поражением легких, ассоциированным с COVID-19 в зависимости от возраста

Всем 149 наблюдаемым пациентам проводилась лучевая диагностика, при этом рентгенография органов грудной клетки была проведена 11 пациентам (7,4%), КТ органов грудной клетки была проведена 138 пациентам (92,6%). Для вирусного поражения легких чаще характерно двустороннее поражение легких. Среди наших пациентов одностороннее поражение легких наблюдалось лишь в 3,3%, в то время как двустороннее поражение легких встречалось у 96,7%.

Наиболее встречающимися рентгенологическими изменениями у наблюдаемых пациентов являлись диффузное альвеолярное повреждение легких (82%) (Рисунок 3.14), реже встречались ателектаз (9%) и двусторонние периферические (субплевральные) уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» (9%).

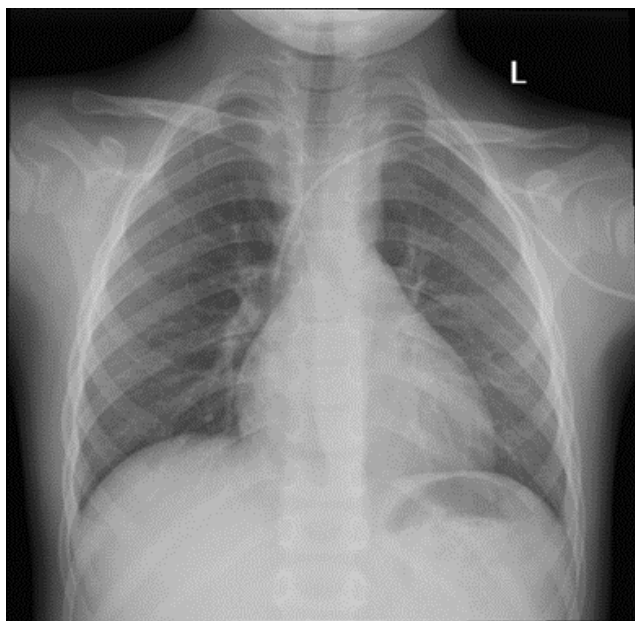


Рисунок 3.14 – Рентгенограмма органов грудной клетки у пациента с поражением легких, ассоциированным с COVID-19: панлобарные многочисленные уплотнения легочной ткани

Структура изменений при проведении рентгенографии грудной клетки при вирусных поражениях легких, ассоциированных с COVID-19, представлена в Таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Структура изменений при проведении рентгенографии органов грудной клетки (n=11)

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

В среднем, наблюдаемые пациенты госпитализировались в стационар на 6 день с момента заболевания. При этом у всех пациентов при проведении КТ

органов грудной клетки встречались многочисленные двусторонние периферические (субплевральные) уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» (100%) (Рисунок 3.15А), легочные уплотнения по типу «матового стекла» в сочетании с консолидацией (38,4%) (Рисунок 3.15Б), в сочетании с симптомом «булыжной мостовой» (5%), в сочетании с симптомом «обратного ореола» (Рисунок 3.15В) (2,2%).

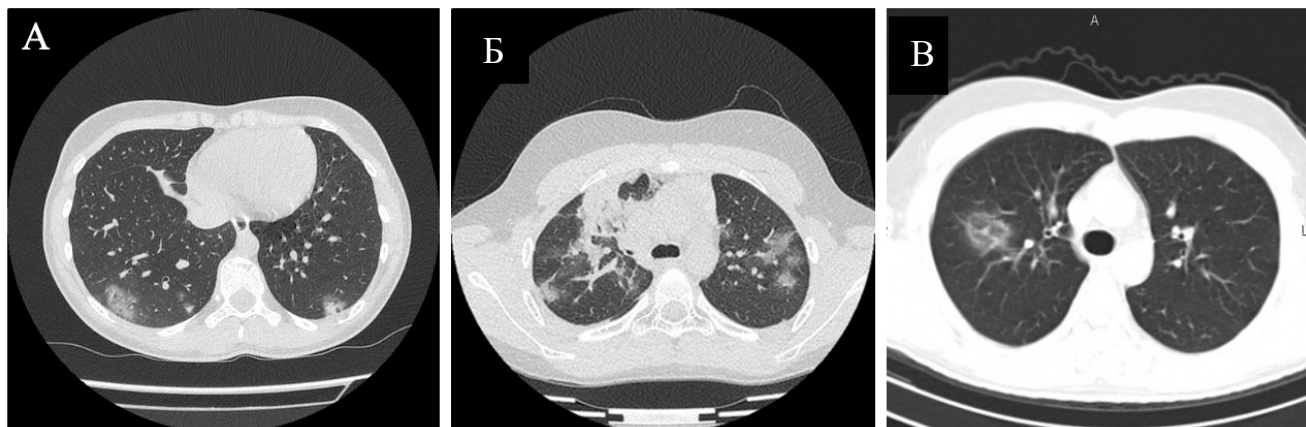


Рисунок 3.15 – КТ-паттерны поражения легких, ассоциированного с COVID-19

Структура изменений при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки представлена в Таблице 3.11.

Таблица 3.11 – Структура изменений при проведении КТ органов грудной клетки (n=138)

<b>Выявленные изменения</b>	<b>Число пациентов, абс (%)</b>
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 «булыжной 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 в таком случае. 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.

#### **3.4.2. Сравнительная характеристика инструментальных изменений у пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от геноварианта SARS-CoV-2**

В период с середины июня 2021 по начало января 2022 года, что соответствовало наибольшей циркуляции геноварианта Delta, наблюдалось наибольшее количество пациентов с объемом поражения легких КТ-3 – КТ-4, что являлось достоверно значимым ( $p < 0,05$ ) (Таблица 3.12).

Таким образом, в период с середины июня 2021 по начало января 2022 года, что соответствовало наибольшей циркуляции геноварианта Delta, отмечалось наибольшее количество детей с объемом поражения легких КТ-3 – КТ-4.

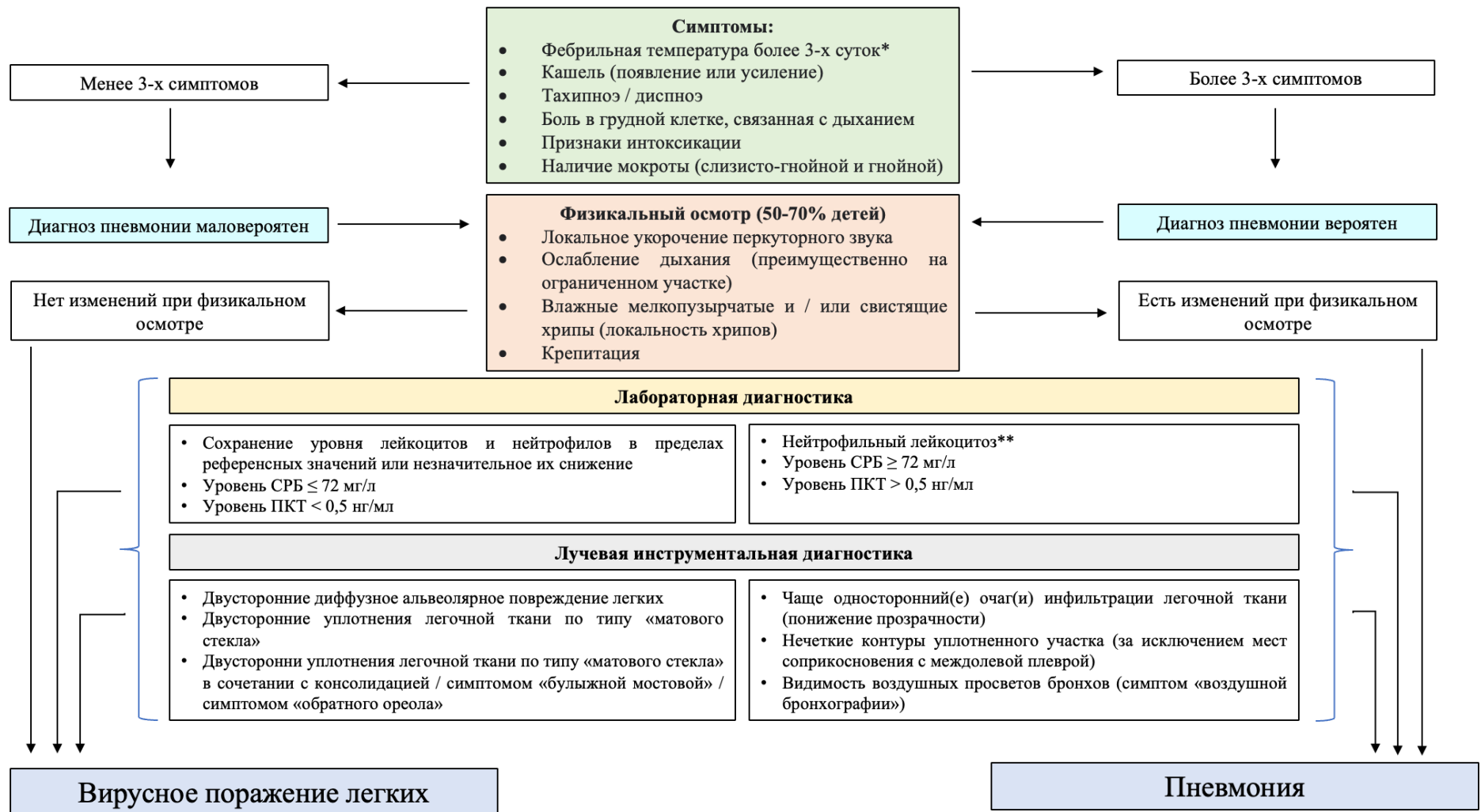
Исходя из полученных результатов, нами был разработан алгоритм дифференциальной диагностики вирусного и бактериального поражения легких (Рисунок 3.16).

Таблица 3.12 – Объем поражения легких у пациентов с COVID-19, от периода госпитализации и преобладающего геноварианта SARS-CoV-2

Объем поражения легких, %	Число, абс. %				Уровень p
	Январь 2020 года – первая половина декабря 2020 года, n=48	Вторая половина декабря 2020 года – начало июня 2021 года, n=28	Середина июня 2021 года – начало января 2022 года, n=31	Середина января 2022 года, n=4	
	Beta**	Alpha**	Delta**	Omicron**	
<25 (КТ-1)	23 (35%)	30 (45%)	11 (17%)	2 (3%)	<0,05*
25–50 (КТ-2)	13 (30%)	9 (21%)	22 (50%)	0 (0%)	<0,05*
50–75 (КТ-3)	2 (7%)	6 (21%)	18 (64%)	2 (7%)	<0,05*
>75 (КТ-4)	0 (0%)	3 (27%)	8 (73%)	0 (0%)	<0,05*

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы (p<0,05);  
\*\* – преобладающий геновариант SARS-CoV-2 в указанный период

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» будут характерны для вирусного поражения легких, в то время как нейтрофильный лейкоцитоз, повышение ПКТ > 0,5 нг/мл, одностороннее поражение легких, симптом «воздушной бронхограммы», будут наиболее характерны при бактериальном поражении легких.



\*Отсутствие повышения температура тела у ребенка старше 6 месяцев исключает бактериальную пневмонию.

\* У детей первых месяцев жизни при внутрибольничных пневмониях, вызванных *S. trachomatis*, температура тела незначительно повышена или нормальная.

\*\* См. Таблица 2.2. Лабораторные гематологические маркеры бактериальной инфекции у детей в зависимости от возраста

Рисунок 3.16 – Алгоритм дифференциальной диагностики вирусного и бактериального поражения легких

### **Клиническое наблюдение № 1.**

Девочка С., 10 лет, поступила в стационар с жалобами на повышение температуры тела до максимално до 39,5°C, сухой кашель, слабость, одышку, появление пятнисто-папулезной сыпи. Из анамнеза известно, что 2 недели назад у ребенка появились жалобы на головные боли, головокружения, боли в животе с тенденцией к нарастанию и интенсивности появления диспепсических расстройств, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, затем отмечено ухудшение состояния в виде повышения температуры тела до фебрильных цифр, появлении одышки и кашля. Ребенок госпитализирован в стационар.

При поступлении в стационар состояние ребенка расценено как тяжелое за счет лихорадки, одышки и ДН 1–2 степени. Температура тела 39,2°C. Appetit был снижен. Кожные покровы бледные, сухие, чистые от инфекционной и аллергической сыпи. Лимфатические узлы: подчелюстные, переднешейные до 0,5 см, заднешейные до 1,0 см, мягкоэластической консистенции, не спаянные с кожей и между собой, безболезненные при пальпации. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумы не выслушивались. Частота пульса 115 ударов в минуту. При аускультации в легких выслушивалась крепитация в нижних отделах обоих легких. Частота дыхательных движений 30 в минуту, SpO<sub>2</sub> 89–90% без дополнительной дотации кислорода. При дотации кислорода через лицевую маску со скоростью 3 литра в минуту – SpO<sub>2</sub> 97%. Живот мягкий, доступный глубокой пальпации во всех отделах, безболезненный. Печень выступала от края реберной дуги на 1 см. Физиологические оправления в норме, моча светлая. Проведено ПЦР-исследование мазка на РНК SARS-CoV-2 со слизистых оболочек верхних дыхательных путей, по результатам которого получен положительный результат. В общем анализе крови выявлено ускорение СОЭ до 45 мм/час, повышения уровня лейкоцитов и нейтрофилов выявлено не было; при биохимическом исследовании крови отмечалась воспалительная активность за счет повышения СРБ до 71 мг/л, фибриногена до 9,1 г/л, ферритина до 1329 нг/мл, было выявлено повышение

трансаминаз (АЛТ до 115 Ед/л, АЛТ до 88 Ед/л); по результатам исследования гемостаза крови повышение D-димера до 1298 нг/мл; уровень ПКТ – 0,18 нг/мл.

При проведении КТ органов грудной клетки при поступлении: с обеих сторон по всем легочным полям определяются множественные полилобарные, местами сливные очаги «бульжной мостовой», очаги консолидации, наиболее выраженные в нижней доле левого легкого (Рисунок 3.17).

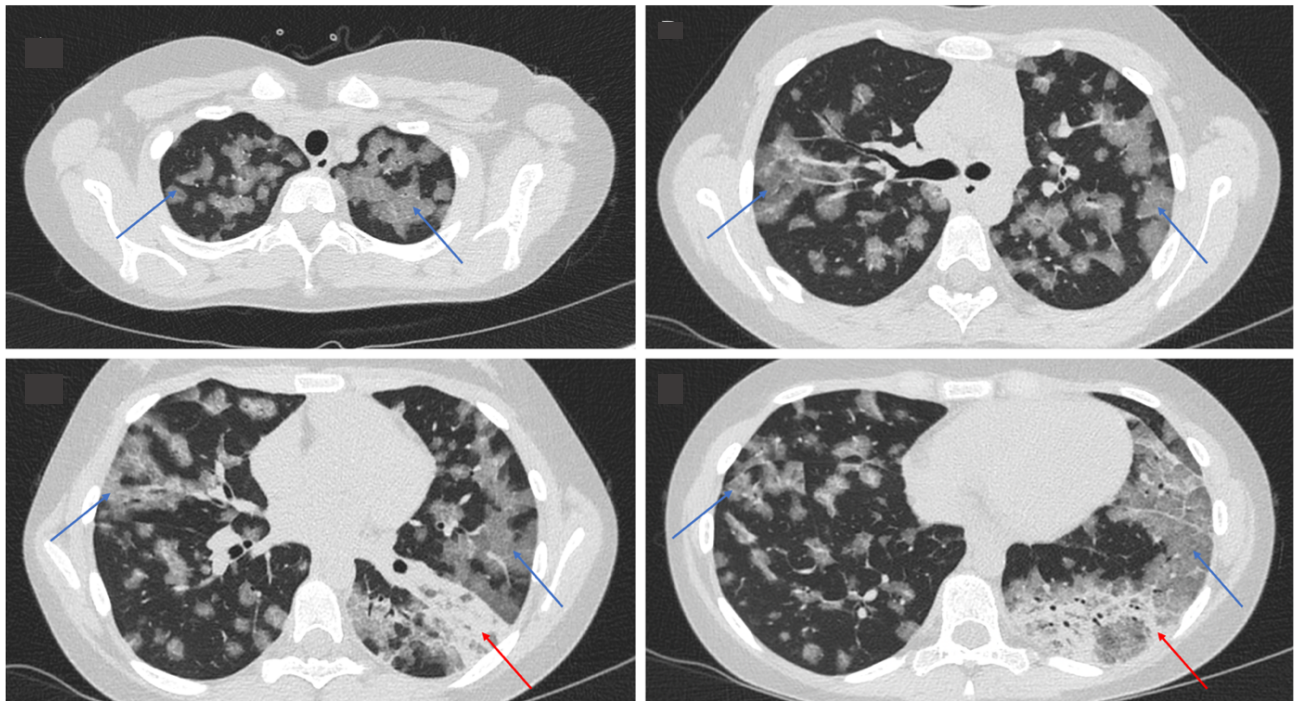


Рисунок 3.17 – КТ органов грудной клетки на момент поступления. Синими стрелками обозначена участки «бульжной мостовой», красными стрелками обозначены участки консолидации нижней доли левого легкого

На основании данных анамнеза, физикального осмотра, полученных результатов лабораторной и инструментальной диагностики, ребенку выставлен диагноз: новая коронавирусная инфекция COVID-19. Двустороннее вирусное поражение легких. ДН 1–2 степени. Начата глюкокортикостероидная терапия преднизолон 30 мг, далее дексаметазон 16 мг/сутки с последующей заменой на метилпреднизолон 24 мг/сутки, иммуноглобулин для внутривенного введения (в течение 4-х дней). За время госпитализации состояние ребенка с отрицательной динамикой в виде нарастания лихорадки, десатурации до 89%, появления на коже

лица и верхних конечностях необильной зудящей пятнисто-папулезной сыпи. По результатам контрольной лабораторной диагностики нарастание лейкоцитов до  $20,2 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов до  $18,5 \times 10^9/\text{л}$ , СРБ до 234 мг/л, ПКТ до 0,8 нг/мл. По полученным результатам проводимая терапия скорректирована: начата антибактериальная терапия, остальная терапия продолжена. В динамике на фоне проводимой терапии состояние ребенка улучшилось: лихорадка купирована, ДН купирована (без дополнительной дотации кислорода  $\text{SpO}_2$  составляла 96–97 %). Сохранялись жалобы на смешанную одышку, усиливающуюся при физической нагрузке. В контрольных анализах крови СРБ со снижением до 23,0 мг/л, ферритина до 226 нг/мл. В общем анализе крови уровень лейкоцитов составлял  $10,2 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов –  $5,1 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ – 31 мм/час. При исследовании уровня D-димера – 422 нг/мл. Ребенок был выписан из стационара на 14 день с момента госпитализации с рекомендациями о продолжении глюкокортикостероидной терапии с последующим снижением.

Спустя 3 месяца ребенок поступил в стационар с жалобами на непродуктивный кашель. При поступлении в легких выслушивались необильные сухие свистящие и крепитирующие хрипы.  $\text{SpO}_2$  без дополнительной дотации кислорода составляла 98%, одышки не отмечалось. В лабораторных анализах воспалительной активности не выявлено. По данным спирометрии с бронхолитиком: исходно – ОФВ1 – 95%, ФЖЕЛ – 88%, ОФВ1/ФЖЕЛ – 97%; после пробы с бронхолитиком – ОФВ1 – 96%, ФЖЕЛ – 88%, ОФВ1/ФЖЕЛ – 98%. В динамике проведена КТ органов грудной клетки: в обоих легких определяются участки уплотнения легочного интерстиция по типу «матового стекла». В нижних отделах слева определяются участки фиброза с тракционно расширенными бронхами на этом фоне (Рисунок 3.18).

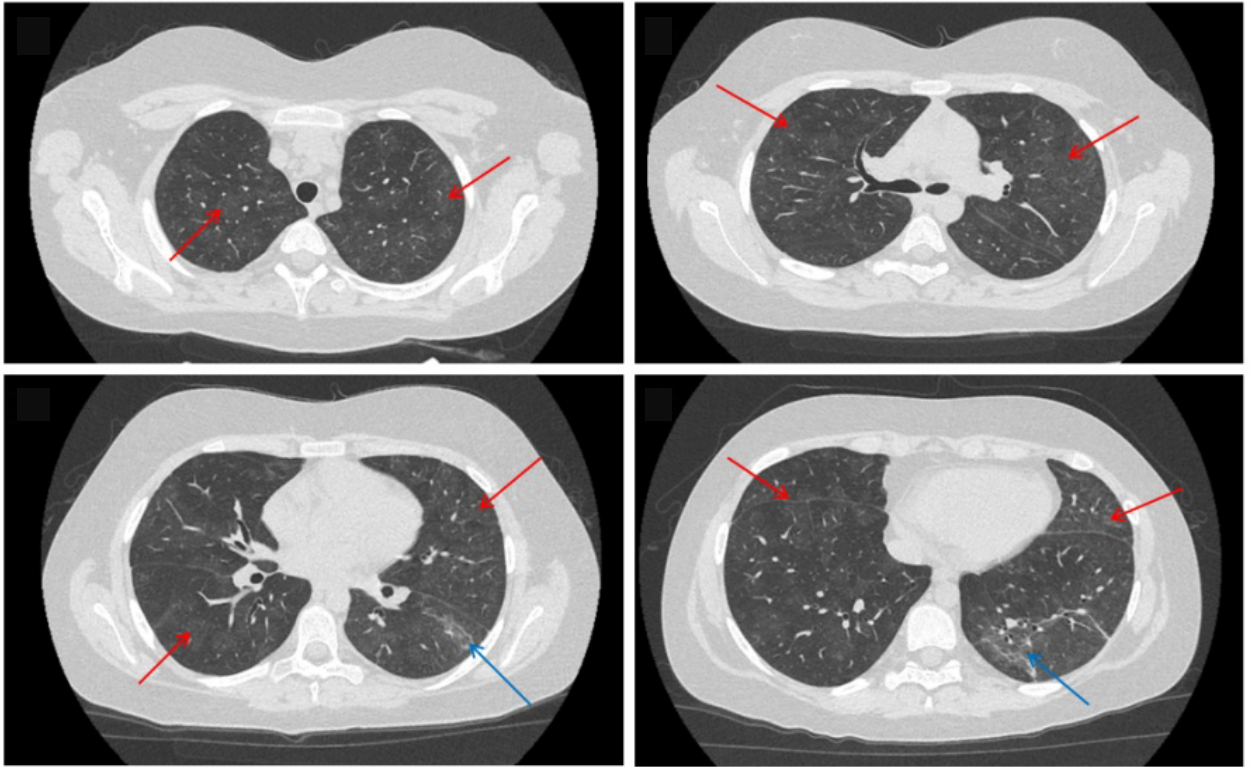


Рисунок 3.18 – КТ органов грудной клетки от февраля 2023 года. Синими стрелками обозначена участки «бульжной мостовой», красными стрелками обозначены участки консолидации нижней доли левого легкого

Ввиду положительной клинической и инструментальной динамики курс пероральных глюкокортикостероидов был завершен, ребенок выписан домой на глюкокортикостероидной ингаляционной терапии будесонидом 1000 мкг/сутки.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует тяжелое течение COVID-19 с поражением легких. Учитывая отсутствие нейтрофильного лейкоцитоза, повышение ПКТ, двустороннее поражение легких на момент поступления в стационар у ребенка имело место вирусное поражение легких. При использовании нашего алгоритма возможно избежать назначение антибактериальной терапии пациентам с вирусным поражением легких, не имеющим лабораторных маркеров, характерных для бактериального воспаления.

### 3.5. Клинико-морфологические сопоставления при летальных исходах

В течение всего периода наблюдения было зарегистрировано три летальных исхода 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 коморбидную патологию, медиана дня летального исхода составила – 14 дней (Таблица 3.13).

Таблица 3.13 – Характеристика пациентов с летальным исходом

Пациент	Пол	Возраст	Степень поражения легких	День установления диагноза	Хронические заболевания	Моноклональные ВНА Препарат/день проведения от начала заболевания	Летальный исход (день болезни)
К.	Ж	16 лет	КТ-4	10	Ожирение	Тоцилизумаб 11 день	21
Н.	М	14 лет	КТ-2	3	Ожирение	Тоцилизумаб 4 день	14
З.	Ж	17 лет	КТ-4	1	Системная красная волчанка, сахарные диабет, аутоиммунный тиреоидит	Не проводилась	6

Результаты аутопсии показали, что все пациенты погибли от острой полиорганной недостаточности, ОРДС. При изучении морфологической картины легких в микропрепаратах у всех пациентов выявленные изменения соответствовали экссудативной фазе заболевания. Ниже представлено описание летального случая у ребенка с поражением легких, ассоциированным с COVID-19.

#### Клиническое наблюдение № 2.

Мальчик, 14 лет с коморбидной патологией (Экзогенно-конституциональное ожирение 3 степени) поступил в стационар на 3 день от начала заболевания с жалобами на повышение температуры тела до фебрильных цифр, кашель, слабость. По результатам проведенной ПЦР-диагностики (мазок из носо- и ротоглотки –

выявлен SARS-CoV-2). На момент поступления состояние ребенка тяжелое, обусловленное интоксикационным синдромом и ДН, ребенок находился на дополнительной дотации кислорода через лицевую маску со скоростью 5 л/минуту. По данным лабораторного обследования на момент поступления в общем анализе крови выявлена лейкопения до  $2,3 \times 10^9/\text{л}$ , нейтропения до  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитопения до  $110 \times 10^9/\text{л}$ ; при биохимическом исследовании крови отмечалось незначительное повышение СРБ до 21,0 мг/л, повышение ПКТ до 0,67 нг/мл, ферритина 1200 нг/мл. При исследовании коагулограммы повышение D-димера до 6027,6 нг/мл. По результатам проведенной КТ органов грудной клетки выявлены двусторонние периферические (субплевральные) уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» с консолидацией объемом 50%. Начата комплексная терапия: противовирусная, антибактериальная, антикоагулянтная, глюкокортикостероидная парентеральная. В динамике к 4-му дню отмечено нарастание ДН до 3 степени, ребенок интубирован. По данным проведенной лабораторной диагностики отмечено нарастание D-димера до 8056,2 нг/мл, ПКТ до 1,4 нг/мл, СРБ до 99,2 мг/л. Ребенок переведен в ОРИТ. Учитывая отрицательную лабораторную и клиническую динамику, инициирована терапия моноклональными вируснейтрализующими антителами. На 11 сутки на фоне относительно стабильного состояния возникло резкое ухудшения: отсутствие дыхания и сердечной деятельности. По результатам контрольной лабораторной диагностики нарастание ПКТ до 5,6 нг/мл, D-димера до 9044,1 нг/мл, СРБ до 223,7 мг/л. Реанимационные мероприятия – без эффекта. Смерть пациента констатирована на 14 день болезни, спустя 11 дней стационарного лечения.

Результаты морфологической диагностики легких выявили следующие изменения: гиалиновые мембраны в просвете альвеол (Рисунок 3.19), десквамированный альвеолярный эпителий в просвете альвеол (Рисунок 3.20), острое полнокровие сосудов микроциркулярного русла (Рисунок 3.21), внутриальвеолярные кровоизлияния (альвеоло-геморрагический синдром) (Рисунок 3.22). Все выявленные морфологические изменения соответствовали экссудативной фазе заболевания.

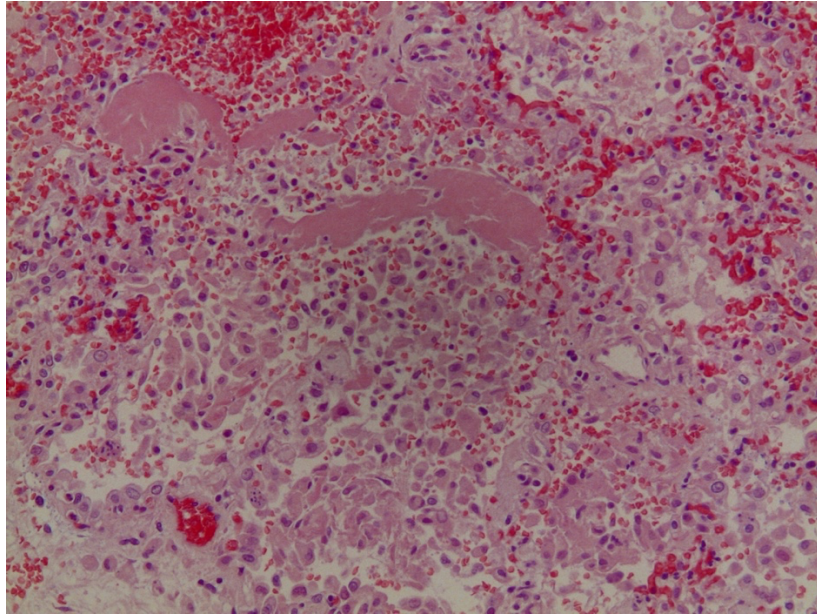


Рисунок 3.19 – Диффузное альвеолярное поражение, экссудативная фаза. Множественные гиалиновые мембраны в просвете альвеол. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x 200.

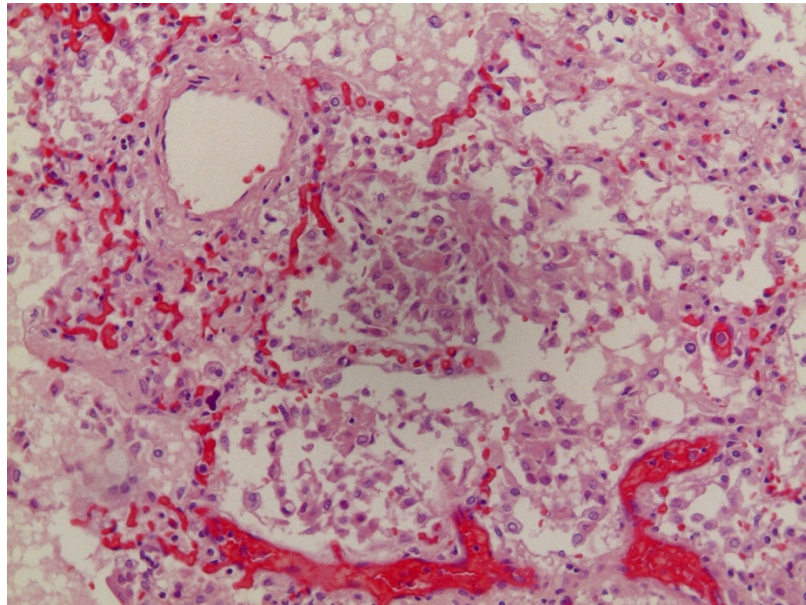


Рисунок 3.20 – Диффузное альвеолярное поражение, экссудативная фаза. Десквамированный альвеолярный эпителий в просвете альвеол. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x 200

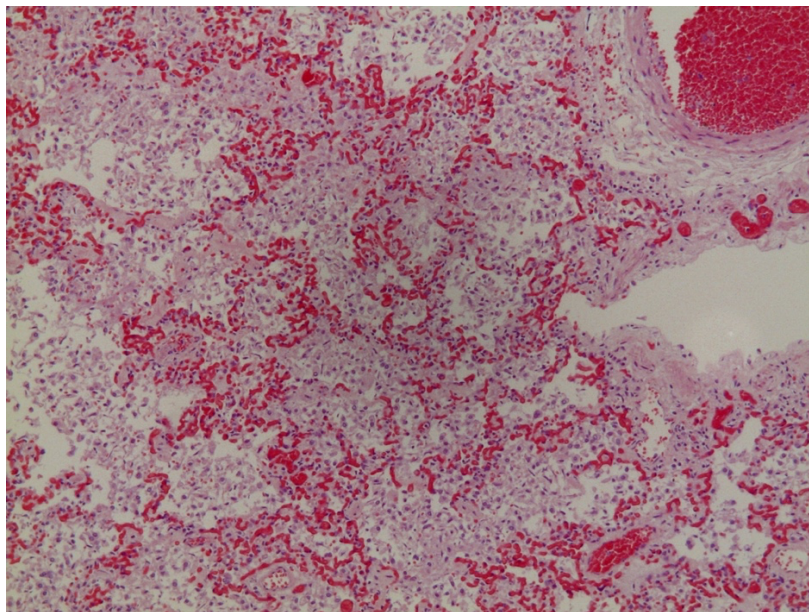


Рисунок 3.21 – Диффузное альвеолярное поражение, экссудативная фаза. Острое полнокровие сосудов микроциркулярного русла. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x 100

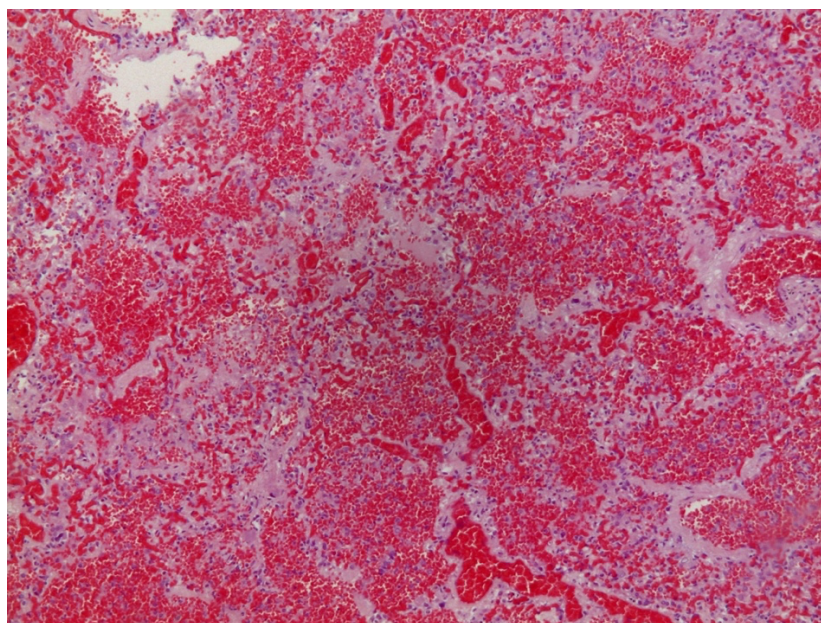


Рисунок 3.22 – Диффузное альвеолярное поражение, экссудативная фаза. Внутриальвеолярные кровоизлияния (альвеоло-геморрагический синдром). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x 100

Таким образом, смерть мальчика 14 лет наступила вследствие развития полиорганной сердечной недостаточности и ОРДС. Фактором летального исхода являлось наличие у пациента коморбидной патологии.

### 3.6. Сравнительная демографическая, клиническая, лабораторная и инструментальная характеристика пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от объема поражения легких

#### 3.6.1. Демографическая характеристика пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от объема поражения легких

Как представлено в Таблице 3.14, средний возраст 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 поражением легких преимущественно у детей старше 14 лет.

Таблица 3.14 – Характеристика пациентов с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, по возрасту в зависимости от объема поражения легких

Группа	Средний возраст на момент поступления, лет	Уровень р Попарное сравнение	95% ДИ
2А, n=66	11,5	р 1-2=0,036* р 1-3<0,001* р 1-4=0,016* р 2-3=0,019* р 2-4=0,21 р 3-4=0,75	8,3–11,3
2В, n=44	14		10,5–14,2
2С, n=28	16		10,5–14,1
2D, n=11	15		10,4–14,3
Примечание: 2А (КТ-1), 2В (КТ-2), 2С (КТ-3), 2D (КТ-4); * – различия показателей статистически значимы (р<0,05)			

Статистически значимых различий по гендерному признаку среди пациентов с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, в зависимости от объема поражения легких не наблюдалось. Практически во всех группах преимущественно преобладали пациенты мужского пола (Таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Сравнительная характеристика пациентов с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, по полу в зависимости от объема поражения легких, число больных, абс. (%)

Пол	2А, n=66	2В, n=44	2С, n=28	2D, n=11	Уровень р
Мужской	31 (47%)	30 (68%)	19 (68%)	7 (64%)	0,092
Женский	35 (53%)	14 (32%)	9 (32%)	4 (36%)	
Соотношение мальчики: девочки	1:1	2:1	2:1	2:1	
Примечание: 2А (КТ-1), 2В (КТ-2), 2С (КТ-3), 2D (КТ-4)					

Таким образом, дети старше 14 лет имеют риск тяжелого течения COVID-19 с большим объемом поражения легких (КТ-2, КТ-3, КТ-4); мальчики чаще переносят новую коронавирусную инфекцию с поражением легких.

### **3.6.2. Клиническая характеристика пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от объема поражения легких**

Как представлено в Таблице 3.16, на момент госпитализации фебрильная температура статистически значимо чаще наблюдалась у пациентов с объемом поражения легких КТ-3; ДН 0 степени статистически значимо чаще встречалась у пациентов с объемом поражения КТ-1 – КТ-2; ДН 1 степени статистически значимо чаще встречалась у пациентов с объемом поражения легких КТ-1, КТ-2, КТ-3; ДН 2 степени статистически значимо чаще встречалась у пациентов с объемом поражения легких КТ-3; ДН 3 степени статистически значимо чаще встречалась у пациентов с объемом поражения легких КТ-4. Кашель и ринофарингит одинаково встречались во всех наблюдаемых группах, статистически значимых различий под данным клиническим проявлениям не наблюдалось.

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; у пациентов с КТ-3 статистически значимо чаще встречается фебрильная температура, ДН 1 степени, ДН 2 степени; у пациентов с КТ-4 статистически значимо чаще встречается ДН 3 степени.

Таблица 3.16 – Симптомы заболевания в зависимости от объема поражения легких при COVID-19, абс. (%), число пациентов

Показатель	Группы				Уровень р Попарное сравнение
	2А, n=66	2В, n=44	2С, n=28	2D, n=11	
Фебрильная температура	28 (42%)	28 (64%)	22 (79%)	9 (82%)	p 1-2=0,096 p 1-3<0,001* p 1-4=0,089 p 2-3=0,02* p 2-4=0,23 p 3-4=0,167
Кашель	60 (91%)	41 (93%)	28 (100%)	11 (100%)	p 1-4=0,298 p 2-3=0,158 p 2-4=0,373 p 3-4=1,0
ДН 0 степени	51 (77%)	24 (55%)	0 (0%)	0 (0%)	p 1-3<0,001*
ДН 1 степени	12 (18%)	14 (32%)	14 (50%)	0 (0%)	p 1-4<0,001*
ДН 2 степени	3 (5%)	5 (11%)	13 (46%)	8 (73%)	p 2-3<0,001*
ДН 3 степени	0 (0%)	1 (2%)	1 (4%)	3 (27%)	p 2-4<0,001*
Ринофарингит	55 (83%)	41 (93%)	26 (93%)	11 (100%)	p 1-4=0,144 p 2-3=0,958 p 2-4=0,373 p 3-4=0,363
Примечание: 2А (КТ-1), 2В (КТ-2), 2С (КТ-3), 2D (КТ-4); * – различия показателей статистически значимы (p<0,05)					

### 3.6.3. Характеристика лабораторных изменений у пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от объема поражения

В Таблице 3.17 представлены лабораторные показатели у пациентов с COVID-19 и поражением легких в зависимости от объема поражения легких на момент госпитализации. Достоверное различие при сравнении в четырех группах значение СРБ, которое при объеме поражения легких КТ-3 составило  $63,65 \pm 81,43$ ;  $35,95$ ;  $[14,35-61,30]$  г/л и при КТ-4 составило  $63,39 \pm 38,41$ ;  $71,53$ ;  $[28,55-96,78]$  г/л, а при КТ-1 было в 2,5 раза ниже –  $25,91 \pm 60,09$ ;  $7$ ;  $[1,31-19,41]$  г/л, при КТ-2 было в 1,5 раза ниже –  $41,21 \pm 129,73$ ;  $13,85$ ;  $[7,53-28,92]$  г/л (p=0,001); значение ферритина, которое при объеме поражения легких КТ-4 составило  $806,71 \pm 638,02$ ;  $772$ ;  $[345,0-1200,0]$  мкг/л, а при КТ-1 в 2,1 раза ниже –  $377,9 \pm 570,2$ ;  $121,3$ ;  $[53,81-431,05]$  мкг/л, при объеме поражения легких КТ-2 составило  $626,11 \pm 939,42$ ;  $354,3$ ;  $[204,07-$

713,25] мкг/л, а при КТ-1 в 1,7 раза ниже – 377,9±570,2; 121,3; [53,81–431,05] мкг/л ( $p=0,023$ ); значение D-димера, которое при объеме поражения легких КТ-3 составило 2081,97±1769,92; 1562; [813,25–2482,5] нг/мл, а при КТ-1 в 2,7 раза ниже – 758,05±1362,78; 256,5; [75,75–936,5] нг/мл, при объеме поражения легких КТ-4 составило 1923,51±1024,99; 2024; [1000,0–2356,0] нг/мл, что в 2,5 раза выше, чем при КТ-1 – 758,05±1362,78; 256,5; [75,75–936,5] нг/мл ( $p<0,001$ ).

Нейтрофильный лейкоцитоз наиболее чаще встречался у детей с объемом поражения легких КТ-4 (27%) и КТ-3 (25%), лейкопения у детей с КТ-3 (25%) и КТ-2 (23%), тромбоцитопения у детей с КТ-3 (39%) и КТ-4 (36%), повышение СОЭ выше референсных значений чаще наблюдалось у детей с COVID-19 и объемом поражения легких КТ-2 (41%) и КТ-4 (38%) (Таблица 3.18).

Повышение СРБ в 15 раз и более раз наблюдалось у пациентов с КТ-4 (Таблица 3.19).

Повышение D-димера в 2 и более раз относительно нормы наиболее часто встречалось у пациентов с КТ-3, КТ-4. Один пациент с коморбидной патологией с объемом поражения легких КТ-1 имел повышение D-димера в 8 и более раз (Таблица 3.20).

Таким образом, у пациентов с объемом поражения легких КТ-3 и КТ-4 статистически значимо наблюдается повышение СРБ, ферритина и D-димера. При анализе количественных гематологических изменений, у пациентов с КТ-3 и КТ-4 чаще наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитопения.

Таблица 3.17 – Лабораторные показатели у пациентов с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, в зависимости от объема поражения легких при поступлении

Показатель	Группы				Уровень р	Попарное сравнение
	2А, n=66	2В, n=44	2С, n=28	2D, n=11		
Количество лейкоцитов, х 10 <sup>9</sup> /л, mean ± std; медиана (50%); [Q1-Q3]	7,98±4,38; 6,85; [5,10-10,12]	7,24±3,43 6,45; [4,25-10,10]	7,69±5,15 5,55; [4,67-11,88]	9,2±4,98 7,4; [6,70-11,20]	0,658	p 1-2=0,502 p 1-3=0,566 p 1-4=0,334 p 2-3=0,968 p 2-4=0,241 p 3-4=0,265
Количество нейтрофилов, х 10 <sup>9</sup> /л, mean ± std; медиана (50%); [Q1-Q3]	4,90±3,84; 3,9; [2,23-6,80]	4,47±2,57; 4,0; [2,65- 5,71]	5,45±4,65; 4,1; [2,04-8,93]	6,08±2,88; 6,4; [4,85-6,95]	0,395	p 1-2=0,856 p 1-3=0,911 p 1-4=0,104 p 2-3=0,771 p 2-4=0,048* p 3-4=0,239
Количество тромбоцитов, х 10 <sup>9</sup> /л, mean ± std; медиана (50%); [Q1-Q3]	230±85; 211,5; [177,25-296]	220±97; 200; [150,25-246,75]	180±104; 176,5; [136,25-221,25]	200±90; 162; [138-247,5]	0,098	p 1-2=0,383 p 1-3=0,019* p 1-4=0,16 p 2-3=0,149 p 2-4=0,521 p 3-4=0,791
СОЭ, мм/час, mean ± std; медиана (50%); [Q1-Q3]	15±20; 6,5; [4-14]	17±15; 12; [5-25]	15±11; 12; [9-21]	18±15; 12,5; [8,25-31]	0,258	p 1-2=0,219 p 1-3=0,058 p 1-4=0,269 p 2-3=0,854 p 2-4=0,953 p 3-4=0,871

Продолжение Таблицы 3.17

Показатель	Группы				Уровень р	Попарное сравнение
	2А, n=66	2В, n=44	2С, n=28	2D, n=11		
Уровень СРБ, г/л, mean ± std; медиана (50%); [Q1-Q3]	25,91±60,09; 7; [1,31-19,41]	41,21±129,73; 13,85; [7,53-28,92]	63,65±81,43; 35,95; [14,35-61,30]	63,39±38,41; 71,53; [28,55-96,78]	0,001*	p 1-2=0,015* p 1-3<0,001* p 1-4<0,001* p 2-3=0,008* p 2-4=0,001* p 3-4=0,278
Уровень ферритина, мкг/л mean ± std; медиана (50%); [Q1-Q3]	377,9±570,2; 121,3; [53,81-431,05]	626,11±939,42; 354,3; [204,07-713,25]	528,55±396,31; 391,8; [166,10-791,25]	806,71±638,02; 772; [345,0-1200,0]	0,023*	p 1-2=0,032* p 1-3=0,018* p 1-4=0,038* p 2-3=0,773 p 2-4=0,199 p 3-4=0,436
Уровень D-димера, нг/мл mean ± std; медиана (50%); [Q1-Q3]	758,05±1362,78; 256,5; [75,75-936,5]	814,05±817,90; 564; [151-1174]	2081,97±1769,92; 1562; [813,25-2482,5]	1923,51±1024,99; 2024; [1000,0-2356,0]	<0,001*	p 1-2=0,242 p 1-3<0,001* p 1-4=0,001* p 2-3=0,001* p 2-4=0,007* p 3-4=0,795
Уровень ПКТ, нг/мл, mean± std; медиана (50%); [Q1-Q3]	5,6±12,1; 0,04; [0,02-0,74]	0,36±0,23; 0,35; [0,16-0,52]	0,88±0,63; 0,69; [0,39-1,35]	1,25±1,76; 0,47; [0,33-1,19]	0,269	p 1-2=0,361 p 1-3=0,818 p 1-4=1,0 p 2-3=0,122 p 2-4=0,244 p 3-4=1,0
Уровень фибриногена, г/л mean± std; медиана (50%); [Q1-Q3]	3,21±1,20; 3,14; [2,36-4,15]	3,42±1,48; 3,2; [2,42-4]	3,71±1,13; 3,54; [2,83-4,82]	3,88±1,21; 3,5; [3,16- 4,38]	0,464	p 1-2=0,754 p 1-3=0,36 p 1-4=0,272 p 2-3=0,532 p 2-4=0,368 p 3-4=0,658
Примечание: 2А (КТ-1), 2В (КТ-2), 2С (КТ-3), 2D (КТ-4); * – различия показателей статистически значимы (p<0,05)						

Таблица 3.18 – Гематологические изменения у пациентов с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, в зависимости от объема поражения легких

Показатель	Группы			
	2А, n=66	2В, n=44	2С, n=28	2D, n=11
Нейтрофильный лейкоцитоз, число пациентов, абс. (%)	6 (9%)	4 (9%)	7 (25%)	3 (27%)
Лейкопения, число пациентов, абс. (%)	10 (15%)	10 (23%)	7 (25%)	1 (9%)
Тромбоцитопения при поступлении, число пациентов, абс. (%)	10 (15%)	11 (25%)	11 (39%)	4 (36%)
Повышение СОЭ, число пациентов, абс. (%)	11 (25%)	11 (41%)	4 (27%)	3 (38%)
Примечание: 2А (КТ-1), 2В (КТ-2), 2С (КТ-3), 2D (КТ-4)				

Таблица 3.19 – Степень повышения уровня СРБ у пациентов с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, в зависимости от объема поражения легких

Повышение уровня СРБ выше нормальных значений	Группы			
	2А, n=66	2В, n=44	2С, n=28	2D, n=11
в 10 раз	0 (0%)	2 (5%)	3 (13%)	1 (9%)
в 15 раз	0 (0%)	1 (2%)	1 (4%)	3 (27%)
в 20 раз и более	3 (5%)	2 (5%)	4 (17%)	2 (18%)
Примечание: 2А (КТ-1), 2В (КТ-2), 2С (КТ-3), 2D (КТ-4)				

Таблица 3.20 – Степень повышения уровня D-димера у пациентов с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, в зависимости от объема поражения легких

Повышение уровня D-димера выше нормальных значений	Группы			
	2А, n=66	2В, n=44	2С, n=28	2D, n=11
в 2 раза	4 (12%)	5 (19%)	7 (35%)	2 (22%)
в 4 раза	0 (0%)	4 (15%)	3 (15%)	3 (33%)
в 6 раз	2 (6%)	0 (0%)	1 (5%)	2 (22%)
в 8 раз и более	1 (3%)	0 (0%)	3 (15%)	0 (0%)
Примечание: 2А (КТ-1), 2В (КТ-2), 2С (КТ-3), 2D (КТ-4)				

### **3.6.4. Характеристика инструментальных изменений у пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от объема поражения легких**

По результатам проведенной лучевой диагностики (рентгенография органов грудной клетки, КТ органов грудной клетки) у пациентов с COVID-19 и поражением легких статистическая значимость наблюдалась по наличию периферических (субплевральных) уплотнений легочной ткани по типу «матового стекла» в сочетании с консолидацией ( $p < 0,001$ ), по остальным паттернам статистической значимости не выявлено. Также статистически значимо диффузное альвеолярное повреждение легких встречалось у пациентов с КТ-1, однако достоверно оценить данный критерий затруднительно ввиду того, что данный паттерн наблюдается при проведении рентгенографии органов грудной клетки (Таблица 3.21).

При проведении КТ органов грудной клетки в основном у всех детей с COVID-19 и поражением легких наблюдаются периферические (субплевральные) уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», ретикулярные изменения; сочетание уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» с консолидацией чаще встречается у пациентов с объемом поражения легких КТ-3 и КТ-4. Диффузное альвеолярное повреждение легких наблюдается у пациентов с вирусным поражением легких, ассоциированным с COVID-19, при проведении рентгенографии органов грудной клетки.

Таблица 3.21 – Паттерны имидж-диагностики у пациентов с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, в зависимости от объема поражения легких, абс. (%)

Показатель	Группы				Уровень р	Попарное сравнение
	2А, n=66	2В, n=44	2С, n=28	2D, n=11		
Периферические (субплевральные) уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла»	56 (85%)	43 (98%)	26 (93%)	11 (100%)	0,076	p 1-2=0,027* p 1-3=0,287 p 1-4=0,166 p 2-3=0,313 p 2-4=0,614 p 3-4=0,363
Периферические (субплевральные) уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» + консолидация	11 (17%)	20 (45%)	18 (64%)	8 (73%)	< 0,001*	p 1-2=0,001* p 1-3<0,001* p 1-4<0,001* p 2-3=0,119 p 2-4=0,106 p 3-4=0,615
Периферические (субплевральные) уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» + симптом «обратного ореола»	0 (0%)	3 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0,063	p 1-2=0,031* p 1-3=1,0 p 1-4=1,0 p 2-3=0,158 p 2-4=0,373 p 3-4=1,0
Периферические (субплевральные) уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» + симптом «бульжной мостовой»	1 (2%)	3 (7%)	3 (11%)	0 (0%)	0,192	p 1-2=0,146 p 1-3=0,043* p 1-4=0,681 p 2-3=0,56 p 2-4=0,373 p 3-4=0,258

Продолжение Таблицы 3.21

Показатель	Группы				Уровень р	Попарное сравнение
	2А, n=66	2В, n=44	2С, n=28	2D, n=11		
Диффузное альвеолярное повреждение легких	9 (14%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,007*	p 1-2=0,011* p 1-3=0,04* p 1-4=0,192 p 2-3=1,0 p 2-4=1,0 p 3-4=1,0
Ателектаз	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0,842	p 1-2=0,771 p 1-3=0,513 p 1-4=0,681 p 2-3=0,422 p 2-4=0,614 p 3-4=1,0
Фиброз	1 (2%)	0 (0%)	1 (4%)	1 (9%)	0,248	p 1-2=0,412 p 1-3=0,528 p 1-4=0,144 p 2-3=0,207 p 2-4=0,044* p 3-4=0,482
Ретикулярные изменения	60 (91%)	42 (95%)	25 (89%)	10 (91%)	0,06	p 1-2=0,031* p 1-3=0,326 p 1-4=0,201 p 2-3=0,321 p 2-4=0,665 p 3-4=0,399
Примечание: 2А (КТ-1), 2В (КТ-2), 2С (КТ-3), 2D (КТ-4); * – различия показателей статистически значимы (p<0,05)						

### 3.7. Поражение легких, ассоциированное с новой коронавирусной инфекцией, у детей с коморбидной патологией

#### 3.7.1. Демографическая характеристика пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией, и коморбидной патологией

Среди 149 детей наблюдаемых нами детей с COVID-19 и поражением легких 50 (34%) детей имели коморбидную патологию. Наиболее часто регистрировались заболевания эндокринной системы (ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов, индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 30,0$ ) – у 20 детей (40%), что являлось статистически значимым, в меньшей степени встречались заболевания нервной системы (детский церебральный паралич) – у 9 детей (18%), онкологические заболевания – у 7 детей (14%), заболевания бронхолегочной системы (бронхиальная астма, бронхолегочная дисплазия) – у 6 детей (12%). Структура коморбидной патологии представлена в Таблице 3.22.

Таблица 3.22 – Структура коморбидной патологии у детей с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, абс. (%)

Профиль	Диагнозы	Количество пациентов профиля
Кардиология	Врожденный порок сердца (3)	6%
Гематология	Гемофилия (1) Аутоимунная гемолитическая анемия (1)	4%
Аллергология	Атопический дерматит (1)	2%
Пульмонология	Бронхиальная астма (3) БЛД (3)	12%
Нефрология	Хронический пиелонефрит (2)	4%
Неврология	ДЦП (9)	18%
Онкология	Острый лейкоз (7)	14%
Эндокринология	Ожирение (20)	40%

Статистически значимых признаков по возрасту между подгруппами выявлено не было (Таблица 3.23).

Таблица 3.23 – Возраст на момент госпитализации у пациентов с коморбидной патологией и без коморбидной патологии

Показатель	Группы						Уровень р
	Пациенты без коморбидной патологии, n=99			Пациенты с коморбидной патологией, n=50			
Возраст на момент поступления, годы	Median [Q1-Q3]	Min	Max	Median [Q1-Q3]	Min	Max	0,2
	14,5; [8,75-16]	0,08	17	14; [8-16]	0,33	17	

Среди пациентов с коморбидной патологией и без коморбидной патологии чаще встречались пациенты мужского пола. Статистически значимых различий по гендерному признаку между подгруппами выявлено не было (Таблица 3.24).

Таблица 3.24 – Распределение пациентов с коморбидной патологией и без коморбидной патологии по полу, число детей, абс. (%)

Пол	Группы		Уровень р
	Пациенты без коморбидной патологии, n=99	Пациенты с коморбидной патологией, n=50	
Мальчики	58 (59%)	29 (58%)	0,47
Девочки	41 (41%)	21 (42%)	

У пациентов с коморбидной патологией и без коморбидной патологии в равной степени совпадали сроки госпитализации: Me 12 (Таблица 3.25).

Таблица 3.25 – Сроки госпитализации пациентов с коморбидной патологией и без коморбидной патологии

Показатель	Группы						Уровень р
	Пациенты без коморбидной патологии, n=99			Пациенты с коморбидной патологией, n=50			
Срок госпитализации от начала болезни, дни	Median [Q1-Q3]	Min	Max	Median [Q1-Q3]	Min	Max	0,28
	12; [10-16]	2	28	12; [3-9]	5	46	

Полученные результаты свидетельствуют о том, что наиболее частой коморбидной патологией среди наблюдаемых детей с COVID-19 и поражением легких является ожирение (40%); значимых различий по гендерному признаку и

срокам госпитализации в зависимости от наличия коморбидного заболевания не отмечено.

Учитывая, что ожирение являлось достоверно значимым коморбидным заболеванием, сравнительная клиническая и лабораторно-инструментальная характеристика проводилась между детьми с ожирением (3А – 20 детей) и детьми с нормальными референсными показателями массы тела (3В – 99 детей).

### 3.7.2. Клиническая характеристика пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией, и коморбидной патологией

Как представлено в Таблице 3.26, на момент поступления у пациентов с ожирением достоверно значимо чаще наблюдалась ДН 1 степени, ДН 3 степени; по остальным клиническим проявлениям статистической значимости не наблюдалось.

Таблица 3.26 – Клиническая характеристика пациентов с ожирением и без коморбидной патологии, абс. (%)

Клинический признак	Группы		ОШ	ОР	Уровень р
	3А, n=20	3В, n=99			
Фебрильная температура	9 (45%)	49 (50%)	0,8	0,9	0,356
Кашель	20 (100%)	96 (97%)	-	-	0,061
ДН 0 степени	4 (20%)	59 (60%)	0,2	0,2	<0,05*
ДН 1 степени	11 (55%)	22 (22%)	4,3	3,2	<0,05*
ДН 2 степени	3 (15%)	17 (17%)	17,3	5,1	0,06
ДН 3 степени	2 (10%)	1 (1%)	0,3	0,4	<0,05*
Ринофарингит	15 (75%)	89 (89%)	0,82	0,93	0,782

Примечание: 3А – пациенты с ожирением, 3В – пациенты без коморбидной патологии; ОШ – отношение шансов; ОР – относительный риск; \* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Пациенты с ожирением имеют риск по течению COVID-19 с поражением легких с острой ДН 1 степени и ДН 3 степени.

### 3.7.3. Характеристика лабораторных изменений у пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией, и коморбидной патологией

Достоверное различие выявлено при сравнении в двух подгруппах значения тромбоцитов, которое у пациентов с ожирением составило  $193 \pm 57$ ; 185; [155–221]  $\times 10^9/\text{л}$ , что в 1,2 раза ниже, чем у пациентов без коморбидной патологии –  $228 \pm 98$ ; 201 [165,5–281,5]  $\times 10^9/\text{л}$  ( $p=0,05$ ); ферритина, которое у пациентов с ожирением составило  $616,39 \pm 466,26$ ; 665,0; [210,0–1000,5]  $\text{мкг}/\text{л}$ , а у пациентов без коморбидной патологии составило  $408,98 \pm 418,13$ ; 278; [88,15–556,25]  $\text{мкг}/\text{л}$ , что было в 1,5 раза ниже ( $p=0,05$ ); D-димера, которое у пациентов с ожирением составило  $1495,1 \pm 1102,43$ ; 1541,5; [450,0–2353,25]  $\text{нг}/\text{мл}$ , а у пациентов без коморбидной патологии было в 1,4 раза ниже –  $1100,92 \pm 1295,85$ ; 683,5; [252,25–1229,25]  $\text{нг}/\text{мл}$  ( $p=0,05$ ); ПКТ, которое у пациентов с ожирением составило  $1,31 \pm 1,56$ ; 0,88; [0,4–1,5]  $\text{нг}/\text{мл}$ , а у пациентов без коморбидной патологии –  $0,51 \pm 0,54$ ; 0,38; [0,19–0,69], что было в 2,5 раза ниже ( $p=0,01$ ) (Таблица 3.27).

Таблица 3.27 – Гематологические и биохимические показатели пациентов с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, в зависимости от наличия у них коморбидной патологии

Показатель	Группы		Уровень p
	3А, n=20	3В, n=99	
Количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ , mean $\pm$ std; медиана (50%); [Q1-Q3]	7,65 $\pm$ 3,93; 6,55; [4,97–11,5]	8,31 $\pm$ 4,33; 7,4; [5,16–10,25]	0,26
Количество нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$ , mean $\pm$ std; медиана (50%); [Q1-Q3]	4,91 $\pm$ 3,01; 4; [2,70–7,42]	5,33 $\pm$ 3,77; 4,5; [2,75–6,9]	0,31
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ , mean $\pm$ std; медиана (50%); [Q1-Q3]	193 $\pm$ 57; 185; [155–221]	228 $\pm$ 98; 201 [165,5–281,5]	0,05*
СОЭ, мм/час, mean $\pm$ std; медиана (50%); [Q1-Q3]	20 $\pm$ 11; 21; [10–26]	14 $\pm$ 14; 8; [5–21]	0,14
Уровень СРБ, г/л, mean $\pm$ std; медиана (50%); [Q1-Q3]	35,15 $\pm$ 32,19; 23,8; [11,40–53,45]	29,69 $\pm$ 61,25; 12,4; [5–27,9]	0,3

## Продолжение Таблицы 3.27

Показатель	Группы		Уровень p
	3А, n=20	3В, n=99	
Уровень ферритина, мкг/л mean± std; медиана (50%); [Q1-Q3]	616,39±466,26; 665,0; [210,0–1000,5]	408,98±418,13; 278; [88,15–556,25]	0,05*
Уровень D-димера, нг/мл mean± std; медиана (50%); [Q1-Q3]	1495,1±1102,43; 1541,5; [450,0–2353,25]	1100,92±1295,85; 683,5; [252,25–1229,25]	0,05*
Уровень ПКТ, нг/мл, mean± std; медиана (50%); [Q1-Q3]	1,31±1,56; 0,88; [0,4–1,5]	0,51±0,54; 0,38; [0,19–0,69]	0,01*
Уровень фибриногена, г/л mean± std; медиана (50%); [Q1-Q3]	3,97±1,39; 4,03; [3,13–5,02]	3,43±1,07; 3,4; [2,73–4,2]	0,06
Примечание: 3А – пациенты с ожирением, 3В – пациенты без коморбидной патологии; * – различия показателей статистически значимы (p<0,05)			

Лейкопения (20%) и повышение СОЭ (30%) чаще встречалось у пациентов с ожирением (Таблица 3.28).

Таблица 3.28 – Гематологические изменения у пациентов с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, в зависимости от наличия у них коморбидной патологии

Показатель	Группы	
	3А, n=20	3В, n=99
Нейтрофильный лейкоцитоз, число пациентов, абс. (%)	2 (10%)	12 (12%)
Лейкопения, число пациентов, абс. (%)	4 (20%)	10 (10%)
Тромбоцитопения при поступлении, число пациентов, абс. (%)	4 (20%)	20 (20%)
Повышение СОЭ, число пациентов, абс. (%)	6 (30%)	17 (17%)
Примечание: 3А – пациенты с ожирением, 3В – пациенты без коморбидной патологии		

Результаты Таблицы 3.29 показали, что у пациентов с ожирением чаще встречалось повышение D-димера по результатам проведенной лабораторной диагностики.

Таким образом, у пациентов с ожирением при проведении лабораторной диагностики отмечается повышение ферритина, D-димера, ПКТ, определяется лейкопения, тромбоцитопения и повышение СОЭ.

Таблица 3.29 – Степень повышения уровня D-димера у пациентов с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, в зависимости от наличия у них коморбидной патологии

Повышение уровня D-димера выше нормальных значений	Группы	
	3А, n=20	3В, n=99
в 2 раза	1 (5%)	11 (17%)
в 4 раза	2 (10%)	7 (11%)
в 6 раз	3 (15%)	4 (6%)
в 8 раз и более	1 (5%)	2 (3%)

### 3.7.4. Характеристика инструментальных изменений у пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией, и коморбидной патологией

Объем поражения легких КТ-3 – КТ-4 статистически значимо чаще наблюдался у пациентов с ожирением, в то время как, объем поражения легких КТ-1 – у пациентов без коморбидной патологии (Таблица 3.30).

Таблица 3.30 – Объем поражения легких у пациентов с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, в зависимости от наличия у них коморбидной патологии, абс. (%)

Объем поражения легких	Группы		Уровень р	ОШ	ОР
	3А, n=20	3В, n=99			
КТ-1	2 (10%)	53 (54%)	0,015*	0,1	0,1
КТ-2	6 (30%)	27 (27%)	0,06	1,1	1,1
КТ-3	9 (45%)	13 (13%)	0,002*	5,4	3,6
КТ-4	3 (15%)	6 (6%)	0,05*	2,7	2,2

Примечание: 3А – пациенты с ожирением, 3В – пациенты без коморбидной патологии;  
\* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Полученные результаты свидетельствуют, что пациенты с ожирением имеют фактор риска по течению COVID-19 с поражением легких КТ-3 – КТ-4.

#### Клиническое наблюдение № 3.

Мальчик 16 лет, рост 176 см, вес 113 кг (ИМТ=36,4 кг/м<sup>2</sup>) поступил в ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» 02.06.2021. Из анамнеза известно, что 25.05.2021 у подростка появились жалобы на повышение температуры тела до 39,7°C, кашель, затруднение носового дыхания и слабость. Получал жаропонижающие

(ибупрофен) с кратковременным положительным эффектом. Спустя 4 дня присоединились жалобы на снижение аппетита, одышку. По результатам рентгенограммы органов грудной клетки от 31.05.2021 выявлена двусторонняя пневмония, подросток госпитализирован в ГБУЗ «Детская городская клиническая больница святого Владимира ДЗМ» с диагнозом: Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, средней степени тяжести. Получал цефтриаксон, амброксол, беродуал. ПЦР-диагностика – обнаружен SARS-CoV-2. Антитела к SARS-CoV-2: IgM 0,76 (норма <2), IgG 0,28 (норма <10). КТ органов грудной клетки от 02.06.2021: определяются множественные очаги измененной легочной ткани по типу «матового стекла» во всех сегментах обоих легких неправильной округлой формы (максимальные размеры до 3,0 см), местами сливающиеся между собой. На фоне уплотнения легочной ткани визуализируются просветы бронхов. Объем поражения легочной ткани 90%. В связи с тяжелым течением интерстициальной пневмонии подросток переведен в ОРИТ в ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ».

На момент поступления в ОРИТ состояние подростка тяжелое за счет дыхательной недостаточности 2–3 степени. Лихорадит до 39,0°C. Вялый, адинамичный. Кожные покровы бледные, сухие, микроциркуляция не нарушена. Дыхание самостоятельное. Отмечалось укорочение перкуторного звука в нижнебоковых и нижнезадних отделах легких с двух сторон. Аускультативно в легких жесткое дыхание, ослабленное в нижнебоковых и нижнедорсальных отделах с двух сторон, также выслушивались рассеянные сухие и влажные мелкопузырчатые хрипы. Сатурация 95% при дотации кислорода через лицевую маску со скоростью 8 литров в минуту. Частота дыхательных движений 24 в минуту.

В общем анализе крови отмечается повышение СОЭ 40 мм/час, лейкоциты –  $9,2 \times 10^9$ /л (нейтрофилы – 73%, лимфоциты 11,0%). Кислотно-основное состояние крови: pH – 7,4, pCO<sub>2</sub> – 34,7 мм рт. ст., pO<sub>2</sub> – 88,3 мм рт. ст., лактат – 2,0 ммоль/л. Повышен уровень глюкозы 9,8 ммоль/л (норма 2,7–5,5 ммоль/л), ЛДГ – 1562,7 ЕД/л (норма: 0–250 ЕД/л). Наблюдались отклонения в коагулограмме: D-димер –

2954 нг/мл (норма 0–500 нг/мл), фибриноген – 6,48 г/л (норма 1,8–3,5 г/л), АЧТВ – 55,1 сек (норма 26,4–37,5 сек), тромбиновое время – 11,9 сек (12–16 сек), антитромбин III – 142% (норма 75–140%). Выявлены маркеры воспаления: СРБ – 111,01 мг/л (норма 0–5 мг/л), ПКТ 0,1 нг/мл (норма 0–0,5 нг/мл), ферритин – 1200 нг/мл (70–435 нг/мл).

При УЗИ плевральных полостей свободной жидкости не выявлено. На рентгенограмме органов грудной клетки сохраняется неоднородная инфильтрация средней интенсивности в верхних, средних отделах слева без четких контуров, также определяется инфильтрация средней интенсивности в верхних, средних отделах справа без четких контуров. При сравнении с исследованием от 31.05.2021 инфильтрация с обеих сторон значительно увеличилась по объему и интенсивности. Легочный рисунок значительно обогащен с обеих сторон за счет сосудистого, интерстициального компонента, сгущен больше в верхних, средних отделах с обеих сторон. Уплотнена междолевая плевра справа. По данным ЭхоКГ показатели систолической функции левого желудочка снижены (фракция изгнания = 58,49%, фракция укорочения = 30%). КТ органов грудной клетки от 11.06.2021: с обеих сторон по всем полям определяются массивные зоны снижения пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла» без признаков консолидации, объем поражения около 75% с обеих сторон. Легочный рисунок усилен (Рисунок 3.23).

На основании клинической картины, данных физикального осмотра, лабораторной и инструментальной диагностики подростку выставлен диагноз: Новая коронавирусная инфекция COVID-19. Внебольничная двусторонняя полисегментарная интерстициальная пневмония, тяжелого течения (КТ-4). Острая дыхательная недостаточность 2–3 степени. Экзогенно-конституциональное ожирение 2 степени.

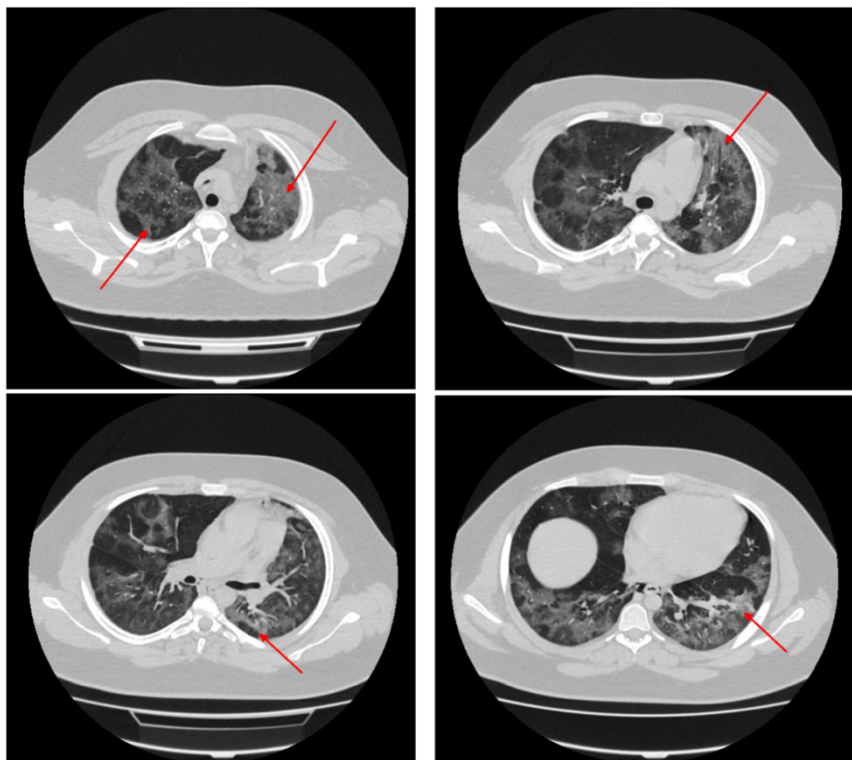


Рисунок 3.23 – КТ органов грудной клетки от 11.06.2021. Стрелками обозначены зоны снижения пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла»

Получал терапию: моноклональные антитела к рецептору ИЛ-6–тоцилизумаб 8 мг/кг/сут, однократно, в/в капельно (03.06.2021), антикоагулянтную терапию (гепарин 12 ЕД/кг/час с последующим снижением до 1 ЕД/кг/час – в течение 4 недель), противовирусную терапию (умифеновир), антибактериальную терапию (цефтриаксон и левофлоксацин, затем цефепим и линезолид), противогрибковую терапию (флуконазол), иммунозаместительную терапию (иммуноглобулин человека нормальный), инфузионную терапию.

На фоне проводимой терапии состояние ребенка улучшилось, уменьшилась ДН, нормализовались лабораторные показатели, однако, оставался повышенным ферритин – 829 нг/мл (норма 70–435 нг/мл). На КТ органов грудной клетки от 21.06.2021: с обеих сторон отмечается уменьшение размеров зон уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла». Отмечается выраженное утолщение междолькового интерстиция во всех отделах. Легочный рисунок усилен, деформирован. Пройодимость бронхов сохранена до субсегментарных. Бронхи с неровными контурами и просветом, больше в верхних долях (Рисунок 3.24).

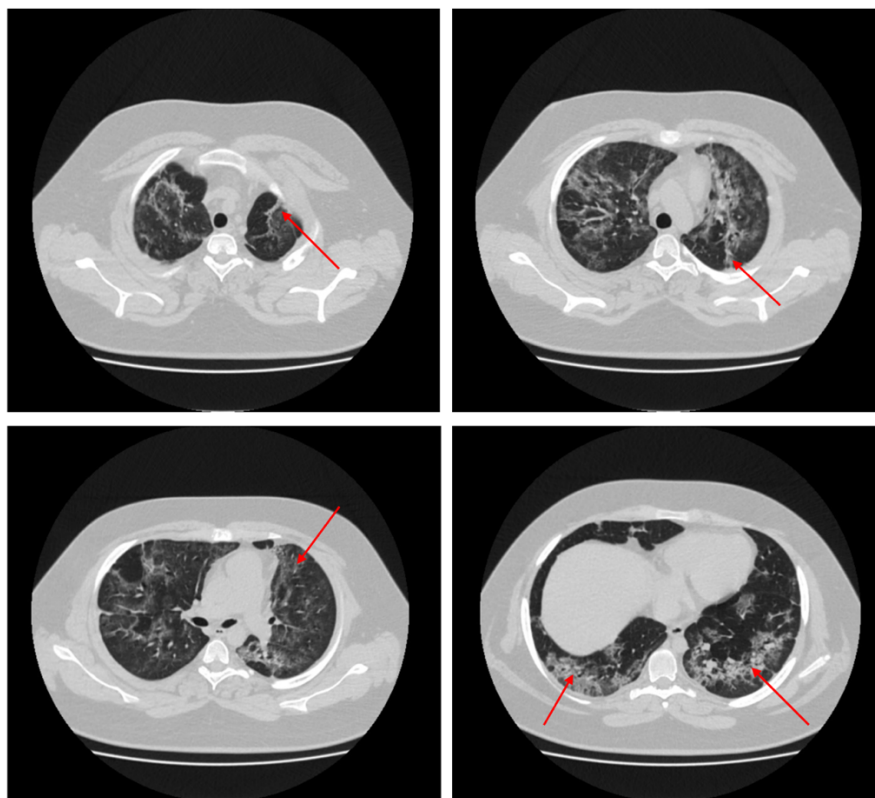


Рисунок 3.24 – КТ органов грудной клетки от 21.06.2021. Стрелками обозначены зоны снижения пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла»

23.06.2021 ребенок был переведен в инфекционное отделение для дальнейшего лечения. За время нахождения в отделении состояние ребенка улучшилось: лихорадка, катаральные явления купированы. Кашель уменьшился. Одышки не было. Сатурация без дополнительной дотации кислорода – 94–95%. Двукратная ПЦР-диагностика на SARS-Cov-2 – результат отрицательный. Антитела к SARS-CoV-2 IgM 15,77 (норма <2), IgG 68,33 (норма <10). 28.06.2021 ребенок выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить антикоагулянтную терапию (ривароксабан по 5 мг х 2 раза в день, внутрь), ингаляционную терапию (будесонид по 1000 мкг х 3 раза в день) в течение 14 дней с дальнейшей коррекцией дозы врачом-пульмонологом, тиотропия бромид 5 мкг х 1 раз в день в течение 1 месяца.

На следующий день после выписки у подростка отмечено повышение температуры тела до фебрильных цифр, одышка, боль в спине. Самостоятельно проведена жаропонижающая терапия с кратковременным положительным эффектом. 01.07.2021 в ночь усиление одышки, повышение температуры тела до

фебрильных цифр. Вызвана бригада скорой медицинской помощи. По данным пульсоксиметрии сатурация 88%. Ребенок повторно госпитализирован в ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ». На момент поступления состояние тяжелое за счет интоксикационного синдрома и ДН 2 степени. Рост 176 см, вес 106 кг (ИМТ=34,2 кг/м<sup>2</sup>). Температура тела – 38,1°C. Дыхание через нос не затруднено. Одышка смешанная, превалирует инспираторный компонент, при минимальной физической активности значительно нарастала. ЧДД – 44 в минуту. Сатурация 94% при дотации кислорода через лицевую маску со скоростью 7 литров в минуту. При перкуссии легких отмечалось укорочение звука в нижнезадних отделах с двух сторон. Аускультативно в легких жесткое дыхание, ослаблено в нижнезадних отделах с двух сторон.

В мазке из носоглотки и ротоглотки (ПЦР) от 01.07.2021: SARS-Cov-2 не обнаружен. В общем анализе крови лейкоциты  $12,8 \times 10^9$ /л (нейтрофилы – 59%, лимфоциты 15%), СОЭ 8 мм/час. Кислотно-основное состояние крови: pH – 7,5; pCO<sub>2</sub> – 34,5 мм рт. ст., pO<sub>2</sub> – 83,1 мм рт. ст., лактат – 2,2 ммоль/л. ЛДГ – 729 ЕД/л (норма: 0–250 ЕД/л). D-димер – 1761,0 нг/мл (норма 0–500 нг/мл), фибриноген – 7,97 г/л (норма 1,8–3,5 г/л), АЧТВ – 38,1 сек (норма 26,4–37,5 сек), тромбиновое время – 12,2 сек (12–16 сек). СРБ – 173,5 мг/л (норма 0–5 мг/л), ПКТ – 0,15 нг/мл (норма 0–0,5 нг/мл), ферритин – 525 нг/мл (норма 70–435 нг/мл).

На КТ органов грудной клетки от 01.07.2021: с обеих сторон по всем легочным полям определяется неоднородность пневматизации легких с утолщением междолькового интерстиция во всех отделах. На этом фоне определяются зоны уплотнения легочной ткани по типу консолидации в задних отделах базальных сегментов обоих легких с признаками сгущения и деформации сосудов с сохранением воздушной бронхографии. А также отмечается один очаг консолидации без четких контуров в среднем отделе верхней доли левого легкого. Объем поражения около 20% справа, около 30% слева (Рисунок 3.25).

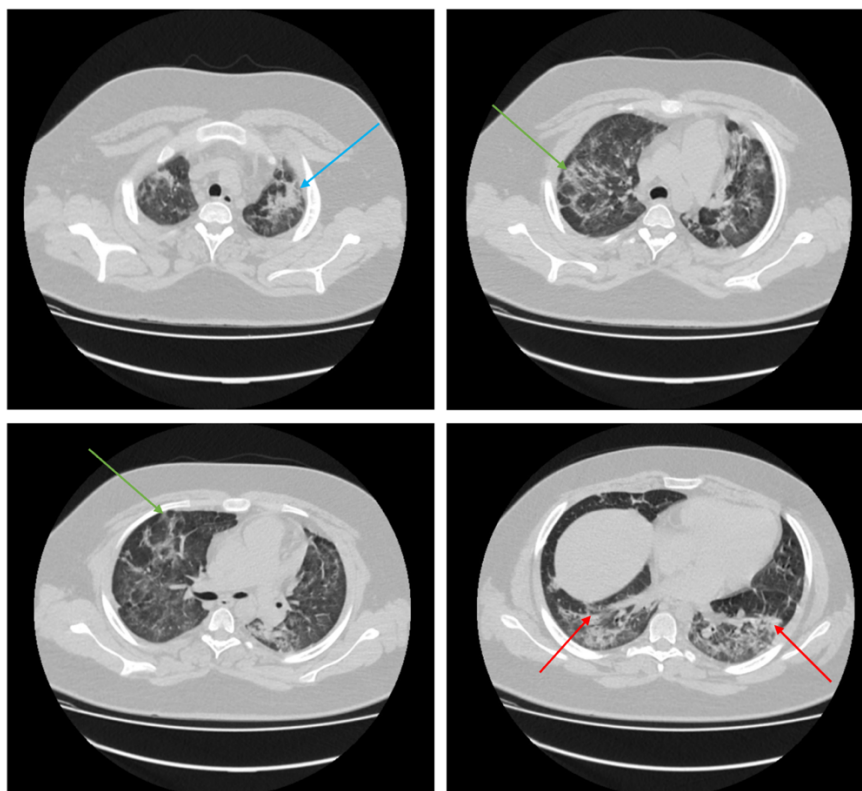


Рисунок 3.25 – КТ органов грудной клетки от 01.07.2021. Голубой стрелкой обозначен очаг консолидации в верхней доле левого легкого; красными стрелками обозначены зоны консолидации в задних отделах базальных сегментов обоих легких; зелеными стрелками обозначены зоны снижения пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла»

По данным УЗИ легких: эхографические признаки кортикальной консолидации по задней поверхности легких, выраженных интерстициальных изменений.

Получал антикоагулянтную терапию (гепарин 12 ЕД/кг/час с последующим снижением до 1 ЕД/кг/час), антибактериальную терапию (имипенем + циластатин и кларитромицин), противогрибковую терапию (вориконазол), инфузионную терапию, ингаляционную терапию (ипратропия бромид + фенотерол, амброксол, будесонид по 1000 мкг x 2 раза в сутки).

На фоне проводимой терапии сохранялась ДН 2 степени с зависимостью от кислорода. Сатурация при физической нагрузке в условиях палаты без дотации кислорода – 88%. 12.07.2021 для дальнейшего лечения подросток был переведен в пульмонологическое отделение ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

На момент поступления в отделение состояние подростка тяжелое. Не лихорадил. ЧДД – 36 в минуту. На фоне проводимой оксигенотерапии через лицевую маску со скоростью 3 литра в минуту сатурация 98%. При перкуссии легких отмечалось притупление перкуторного звука по боковым и передним поверхностям легких. Аускультативно в легких жесткое дыхание, ослабление дыхания по боковой поверхности легких спереди. Кашель редкий, малопродуктивный. Смешанная одышка в покое.

В общем анализе крови лейкоцитоз  $25,2 \times 10^9/\text{л}$  (нейтрофилы – 71%, лимфоциты 17,8%). Кислотно-основное состояние крови: pH – 7,5,  $p\text{CO}_2$  – 27,1 мм рт. ст.,  $p\text{O}_2$  – 61,0 мм рт. ст., лактат – 3,5 ммоль/л. В биохимическом анализе крови снижение общего белка 63,9 г/л (норма: 65–85 г/л), повышение мочевины – 10,8 ммоль/л (норма: 2,8–7,2 ммоль/л). В коагулограмме АЧТВ 24,1 сек (норма 26,1–47,4 сек). СРБ – 0,8 мг/л (норма 0–5 мг/л). Иммуноферментный анализ на новую коронавирусную инфекцию: IgM 1,77 (норма <2), IgG 211,52 (норма <10).

Пациент получал ингаляционную терапию (ипратропия бромид + фенотерол, будесонид по 1000 мкг х 2 раза в день; тиотропия бромид по 5 мкг х 1 раз в день), дексаметазон по 4 мг х 3 раза в день, в/в 4 дня, затем метилпреднизолон по 20 мг в сутки. Также проводилась интраплевральная перкуSSIONная вентиляция легких.

На фоне проводимой терапии состояние ребенка улучшилось: дотация кислорода через лицевую маску отменена с сохранением сатурации на уровне 95–96%. В общем анализе крови сохраняется умеренный лейкоцитоз  $16,02 \times 10^9/\text{л}$  (нейтрофилы – 73,5%, лимфоциты 18,1%). На КТ органов грудной клетки: билатерально, полисегментарно визуализируются участки уплотнения легочной ткани в виде мягкостенных тяжей с перифокальным уплотнением по типу «матового стекла». В базальных отделах S10 левого легкого визуализируется участок консолидации неправильной овальной формы, с четкими, неровными контурами, размерами: 40х25,5х42 мм. На этом фоне визуализируются две воздушные полости, округлой формы, с четкими, ровными контурами, размерами: 9х8,5х9,5 мм и 15,5х12,5х16 мм. Корни легких не расширены, структурны. Просветы бронхов с обеих сторон прослеживаются до субсегментарного уровня.

Стенки бронхов не уплотнены, не утолщены. Просвет трахеи не деформирован, свободен. Жидкости, газа в плевральных полостях, жидкости в полости перикарда не обнаружено (Рисунок 3.26). По данным исследования ФВД выявлена значительная рестрикция (жизненная емкость легких (ЖЕЛ) – 75%, ОФВ1 – 81%, ОФВ1/ЖЕЛ – 108%).

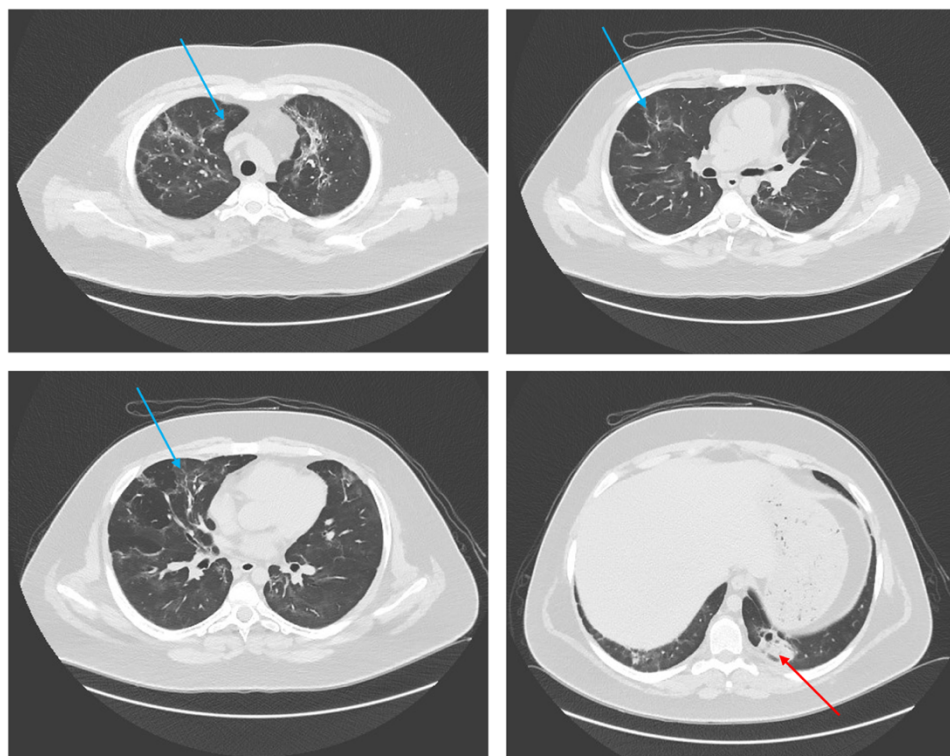


Рисунок 3.26 – КТ органов грудной клетки от 24.07.2021. Красной стрелкой обозначен очаг консолидации в базальных отделах S10 левого легкого. На этом фоне визуализируются две воздушные полости. Голубыми стрелками обозначены перифокальные участки по типу «матового стекла»

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии с сатурацией 95–96% без дополнительной дотации кислорода. При выписке было рекомендовано продолжить ингаляционную терапию (будесонид + формотерол 160 мкг + 4,5 мкг/доза x 2 раза в сутки, тиотропия бромид 2,5 мкг/доза в сутки), метилпреднизолон 20 мг в сутки с последующим снижением дозы под контролем врача-пульмонолога, проведение дыхательной гимнастики с помощью тренажера Фролова, а также соблюдение диеты с ограничением объема и калорийности пищи.

Представленное клиническое наблюдение убедительно демонстрирует возможность тяжелого течения COVID-19 с поражением легких у пациента с ожирением.

### **3.8. Анализ проводимой терапии у пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией**

Все медицинские назначения пациентам с вирусным поражением легких, ассоциированным с COVID-19, проводились согласно действующим клиническим протоколам на момент их госпитализации. Все исследуемые нами пациенты находились на стационарном лечении. Пациентам проводилась противовирусная терапия, по показаниям антибактериальная, противовоспалительная глюкокортикостероидная парентеральная и ингаляционная терапия, иммунозаместительная терапия, терапия моноклональными ВНА и инфузионная терапия. В Таблице 3.31 представлена проводимая терапия детям с COVID-19 и поражением легких.

Таблица 3.31 – Проводимая терапия детям с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, абс. (%), (n=149)

<b>Терапия</b>	<b>Число пациентов, абс (%)</b>
Противовирусная	113 (76%)
Антибактериальная	120 (80%)
Глюкокортикостероидная парентеральная	39 (26%)
Антикоагулянтная	36 (24%)
Иммунозаместительная	11 (7%)
Моноклональные ВНА	16 (11%)
Инфузионная	30 (20%)
Глюкокортикостероидная ингаляционная	23 (15%)

Высокий процент пациентов, получавших антибактериальную терапию, был связан с большим количеством набранных пациентов в начале пандемии COVID-19.

### **3.8.1. Эффективность использования противовоспалительной глюкокортикостероидной терапии у пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией**

#### **3.8.1.1. Оценка эффективности использования ингаляционной глюкокортикостероидной противовоспалительной терапии**

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: основную группу (ОГ) составили пациенты получающие ингаляции с будесонидом – 23 ребенка (15%), контрольную группу (КГ) составили пациенты, не получающие ингаляции с будесонидом – 126 детей (85%).

Средний возраст пациентов основной группы составил  $10,9 \pm 6,3$  лет, медиана возраста – 15 лет. Средний возраст пациентов контрольной группы (КГ) составил  $11,8 \pm 5,38$  лет, медиана возраста – 15 лет. Среднее значение койко-дней в основной группе составило  $13 \pm 5$ ; 13; [11–15] дней, в контрольной группе –  $13 \pm 6$ ; 12; [10–16] дней.

В основной группе чаще наблюдались пациенты с КТ-3 (35%), в контрольной группе – пациенты с КТ-1 (46%), КТ-2 (30%), КТ-4 (8%) (Рисунок 3.27).

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 динамике клинической симптоматики, а именно проявлению кашля.

Динамика проявлений кашля в основной группе и контрольной группе при поражении легких, ассоциированном с COVID-19, представлена на Рисунке 3.28.

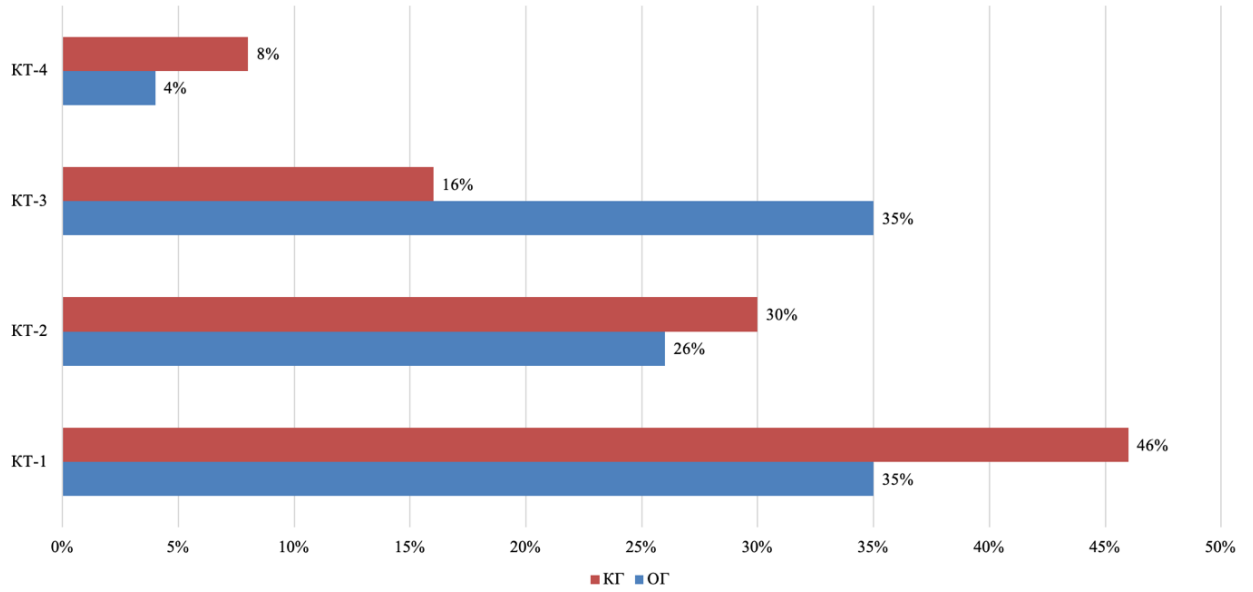


Рисунок 3.27 – Объем поражения легких у пациентов с COVID-19 в основной группе и в контрольной группе

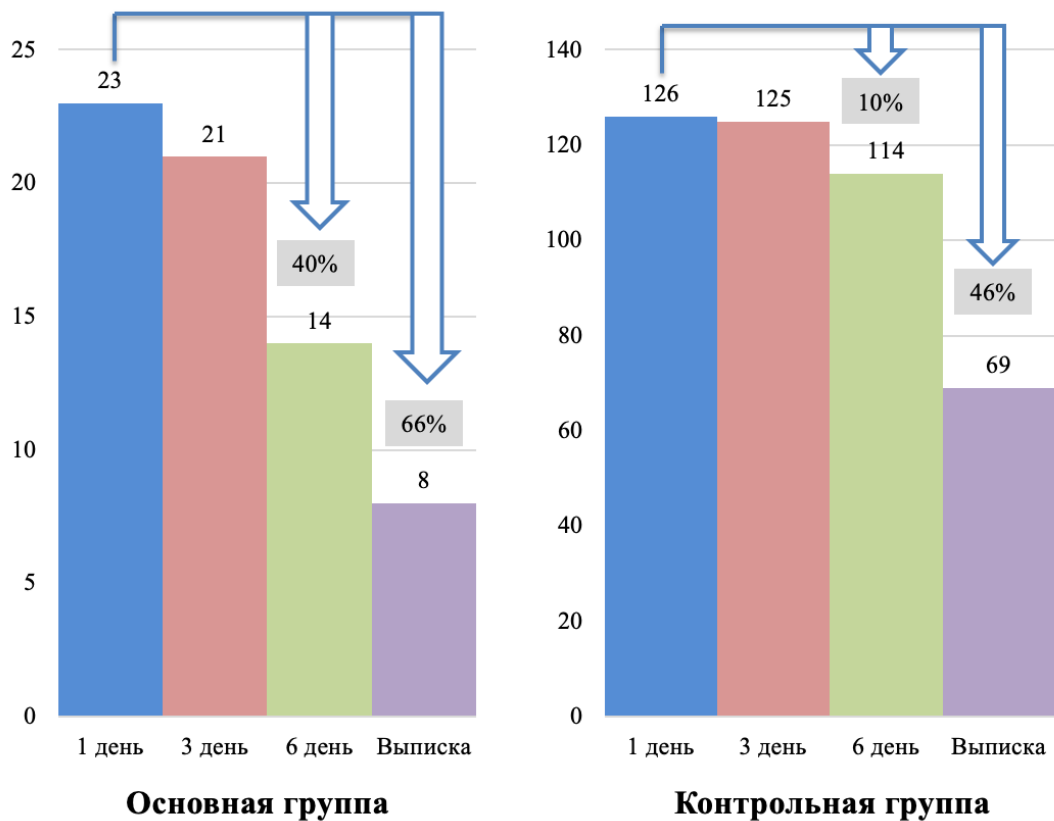


Рисунок 3.28 – Динамика респираторной симптоматики в виде кашля в основной группе и в контрольной группе

Полученные нами 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. На момент выписки эффективность использования ингаляционного будесонида составила 66% в сравнении с 46% контрольной группы.

### **3.8.1.2. Оценка эффективности использования парентеральной глюкокортикостероидной противовоспалительной терапии**

Проведено наблюдательное исследование эффективности и безопасности применения парентеральных форм глюкокортикостероидных препаратов у детей с острой ДН в соответствии с Клиническим протоколом лечения детей с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 [15].

Под наблюдением находилось 39 детей, получающих парентеральную глюкокортикостероидную терапию. Средний возраст пациентов составил  $12,2 \pm 5,6$  лет, медиана возраста – 15 лет.

Распределение детей по возрастным группам: от 1 месяца до 11 месяцев – 8%, от 1 года до 3 лет – 5%, от 4 лет до 7 лет – 5%, от 8 до 11 лет – 13%, от 12 лет до 17 лет – 69%. В группе детей: 1 месяца–11 месяцев, 12–17 лет преобладали мальчики; 8–11 лет наблюдались только мальчики; 1–7 лет мальчики и девочки встречались в равной степени (Рисунок 3.29).

Из 39 наблюдаемых детей 5 детей (13%) имели объем поражения легких КТ-1, 5 детей (13%) – КТ-2, 18 детей (46%) – КТ-3, 11 детей (28%) – КТ-4.

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.

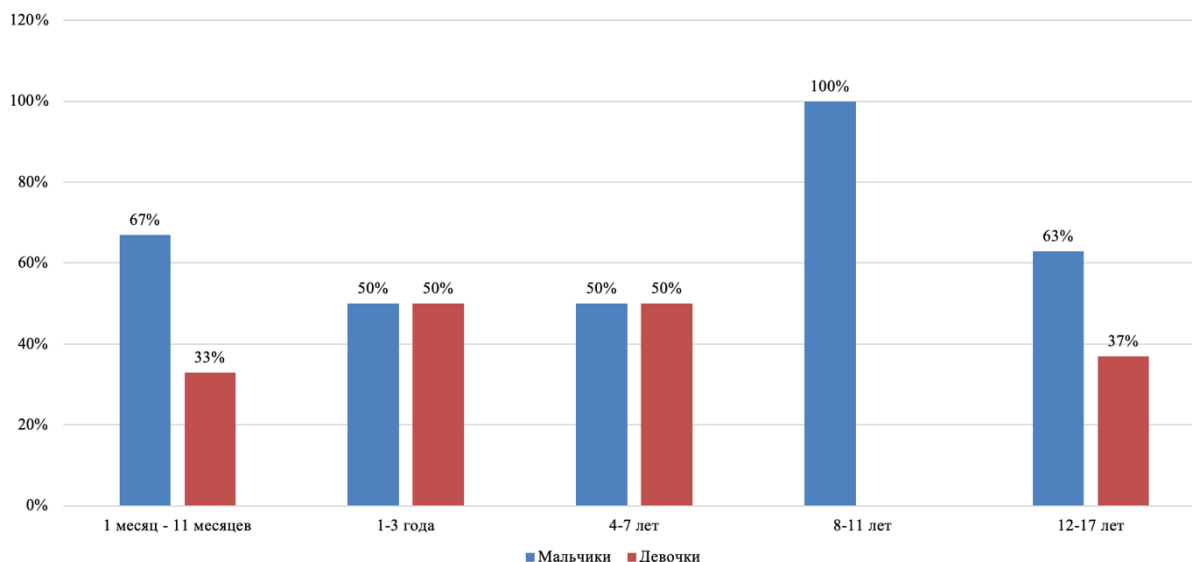


Рисунок 3.29 – Гендерно-возрастная структура детей с COVID-19 и поражением легких, получивших парентеральные глюкокортикостероиды

Клинические симптомы у детей с COVID-19 и поражением легких КТ-1 – КТ-2, получающих парентеральную глюкокортикостероидную терапию, представлены на Рисунке 3.30; с КТ-3 – КТ-4 – на Рисунке 3.31.

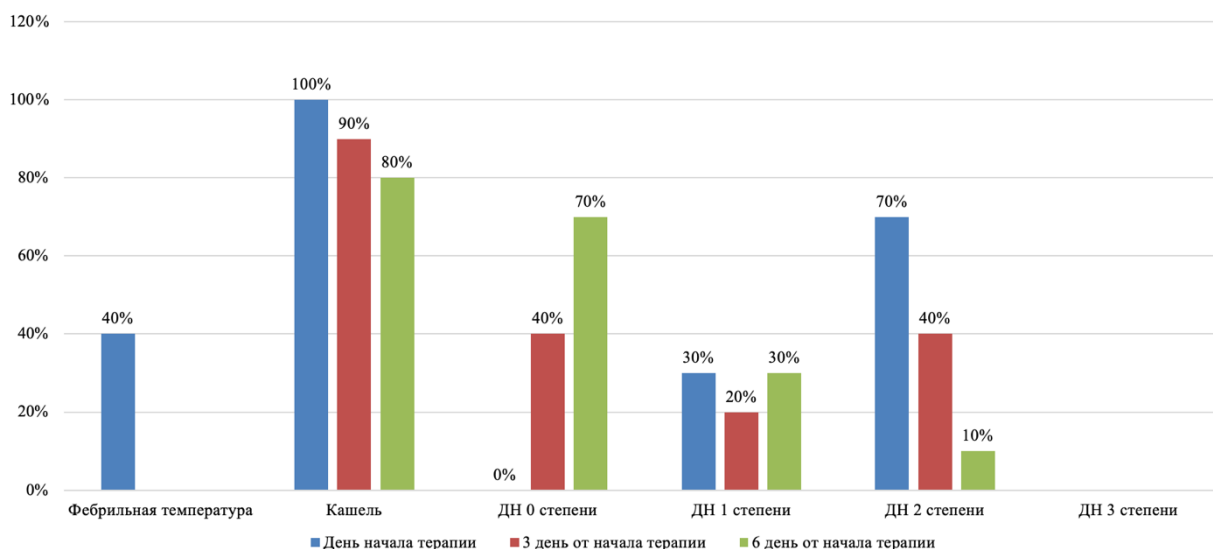


Рисунок 3.30 – Динамика клинических проявлений у детей с COVID-19 и поражением легких объемом поражения КТ-1 – КТ-2, получивших парентеральную противовоспалительную терапию

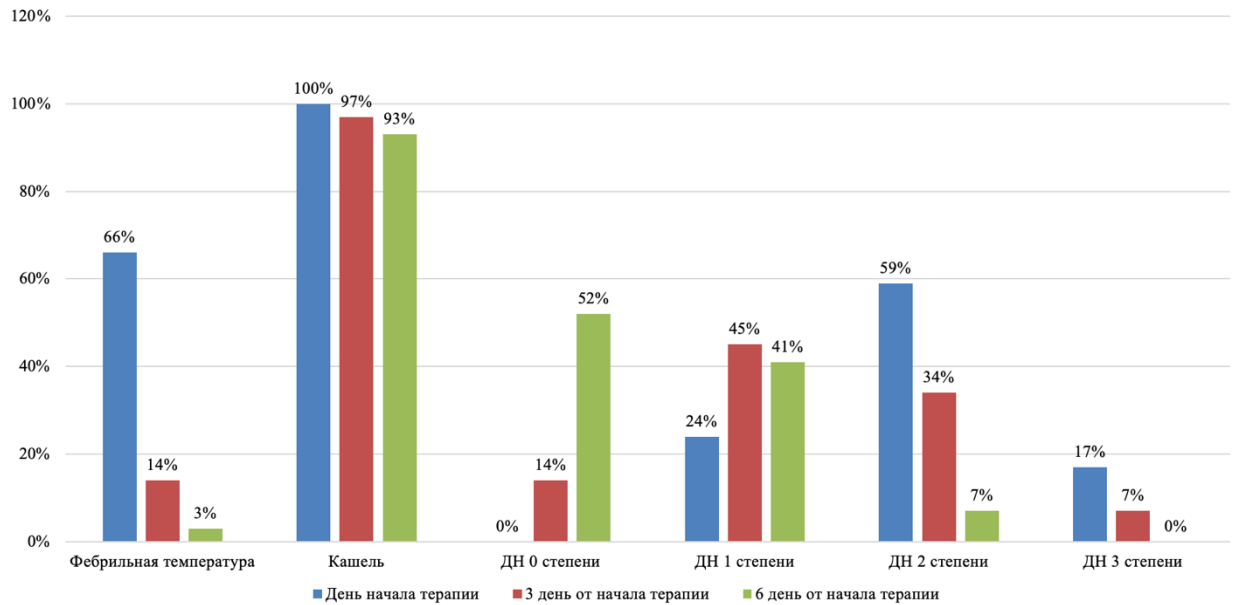


Рисунок 3.31 – Динамика клинических проявлений у детей с COVID-19 и поражением легких объемом КТ-3 – КТ-4, получивших парентеральную противовоспалительную терапию

К 3-му от начала парентеральной глюкокортикостероидной терапии среди детей с COVID-19 и поражением легких КТ-1 – КТ-2 40% детей не имели острой ДН, ДН 1 степени наблюдалась у 20% детей, ДН 2 степени у 40% детей (в сравнении с 70% на момент начала терапии), фебрильная температура была купирована с 3 дня от начала терапии. К 6-му дню от начала терапии ДН купирована у 70% детей, у 30% детей имелась ДН 1 степени. Статистически значимых изменений в проявлении кашля не наблюдалось (Таблица 3.32).

Таблица 3.32 – Динамика клинических проявлений у детей с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, и объемом поражения КТ-1 – КТ-2, получивших парентеральную противовоспалительную терапию, абс. (%)

Клинический признак	День начала терапии	3 день от начала терапии	6 день от начала терапии
Фебрильная температура	4 (40%)	0 (0%)	0 (0%)
Кашель	10 (100%)	9 (90%)	8 (80%)
ДН 0 степени	0 (0%)	4 (40%)	7 (70%)
ДН 1 степени	3 (30%)	2 (20%)	3 (30%)
ДН 2 степени	7 (70%)	4 (40%)	0 (0%)
ДН 3 степени	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

К 3-му от начала парентеральной глюкокортикостероидной терапии среди детей с COVID-19 и поражением легких КТ-3 – КТ-4 14% детей не имели острой ДН, ДН 1 степени наблюдалась у 45% детей, ДН 2 степени у 34% детей (в сравнении с 59% на момент начала терапии), ДН 3 степени у 7% (в сравнении с 17% на момент начала терапии), фебрильная температура отмечалась у 14% детей. К 6-му дню от начала терапии ДН купирована у 52% детей, у 41% детей имелась ДН 1 степени, ДН 2 степени сохранялась у 7%, фебрильная температура сохранялась у 3% детей. Статистически значимых изменений в проявлении кашля не наблюдалось (Таблица 3.33).

Таблица 3.33 – Динамика клинических проявлений у детей с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, и объемом поражения КТ-3 – КТ-4, получивших парентеральную противовоспалительную терапию, абс. (%)

<b>Клинический признак</b>	<b>День начала терапии</b>	<b>3 день от начала терапии</b>	<b>6 день от начала терапии</b>
Фебрильная температура	19 (66%)	4 (14%)	1 (3%)
Кашель	29 (100%)	28 (97%)	27 (93%)
ДН 0 степени	0 (0%)	4 (14%)	15 (52%)
ДН 1 степени	7 (24%)	13 (45%)	12 (41%)
ДН 2 степени	17 (59%)	10 (34%)	2 (7%)
ДН 3 степени	5 (17%)	2 (7%)	0 (0%)

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.

### 3.8.2. Эффективность использования терапии моноклональными вируснейтрализующими антителами у пациентов с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией

Проведено наблюдательное исследование эффективности и безопасности применения моноклональных ВНА у детей групп риска тяжелого течения COVID-19 в соответствии с Клиническим протоколом лечения детей с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 [15].

Под наблюдением находилось 16 детей, получающих терапию моноклональными ВНА. Средний возраст пациентов составил  $13,9 \pm 4,5$  лет, медиана возраста – 16 лет.

Распределение детей по возрастным группам: от 1 месяца до 11 месяцев – 6,5%, от 8 до 11 лет – 12,5%, от 12 лет до 17 лет – 81%. В группе детей 1 месяц–11 месяцев преобладали девочки, в группе детей 8–17 лет преобладали мальчики (Рисунок 3.32).

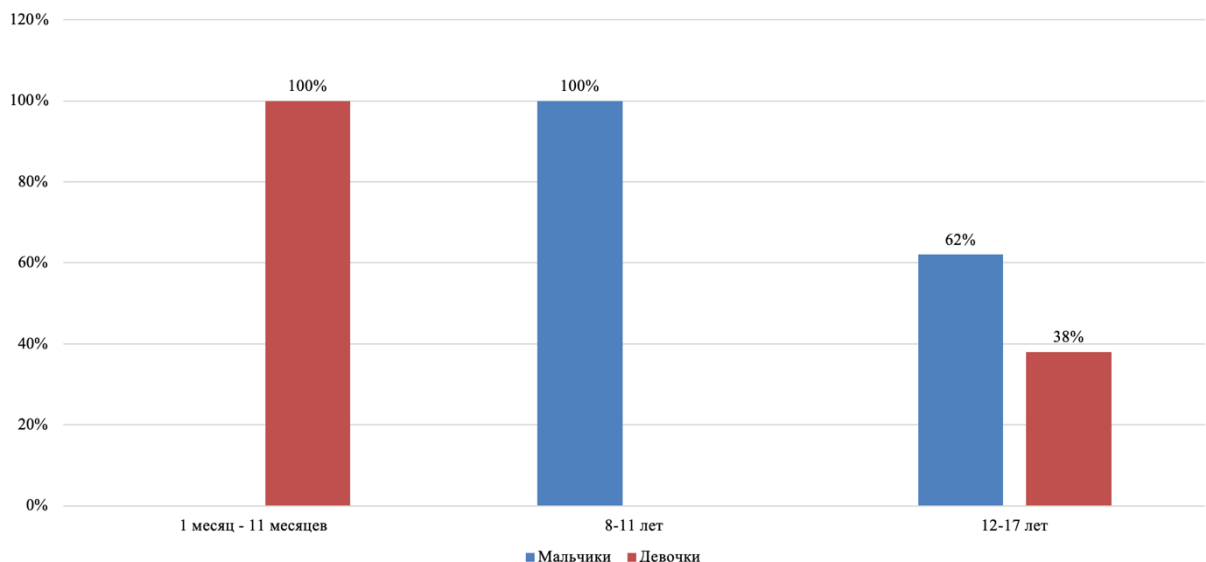


Рисунок 3.32 – Гендерно-возрастная структура детей с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, получивших моноклональные ВНА

Из 16 наблюдаемых детей 8 детей (50%) имели объем поражения легких КТ-3, и 8 детей (50%) имели объем поражения легких КТ-4. 9 детей (56%) из 16

имели коморбидную патологию. Структура коморбидной патологии у детей с COVID-19 и поражением легких, получивших терапию моноклональными ВНА представлена в Таблице 3.34.

Таблица 3.34 – Структура коморбидной патологии у детей с COVID-19 и поражением легких, получивших терапию моноклональными ВНА, абс. (%)

<b>Заболевание</b>	<b>Количество пациентов</b>
Ожирение	5 (56%)
Бронхиальная астма	1 (11%)
Бронхолегочная дисплазия	1 (11%)
Острый лейкоз	1 (11%)
Детский церебральный паралич	1 (11%)

Как представлено в Таблице 3.34, наибольшую долю составили пациенты с ожирением – 5 (56%).

Терапия моноклональными ВНА была начата, в среднем, в течение 2–5 дней после появления первых симптомов заболевания, на 1 день при поступлении в стационар. Эффективность терапии моноклональными ВНА оценивалась по динамике клинических проявлений, лабораторной активности.

К 3-му от начала терапии моноклональными ВНА среди детей с COVID-19 и поражением легких у 12,5% детей купирована ДН, ДН 1 степени сохранялась у 25%, ДН 2 степени у 50% детей, ДН 3 степени у 12,5 детей (в сравнении с 25% детей на момент начала терапии), фебрильная температура присутствовала у 38%, что было в 1,6 раза меньше, чем на момент начала терапии, также отмечалось снижение явлений ринофарингита до 88%. К 6-му дню от начала терапии под наблюдением находились 50% пациентов с ДН 0 степени, 44% детей с ДН 1 степени и лишь 6% детей с ДН 2 степени, фебрильной температуры тела более не отмечалось, в 56% случаев наблюдалась субфебрильная температура тела; у 81% детей имелись жалобы на кашель, что было в 1,2 раза меньше чем в первый день начала терапии (Таблица 3.35).

Таблица 3.35 – 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
Субфебрильная температура	5 (31%)	9 (56%)	9 (56%)
Фебрильная температура	10 (63%)	6 (38%)	0 (0%)
Кашель	16 (100%)	15 (94%)	13 (81%)
ДН 0 степени	0 (0%)	2 (12,5%)	8 (50%)
ДН 1 степени	3 (19%)	4 (25%)	7 (44%)
ДН 2 степени	9 (56%)	8 (50%)	1 (6%)
ДН 3 степени	4 (25%)	2 (12,5%)	0 (0%)
Ринофарингит	16 (100%)	14 (88%)	9 (50%)

Всем 16 пациентам проводилась парентеральная противовоспалительная глюкокортикостероидная терапия, 3 ребенка (19%) получали ингаляционную противовоспалительную глюкокортикостероидную терапию. Все 16 пациентов получали противовирусную терапию.

У детей с COVID-19 и объемом поражения легких КТ-4 перед началом терапии моноклональными ВНА наблюдались более высокие показатели лейкоцитов, нейтрофилов и СОЭ, ПКТ (Таблица 3.36).

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. 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 ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3.36 – Динамика лабораторных показателей пациентов, получивших терапию ВНА в зависимости от объема поражения легких: КТ-3 (n=8), КТ-4 (n=8)

Показатель	День начала терапии		3 день от начала терапии		6 день от начала терапии	
	КТ-3	КТ-4	КТ-3	КТ-4	КТ-3	КТ-4
Количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ , mean $\pm$ std; медиана (50%); [Q1-Q3]	4,10 $\pm$ 1,82; 5,1; [3,15–5,25]*	9,28 $\pm$ 5,16; 8,3; [6,90–11,85]*	7,45 $\pm$ 4,3; 7,7; [3,67–11,5]	8,58 $\pm$ 4,30; 8,25; [5,90–11,85]	6,62 $\pm$ 3,07 4,5; [4,55–9,2]	8,41 $\pm$ 2,48; 8,55; [7,22–10,55]
Количество нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$ , mean $\pm$ std; медиана (50%); [Q1-Q3]	2,44 $\pm$ 1,68; 2,45; [0,8–4,05]*	6,22 $\pm$ 2,99; 6,20; [5,02–7,17]*	5,59 $\pm$ 3,76; 5,30; [2,5–7,65]	6,27 $\pm$ 3,02; 6,7; [4,07–8,92]	4,59 $\pm$ 2,43; 4,30; [2,65–7,5]	5,56 $\pm$ 1,8; 5,65; [5,17–7,1]
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ , mean $\pm$ std; медиана (50%); [Q1-Q3]	172 $\pm$ 100; 139; [122–210]	201 $\pm$ 106; 153; [125–289]	212 $\pm$ 129; 175; [148–305]	106 $\pm$ 54; 224; [174–263]	202 $\pm$ 121; 207; [144–276]	216 $\pm$ 62; 200; [189–237]
СОЭ, мм/час, mean $\pm$ std; медиана (50%); [Q1-Q3]	10 $\pm$ 4; 8; [8–14,5]*	22 $\pm$ 17; 19; [10–40]*	9 $\pm$ 7; 9; [1–4]	16 $\pm$ 4; 17; [14–20]	9 $\pm$ 7; 5; [5–15]	6 $\pm$ 2; 5; [4–9]
Уровень СРБ, г/л, mean $\pm$ std; медиана (50%); [Q1-Q3]	66,05 $\pm$ 46,18; 56,35; [42,17–85,87]*	68,80 $\pm$ 34,44; 77,66; [37,87–97,67]*	19,87 $\pm$ 19,53; 15; [10,10–34,65]*	32,20 $\pm$ 26,97; 26,57; [15,85–43,82]*	11,10 $\pm$ 10,58; 7,1; [5,34–15,81]*	11,68 $\pm$ 7,08; 3,54; [2,00–4,35]*
Уровень ферритина, мкг/л, mean $\pm$ std; медиана (50%); [Q1-Q3]	546,82 $\pm$ 358,0; 390,3; [303,52–825,22]	753,32 $\pm$ 660,26 596; [280,5–1200,0]	581,0 $\pm$ 421,02 587; [372,0–999,0]	550,14 $\pm$ 508,92 291; [213,9–1200,0]	532,2 $\pm$ 345,61; 567,0; [270,0–848,0]	532,0 $\pm$ 365,14 589; [244,0–876,5]

Продолжение Таблицы 3.36

Показатель	День начала терапии		3 день от начала терапии		6 день от начала терапии	
	КТ-3	КТ-4	КТ-3	КТ-4	КТ-3	КТ-4
Уровень D-димера, нг/мл, mean± std; медиана (50%); [Q1-Q3]	2826,42±2296,05; 1735; [1359,5–4260,0]*	2057,08±1085,82; 2024; [1353,8–3186,0]*	983,33±806,62; 657; [524–1902]*	1527,44±1226,34; 1102; [602,2–2793,0]*	419,50±352,52; 419,5; [314,25–897,0]*	307,41±149,38; 328; [256,0–427,8]*
Уровень ПКТ, нг/мл, mean± std; медиана (50%); [Q1-Q3]	1,35±0,69; 1,45; [0,87–1,98]*	2,00±1,52; 0,54; [0,30–3,17]	0,32±0,30; 0,25; [0,18–0,56]*	0,33±0,32; 0,26; [0,15–0,69]*	0,46±0,40; 0,4; [0,25–0,9]*	0,20±0,17; 2,4; [0,05–0,40]*
Уровень фибриногена, г/л, mean± std; медиана (50%); [Q1-Q3]	3,65±1,47; 2,97; [2,76–5,23]	4,07±1,29; 3,55; [3,21–5,14]	2,06±0,30; 2,0; [1,9–2,39]	3,17±0,90; 3,21; [2,68–4,0]	2,49±1,25; 3,1; [2,12–3,24]	2,26±0,8; 2,4; [2,10–2,83]
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05)						

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

#### **Клиническое наблюдение № 4.**

Мальчик 11 лет поступил в ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» с жалобами на повышение температуры до фебрильных цифр, кашель. Из анамнеза известно, что ребенок болен в течение недели, амбулаторно проводилась симптоматическая и антибактериальная терапия, при этом улучшения самочувствия не отмечено. По каналу скорой медицинской помощи ребенок был доставлен в стационар в ОРИТ.

На момент поступления состояние ребенка крайне тяжелое, нестабильное. Лихорадки не отмечалось. Ребенок находился в состоянии медикаментозного сна. Судорог не было. Кожные покровы бледные, при пальпации теплые и сухие, на лице единичные геморрагические элементы, микроциркуляторных нарушений и акроцианоза нет. Тургор мягких тканей сохранен, отеков нет. Видимые слизистые оболочки бледные, сухие, язык обложен белесым налетом. Дыхание аппаратное, синхронизировано параметрами и медикаментозно. При перкуссии легких отмечалось укорочение звука в нижнебоковых и нижнезадних отделах с двух сторон, в остальных отделах ясный легочный звук. Аускультативно в легких жесткое дыхание, ослабленное в нижнебоковых и нижнезадних отделах с двух сторон, также выслушивались рассеянные сухие и влажные мелкопузырчатые хрипы. При санации дыхательных путей получено незначительное количество белесоватой мокроты с примесью небольшого количества сгустков крови и с прожилками свежей. Сатурация по данным пульсоксиметрии 98–100%. Гемодинамика стабильная на фоне введения норадреналина. Тоны сердца приглушенные, ритмичные, отмечается тахикардия до 124 ударов в минуту, выслушивался нежный систолический шум. Живот мягкий, доступен поверхностной и глубокой пальпации. Перистальтика кишечника резко ослабленная. Печень пальпировалась у края реберной дуги, по среднеключичной линии, обычной консистенции. Селезенка не пальпировалась. Мочился по

катетеру, моча желтая, насыщенная. Диурез 1,1 мл/кг/час. Проведено ПЦР-исследование мазка на РНК SARS-CoV-2 со слизистых оболочек верхних дыхательных путей, по результатам которого получен положительный результат. По результатам проводимой лабораторной диагностики, в общем анализе крови лейкоцитоз до  $19,7 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилез до  $10,5 \times 10^9/\text{л}$ , ускорение СОЭ до 42 мм/час; при биохимическом исследовании крови повышение ЛДГ до 1127 Ед/л, воспалительная активность за счет повышения СРБ до 123,1 мг/л, ферритина до 1951,93 мг/моль; ПКТ – 2,5 нг/мл, ИЛ-6 15,8 пг/мл; при исследовании гемостаза крови D-димер 3476 нг/мл. По результатам КТ органов грудной клетки при поступлении: с обеих сторон по всем легочным полям определяются множественные участки «матового стекла», слева в заднебазальных отделах, справа в верхних отделах определяется участок консолидации, справа участок воздушной бронхограммы (Рисунок 3.33).



Рисунок 3.33 – КТ органов грудной клетки на момент поступления. Красными стрелками обозначены участки «матового стекла», синими стрелками – участки консолидации, зеленой стрелкой обозначен участок воздушной бронхограммы

На основании данных анамнеза, физикального осмотра, полученных данных лабораторной и инструментальной диагностики, у ребенка диагностировано вирусное поражение легких, ассоциированное с COVID-19. Мультисистемный воспалительный синдром.

В первые сутки от момента поступления проведена терапия моноклональными ВНА к ИЛ-6 рецептору – тоцилизумаб 8 мг/кг/сутки

однократно, в/в капельно, однократно. Также учитывая тяжесть состояния пациента, выявленные маркеры бактериального воспаления по результатам проведенной лабораторной диагностики, ребенку проводилась кардиотоническая, антибактериальная терапия, глюкокортикостероидная терапия преднизолоном, антикоагулянтная, иммунозаместительная, противовирусная терапия. В динамике на 5 сутки смягчились параметры вентиляции, ребенок переведен на вспомогательную вентиляцию с постоянным положительным давлением, отменена кардиотоническая терапия и медикаментозная седация. SpO<sub>2</sub> составляла 98%. В контрольных анализах маркеры воспаления со снижением: СРБ – 76,4 мг/л, ПКТ – 0,9 нг/мл, ферритин – 1349 мг/моль, уровень ИЛ-6 – 3,2 пг/мл. В общем анализе крови уровень лейкоцитов составлял  $8,1 \times 10^9$ /л, нейтрофилов –  $3,5 \times 10^9$ /л, СОЭ – 12 мм/час. При исследовании уровня D-димера – 1863 нг/мл. На 8 сутки жизни ребенок находился на самостоятельном дыхании с дополнительной кислородной поддержкой через биназальные канюли со скоростью 2 литра в минуту, сохранялись жалобы на кашель. При проведении лабораторной диагностики в динамике: СРБ – 24,1 мг/л, ПКТ – 0,01 нг/мл, ферритин – 826 мг/моль, уровень ИЛ-6 – 1,1 пг/мл. В общем анализе крови уровень лейкоцитов составлял  $8,2 \times 10^9$ /л, нейтрофилов –  $3,9 \times 10^9$ /л, СОЭ – 5 мм/час. Уровень D-димера составлял 998 нг/мл. На 12 сутки жизни ребенок был переведен в инфекционное отделение на самостоятельном дыхании без дополнительной дотации кислорода, SpO<sub>2</sub> при этом составляла 98–99%.

Антибактериальная и глюкокортикостероидная терапия ребенку проводилась в течение 14 дней, антикоагулянтная и иммунозаместительная в течение 12 дней, противовирусная терапия проводилась в течение 10 дней.

При выписке были проведены контрольные лабораторные анализы: СРБ – 6,2 мг/л, ферритин – 298 мг/моль. В общем анализе крови уровень лейкоцитов –  $6,5 \times 10^9$ /л, нейтрофилов –  $2,4 \times 10^9$ /л. Уровень D-димера составлял 653 нг/мл. КТ органов грудной клетки на 20 день от момента поступления в стационар: с обеих сторон определяются единичные участки уплотнения легочной ткани по типу

«матового стекла», с положительной динамикой в сравнении с КТ органов грудной клетки при поступлении (Рисунок 3.34).

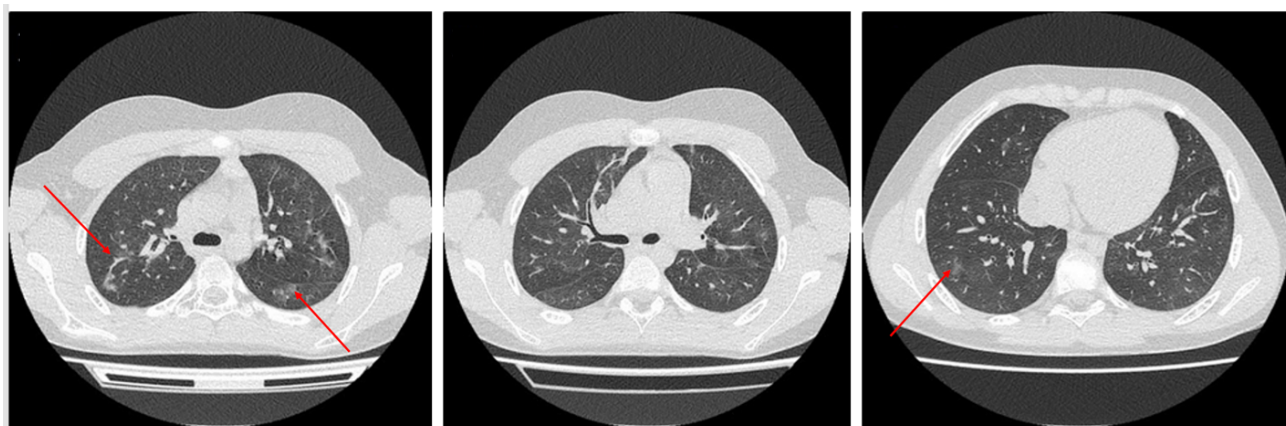


Рисунок 3.34 – КТ органов грудной клетки при выписке. Красными стрелками обозначены участки «матового стекла»

На 24 сутки от момента поступления в стационар ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии. Учитывая жалобы на сохраняющийся кашель, ребенку было рекомендовано проведение амбулаторно ингаляционной глюкокортикостероидной терапии, проведение реабилитационных мероприятий.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует клиническую, лабораторную и инструментальную эффективность проводимой терапии моноклональными ВНА у пациента с тяжелым поражением легких, ассоциированным с COVID-19.

### **3.8.3. Алгоритм диагностики и лечения детей с поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от объема поражения легких, наличия коморбидной патологии**

С начала пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 были созданы протоколы по диагностике и терапии данного заболевания. На основании полученных современных данных, с учетом существующих нормативных документов, протоколов лечения, были разработаны алгоритмы диагностики и лечения детей с COVID-19 и поражением легких. При разработке алгоритмов

учитывался возраст детей, объем поражения легких, клинические проявления болезни, наличие коморбидной патологии. Особое внимание при разработке алгоритмов была уделено детям с коморбидной патологией, так как данная группа детей требует своевременной диагностики заболевания и применения адекватного лечения в декретированные сроки.

Дети с COVID-19 и поражением легких должны получать медицинскую помощь в условиях стационара.

В зависимости от объема поражения легких при COVID-19 пациентам рекомендовано проведение лабораторной диагностики. Так, пациентам с объемом поражения легких КТ-1 – КТ-2 необходимо проведение клинического анализа крови с лейкоцитарной формулой и определением уровня СОЭ, биохимического анализа крови. В случае прогрессирования ДН, длительного сохранения фебрильной температуры, нарастания интоксикации, отрицательной динамики при контрольных лабораторных анализах, наличии у пациента коморбидной патологии необходимо дополнительно исследование коагулограммы, а в случае подозрения на бактериальную инфекцию – исследование ПКТ, при подозрении на мультисистемный воспалительный синдром проводится исследования уровня тропонина, натрийуретического пептида (NT-proBNP) и КФК (Рисунок 3.35).

При тяжелом течении COVID-19 с объемом поражения легких КТ-3 – КТ-4 возможно использование ингибиторов ИЛ-6 и ИЛ-1. Детям с коморбидной патологией целесообразно назначение моноклональных ВНА в сроки до 7–10 дня от начала болезни (Рисунок 3.36).

Использование данных алгоритмов диагностики и лечения COVID-19 с поражением легких у детей позволит врачам более точно и своевременно выбирать способы диагностики заболевания и в декретированные сроки назначать необходимую терапию.



\*Прогрессирование ДН, длительное сохранение фебрильной температуры или стойкое ее повышение, нарастание интоксикации

\*\* Нарастание маркеров воспаления (СРБ), повышение или понижение уровня лейкоцитов, повышение СОЭ в динамике

Рисунок 3.35 – Алгоритм диагностики COVID-19 у детей с поражением легких в зависимости от объема поражения

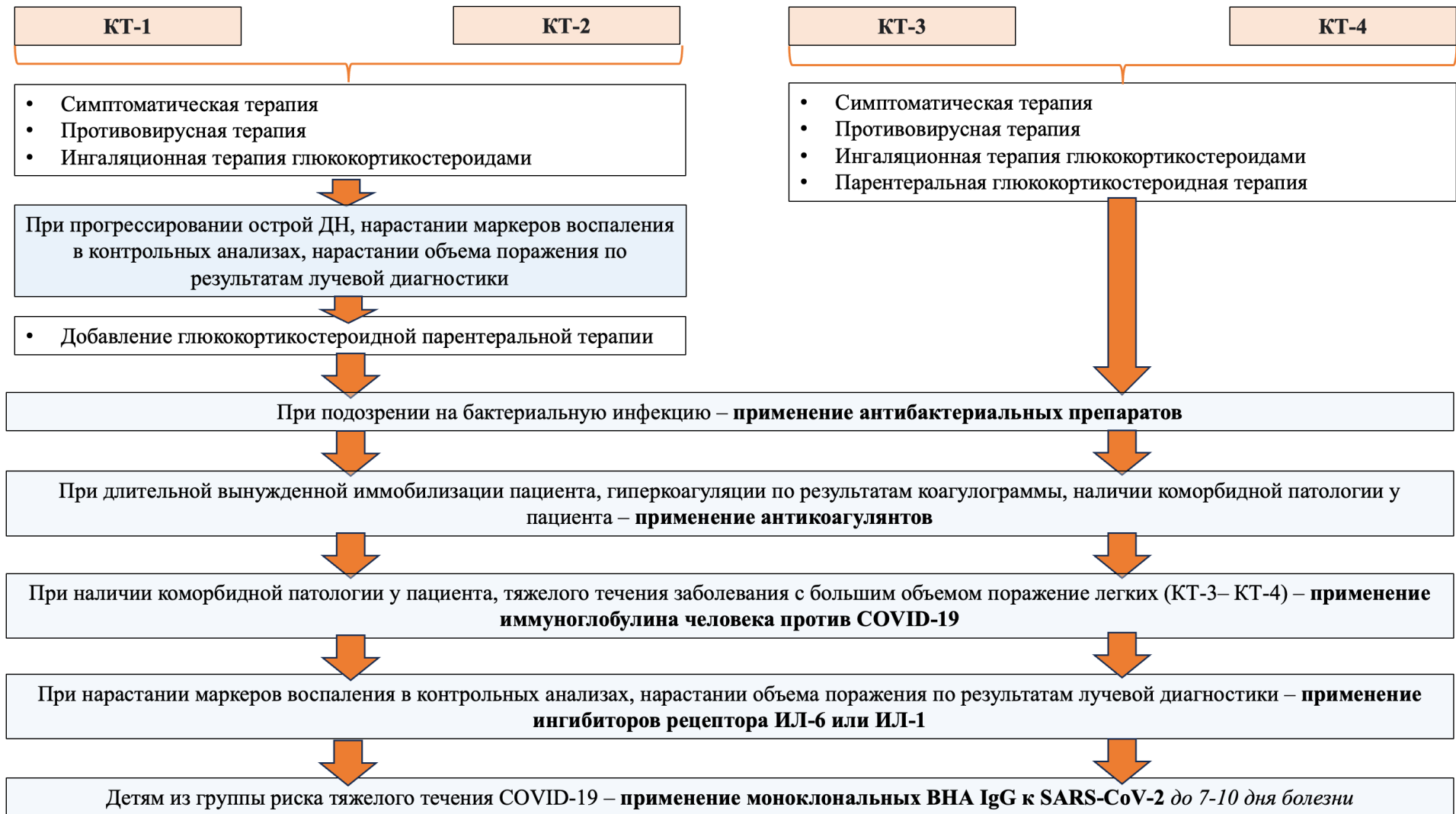


Рисунок 3.36 – Алгоритм лечения детей с COVID-19 и поражением легких в зависимости от объема поражения и наличия у них коморбидной патологии

### **3.9. Медицинская реабилитация препаратом аммонием глицирризинатом у детей, перенесших поражение легких, ассоциированное с новой коронавирусной инфекцией**

В период острого течения заболевания всем детям проводились реабилитационные мероприятия в условиях стационара, включающие в себя позиционирование, дыхательные гимнастики и массаж грудной клетки. Однако после выписки у детей сохранялись респираторные и общие жалобы. В качестве оценки эффективности и безопасности использования препарата аммония глицирризината у пациентов после перенесенного COVID-19 с поражением легких, имеющих постковидные проявления проведено наблюдательное исследование. В исследование было включено 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, в связи с чем им проводилась ингаляционная глюкокортикостероидная терапия, витаминотерапия (Витамин С и D), а также антикоагулянтная терапия. Помимо вышеуказанной терапии, 20 пациентов основной группы получали дополнительно противовоспалительный препарат аммония глицирризинат (АГ) ежедневно в течение 30 дней, остальные 20 пациентов составили контрольную группу.

Все 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. На визитах пациентам проводились физикальный осмотр, оценка ФВД, оценка кашля по шестибальной визуально-аналоговой шкале (ВАШ), оценка симптомов слабости, одышки, наличия мокроты по четырехбальной ВАШ (Таблица 3.37), оценка переносимости исследуемого препарата по ВАШ от 0 до 4 баллов (4 балла – отсутствие любых нежелательных явлений, а 0 баллов – потребность в отмене препарата и назначении дополнительной терапии) [25].

Таблица 3.37 – Балльная оценка по ВАШ

Балл	Кашель
0	Нет кашля
1	Единичные кашлевые толчки и/или кашель, не прерывающий сон в ночное время
2	Редкий кашель в течение дня и/или кашель прерывающий сон не чаще 2-х раз за ночь
3	Частый кашель, не влияющий на дневную активность и/или кашель прерывающий сон более 2-х раз за ночь
4	Частый кашель, снижающий дневную активность и/или кашель часто прерывающий сон
5	Тяжелый кашель, невозможность вести обычную активность и/или кашель не дающий возможности уснуть
Балл	Слабость, одышка, наличие мокроты
0	Отсутствие симптома
1	Слабое проявление
2	Средняя степень
3	Выраженное проявление симптома

В наблюдательную программу было включено 26 мальчиков (65%) и 14 девочек (35%). Распределение по возрасту пациентов и объему поражения легких, ассоциированному с COVID-19 представлено в Таблице 3.38.

Таблица 3.38 – Характеристики наблюдаемых пациентов

Показатель	Основная группа, абс. (%)	Контрольная группа, абс. (%)
Возраст		
7–11 лет	7 (35%)	2 (10%)
12 лет и старше	13 (65%)	18 (90%)
Поражение легких по КТ		
КТ-2	9 (45%)	14 (70%)
КТ-3	11 (55%)	6 (30%)

У всех наблюдаемых пациентов имелись жалобы на кашель, жалобы на одышку (более выраженную при физической нагрузке) встречались чаще у детей основной группы; жалобы на мокроту преобладали у детей контрольной группы. Характеристика клинических проявлений у пациентов основной и контрольной группы представлена на Рисунке 3.37.

Жалобы на кашель исходно присутствовали у всех детей в двух наблюдаемых группах. На фоне проводимой терапии к 30-му дню в основной группе частота кашля уменьшилась на 30%, при этом в контрольной группе кашель сохранялся у

всех пациентов ( $p=0,01$ ). Снижение одышки и выделения мокроты к 30-му дню в двух исследуемых группах были равными, статистически значимых различий выявлено не было. Слабость присутствовала у 18 пациентов основной группы и у всех пациентов контрольной группы, в динамике к 30-му дню проводимой терапии АГ у половины детей основной группы слабости не отмечалось, в контрольной группе данный симптом был купирован у лишь у двух детей ( $p=0,005$ ) (Рисунок 3.38).

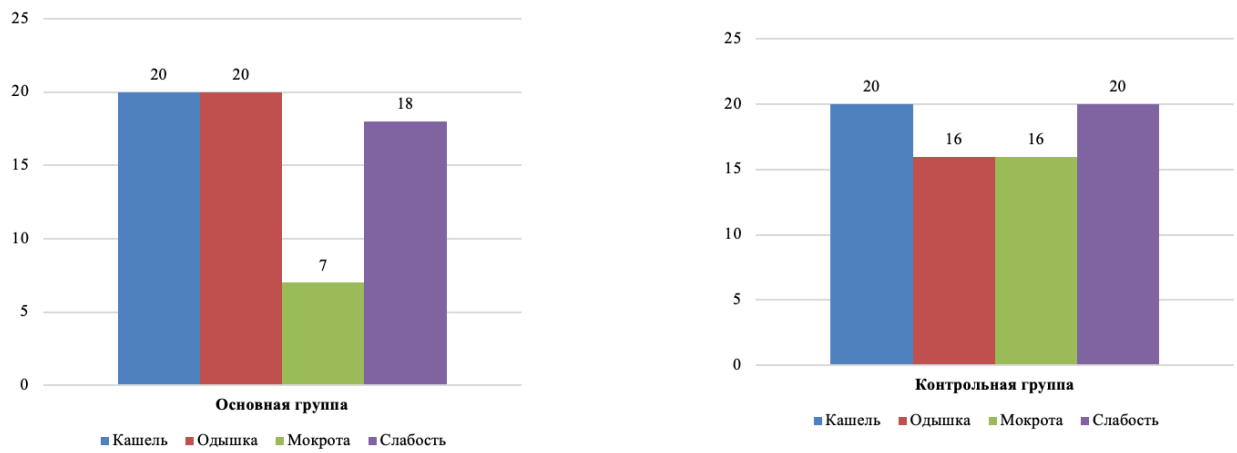


Рисунок 3.37 – Клинически проявления постковидного синдрома у детей основной группы и контрольной группы

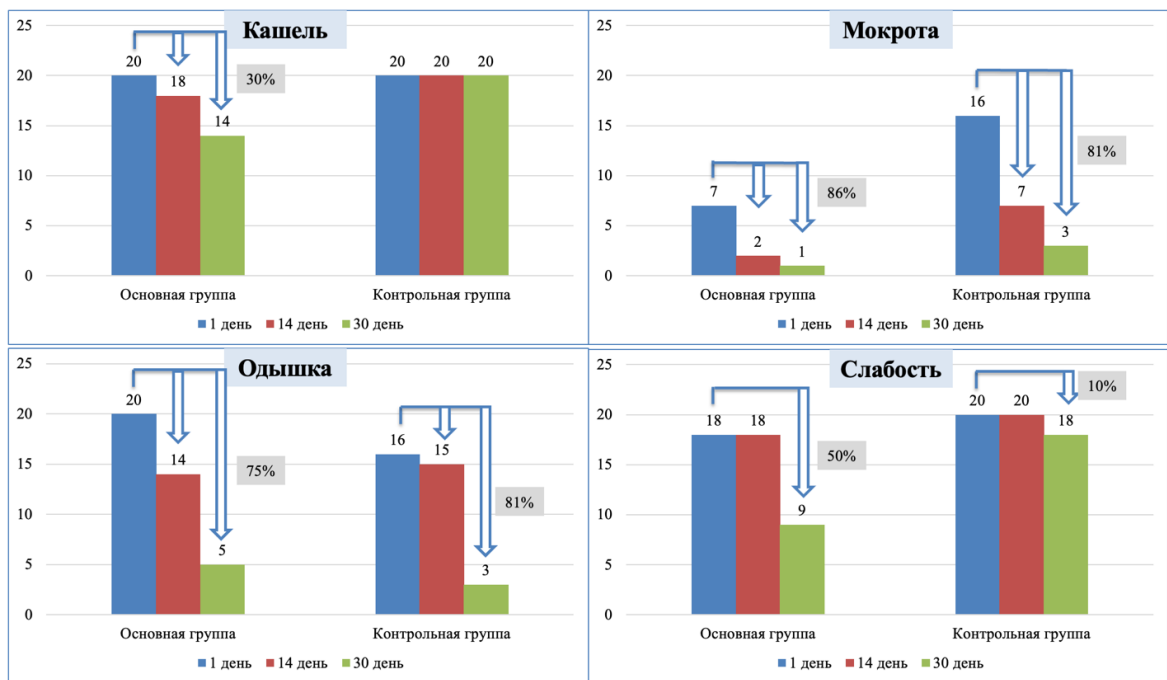


Рисунок 3.38 – Динамика общих и респираторных проявлений в основной группе и в контрольной группе

При оценке динамики выраженности симптомов по ВАШ в группах отмечались статистически значимые различий в отношении кашля и слабости. В основной группе на первом визите средняя оценка кашля по ВАШ составляла  $2,05 \pm 0,2$  балла, к 14-му дню она достоверно уменьшилась до  $1,45 \pm 0,3$  баллов, а к 30-му дню была более чем в 2,5 раза ниже исходных значений и составила  $0,75 \pm 0,4$  баллов, что соответствовало единичными кашлевыми толчкам или отсутствию кашля ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе интенсивность кашля в динамике значимо не менялась, к 30-му дню наблюдения составляла  $1,85 \pm 0,3$  балла, что в 2,5 раза выше показателей основной группой ( $p = 0,002$ ). При оценке симптома слабости в динамике наблюдалась схожая картина. Исходно в обеих группах данный симптом соответствовал средней степени выраженности ( $1,7 \pm 0,7$  и  $1,7 \pm 0,5$  баллов). К 30-му дню в основной группе отмечался существенный достоверный регресс интенсивности слабости, оценка по ВАШ составила  $0,45 \pm 0,4$  баллов (отсутствие симптома или его минимальные проявления) и была в 2,8 раза ниже в сравнении с контролем ( $1,25 \pm 0,3$  балла) ( $p = 0,005$ ). Динамика снижения балльной оценки симптомов одышки и мокроты к 30-му дню наблюдения была значительной в обеих группах детей, статистически значимых различий между группами выявлено не было (Таблица 3.39).

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 основной группы к 30-му дню наблюдения отмечалась повышение ЖЕЛ, в то время как у большей доли пациентов контрольной группы подобной положительной динамики выявлено не было и показатели ФВД достоверно не отличались от исходных (Таблица 3.40).

За период наблюдения лишь у 2 пациентов, получавших в терапии АГ, имели место незначительные нежелательные явления (невыраженная головная боль, сухость кожных покровов), не требовавшие отмены препарата.

Таблица 3.39 – Сравнительный анализ по визитам балльной оценки жалоб пациентов

Группы	Симптом	mean ± std			Уровень p (визиты 1–3)
		Визит 1 1-й день	Визит 2 14-й день	Визит 3 30-й день	
ОГ	Кашель	2,05±0,2	1,45±0,3	0,75±0,4	<0,05*
КГ		1,95±0,5	1,9±0,3	1,85±0,3	0,07
p				0,04*	0,002*
ОГ	Одышка	1,4±0,3	0,85±0,1	0,25±0,5	<0,05*
КГ		0,8±0,4	0,75±0,4	0,15±0,3	<0,05*
p				p >0,05	p >0,05
ОГ	Мокрота	1,4±0,4	0,85±0,2	0,25±0,3	<0,05*
КГ		0,9±0,6	0,35±0,5	0,15±0,2	<0,05*
p				p >0,05	p >0,05
ОГ	Слабость	1,7±0,7	1,4±0,3	0,45±0,4	<0,05
КГ		1,7±0,5	1,5±0,4	1,25±0,3	0,08
p				>0,1	0,005*

Примечание: ОГ – пациенты, получающие терапию АГ, КГ – пациенты не получающие терапию АГ; \* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Таблица 3.40 – Результаты исследования ФВД в основной группе и в контрольной группе

Группы	Симптом	mean ± std			Уровень p (визиты 1–3)
		Визит 1 1-й день	Визит 2 14-й день	Визит 3 30-й день	
ОГ	ОФВ1, % от должного	89,94±11,31	95,59±11,67	112,9±19,61	<0,05*
КГ		90,21±9,87	91,92±6,98	90,85±0,9	0,07
p				0,09	<0,05*
ОГ	ЖЕЛ, % от должного	77,1±5,11	81,8±7,7	99,8±5,4	<0,05*
КГ		76,8±6,4	79,75±4,1	80,1±0,3	0,09
p				0,08	<0,05*

Примечание: ОГ – пациенты, получающие терапию АГ, КГ – пациенты не получающие терапию АГ; \* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

### Клиническое наблюдение № 5.

Юноша, 17 лет (ИМТ=23,1 кг/м<sup>2</sup>), перенес новую коронавирусную инфекцию COVID-19 с поражением легких КТ-2. В постковидном периоде сохранялись жалобы на кашель, умеренную одышку при физической нагрузке, слабость. Пациенту была назначена терапия ингаляционными глюкокортикостероидами, проводилась терапия витамином группы D, антикоагулянтная терапия; дополнительно к вышеизложенной терапии был добавлен препарат аммония глицирризинат. Терапия проводилась в течение 30 дней.

**Клиническое наблюдение № 6.**

Мальчик, 14 лет (ИМТ=21,5 кг/м<sup>2</sup>), перенес новую коронавирусную инфекцию COVID-19 с поражением легких КТ-2. В постковидном периоде мальчик предъявлял жалобы на кашель, слабость, незначительную одышку при физической нагрузке. Пациенту была назначена терапия ингаляционными глюкокортикостероидами, проводилась терапия витамином группы D, антикоагулянтная терапия в течение 30 дней.

Оба ребенка в динамике наблюдались: у пациента, получающего АГ, уже к 14-му дню наблюдения отмечалась выраженная положительная динамика за счет регресса симптомов кашля и слабости, и к 30-му дню наблюдения одышка и кашель были полностью купированы, слабость имела легкое проявление; в то время как у ребенка, не получающего препарат АГ, положительная динамика в виде уменьшения степени выраженности клинических симптомов наблюдалась только к 30-му дню (кашель, слабость), степень выраженности одышки за весь период наблюдения не менялась (Рисунок 3.39).

Показатели ФВД у пациента, получающего АГ, к 30-му дню терапии нормализовались, в отличие от пациента, который не получал терапию АГ (Рисунок 3.40).

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют об эффективности и безопасности использования препарата аммония глицирризината у детей с COVID-19 и поражением легких.

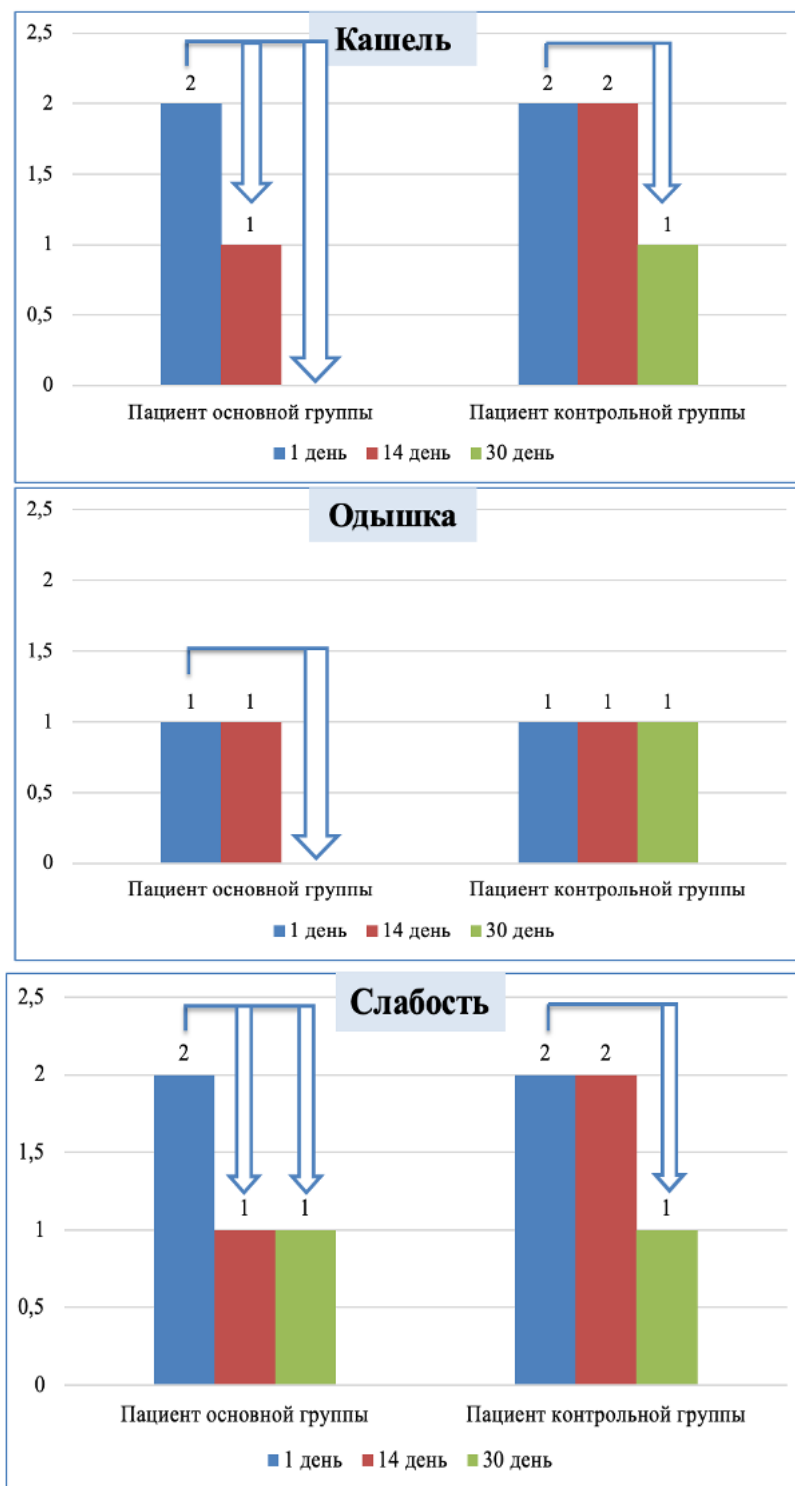


Рисунок 3.39 – Динамика выраженности клинических проявлений у пациента, получающего терапию аммонием глицирризинатом и пациента, не получающего терапию аммонием глицирризинатом

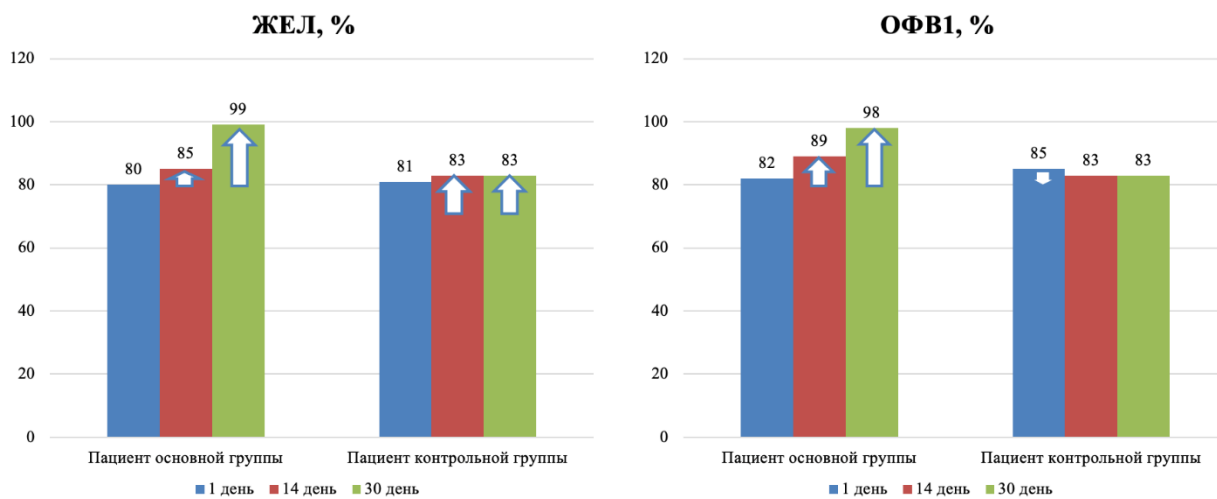


Рисунок 3.40 – Динамика показателей спирометрии у пациента, получающего терапию аммонием глицирризинатом и пациента, не получающего терапию аммонием глицирризинатом

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) представляет собой высококонтагиозное вирусное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением верхних и нижних дыхательных путей, протекающее в различных вариантах – от бессимптомного течения до тяжелых форм в виде ОРДС и синдрома системного воспаления, сепсиса с летальным исходом [20]. Значимость COVID-19 заключается в поражении легких. В связи с этим изучение характера изменения в легких, факторов риска тяжелого течения COVID-19 с поражением легких, исходов и их прогнозирования является актуальной задачей, которой посвящено данное исследование. В данной работе проводилось исследование детей Московского региона, получающих стационарное лечение в ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» и в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» в остром периоде заболевания, наблюдающихся в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» и в Клинике детских болезней Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в периоде выздоровления с клиническими проявлениями постковидного синдрома. В настоящее время COVID-19 является новой болезнью, поэтому актуальным является поиск характерных лабораторных и инструментальных изменений при поражении легких, ассоциированным с COVID-19. Большой интерес отмечен к проявлениям постковидного синдрома и поискам возможных реабилитационных мероприятий после перенесенного COVID-19.

В соответствии с поставленными задачами на **первом этапе исследования** была проведена демографическая, клинико-эпидемиологическая и инструментальная характеристика пациентов с вирусным поражением легких в острый период COVID-19 в современных условиях, включая структуру респираторных проявлений и общих проявлений, и клинико-морфологические сопоставления при летальных исходах.

Под нашим наблюдением находилось 149 детей. Подавляющее большинство детей были дети старше 12 лет (64%), что соответствует литературным данным [29]. Количество детей грудного возраста составили 14 пациентов (9%), из них 8 пациентов были девочки (57%), мальчиков под наблюдением находилось 6 человек (43%). Доля мальчиков среди заболевших COVID-19 и поражением легких во всех возрастных группа была больше (58%), чем девочек (42%), что также согласуется с литературными данными [86]. Проведенный анализ возрастной структуры детей с вирусным поражением легких, ассоциированным с COVID-19, показал, что в период наибольшей циркуляции геноварианта Delta наблюдались дети в возрасте 14 лет, в период циркуляции геноварианта Omicron – дети до 5 лет ( $p < 0,05$ ).

Наблюдаемые нами пациенты поступали в стационар на 1–25 день от начала заболевания, в среднем на 6 день. В день поступления пациентам устанавливался диагноз COVID-19, вирусное поражение легких. Своевременная диагностика поражения легких, ассоциированного с COVID-19, за которую мы принимали установление диагноза  $\leq 10$  суток от начала заболевания, отмечалась в 121 случае (81%). Диагноз COVID-19 и вирусное поражение легких был установлен от 11 до 15 дня у 18 пациентов (12%), от 15 дня и позже – у 10 пациентов (7%). Таким образом, у 81% диагноз вирусное поражение легких, ассоциированное с COVID-19, был установлен в оптимальный срок для назначения противовирусной терапии, подавляющей репликацию вируса.

В результате непрерывной эволюции вирусного генома SARS-CoV-2 появилось множество вариантов. B.1.617.2, также называемый Delta, является одним из наиболее опасных вариантов [161]. Новая коронавирусная инфекция, вызванная геновариантом Delta, характеризуется более тяжелой формой заболевания. Имеющиеся данные показывают, что геновариант Delta увеличивает риск госпитализации в 1,5–2 раза [80]. Основными симптомами COVID-19, вызванного геновариантом Delta, являлись лихорадка, сухой (или с небольшим количеством мокроты) кашель, одышка, слабость и миалгия [108]. У некоторых пациентов с тяжелой формой заболевания через неделю после начала болезни

возникла одышка и прогрессирующая гипоксемия, у других – быстро развивались ОРДС, септический шок, метаболический ацидоз, полиорганная недостаточность [115]. Полученные нами данные совпадают с литературными: в период наибольшей циркуляции геноварианта Delta у наблюдаемых нами пациентов преобладала фебрильная температура тела, гипоксемия различной степени выраженности.

Частота встречаемости клинических проявлений поражения легких, ассоциированного с COVID-19, по результатам проведенного нами исследования практически полностью соответствует большинству современных исследований [41, 65, 143]. Обязательным признаком, наблюдаемым фактически у всех детей, был кашель (94%). Повышение температуры тела 37,1–38,0°C наблюдалось у 54 детей (36%), 38,1–39,0°C – у 52 (35%) и 39,1–40,0°C – у 24 (16%). Дополнительными респираторными проявлениями являлись наличие ДН различной степени выраженности, которая наблюдалась у 74 пациентов (50%), одышка – у 57 пациентов (38%). Согласно имеющимся данным литературы, повышение температуры тела встречается в 51% случаев COVID-19, кашель – у 41%, одышка – у 9% [43].

Большинство наблюдаемых нами пациентов переносили COVID-19 с поражением легких < 25% (44%), что согласуется с данными, представленными в литературе [29]. Двустороннее уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» являлось самым часто встречающимся изменением (97%) по результатам проведенной лучевой диагностики. Для вирусного поражения легких характерно двустороннее поражение легочной ткани, наличие двусторонних уплотнений легочной ткани по типу «матового стекла», с возможным сочетанием с консолидацией, что встречалось у наших пациентов и что соответствует литературным данным [36].

У наблюдаемых нами детей с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, отмечались различные изменения гематологических показателей. Лейкопения была выявлена у 62 пациентов (42%). Нейтрофильный лейкоцитоз различной степени выраженности был выявлен у 20 пациентов (13,4%), что соответствует данным, представленным в статье X. Cui et al. (2021) [43].

Тромбоцитопения была выявлена у 36 пациентов (24,2%). Согласно литературным данным, снижение уровня тромбоцитов наблюдается у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Повышение уровня D-димера также свидетельствует о тяжелом течении COVID-19. У пациентов с большим объемом вирусного поражения легких отмечался более высокий уровень D-димера. Полученные нами данные схожи с литературными данными [43].

В 72,5% случаев у пациентов встречалось повышение СРБ, при этом повышение СРБ более чем в 7 раз встречалось у 37 детей (27%). Повышение СРБ более 90 мг/л отмечалось, как правило, у пациентов с поражением легких более 50%. Исследование ПКТ проводилось среди 37 пациентов с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, из них у 30 пациентов (81%) отмечено его повышение более 0,5 нг/мл, представленные нами данные схожи с имеющимися литературными данными [43]. Повышение сывороточного ферритина наблюдается при осложненных вирусных инфекциях. У пациентов, имеющих повышение сывороточного ферритина, имеется риск развития ОРДС [43]. Согласно нашим данным, наиболее часто более высокий уровень ферритина наблюдался у пациентов с большим объемом поражения легких, ассоциированным с COVID-19.

Летальные исходы в нашем исследовании развились у 3 (2%) детей. Согласно данным Ю.С. Александрович и соавт. (2021), из 94 детей, находящихся на лечении в условиях ОРИТ, погибло 25 детей, что составило 26,6%. Так же совпали и другие данные: факторами риска тяжелого течения коронавирусной инфекции у детей является наличие коморбидных состояний. Причиной летального исхода у всех представленных пациентов было развитие полиорганной недостаточности с развитием ОРДС, что вновь совпадало с нашими данными. Все описанные нами дети были в возрасте старше 12 лет, двое из трех пациентов – девочки, один мальчик [30]. При изучении морфологической картины легких в микропрепаратах выявленные изменения соответствовали экссудативной фазе заболевания. Выявленные нами изменения по результатам аутопсии: гиалиновые мембраны в просвете альвеол, десквамированный альвеолярный эпителий в просвете альвеол, острое полнокровие сосудов микроциркулярного русла, внутриальвеолярные

кровоизлияния соответствуют литературным данным. Согласно данным A. Khairwa et al. (2022), в 78,3% случаев наблюдалось диффузное альвеолярное повреждение альвеол, в 30,4% случаев – внутриальвеолярное кровоизлияния, гиперемия и отек встречались в 26% случаев [112].

На **втором этапе исследования** проводилась оценка клинических и лабораторных характеристик пациентов в зависимости от объема поражения легких. Все исследуемые пациенты были разделены на четыре группы: 1 группа – пациенты с COVID-19 и поражением легких менее 25% (КТ-1), 2 группа – пациенты с COVID-19 и поражением легких 25–50% (КТ-2), 3 группа – пациенты с COVID-19 и поражением легких 50–75% (КТ-3), 4 группа – пациенты с COVID-19 и поражением легких более 75% (КТ-4). Дети первых 7 лет жизни в большем количестве встречались в 1 группе (15%, 8%, 9%), дети 8–11 лет в равных долях встречались как в 1 группе (18%), так и во 2 и 4 группе (18%), дети 12 лет и старше чаще наблюдались в 3 (86%) и 4 группе (82%); полученные нами данные соответствуют литературным данным [120]. То, что дети старшего возраста чаще переносят COVID-19 с поражением легких тяжелее, нежели чем дети младшего возраста, связано, вероятнее всего, с меньшей чувствительностью детей к COVID-19, так как зрелость АПФ2 у детей может быть ниже, чем у взрослых. А старший возраст, в свою очередь, можно отнести ко взрослым пациентам. Другая гипотеза состоит в том, что дети в основном инфицируются взрослыми членами своей семьи, таким образом, дети инфицированы вторым или третьим поколением вируса, у которого, возможно, снижена патогенность. Кроме того, дети имеют более сильную врожденную иммунную систему и могут реагировать на патогены иначе, чем взрослые или подростки. У здоровых детей лимфоцитов, а особенно НК-клеток, больше, чем у здоровых взрослых. Количество лимфоцитов очень велико в первые месяцы жизни, что отмечалось в нашем исследовании: у детей до 1 года чаще встречалось легкое течение COVID-19 с поражением легких. В подростковом возрасте отмечается снижение количества лимфоцитов, тем самым можно сделать вывод, что дети подросткового возраста и взрослые пациенты более восприимчивы к тяжелому течению COVID-19 [158].

В качестве клинических симптомов в четырех исследуемых группах для оценки были взяты: температура тела, кашель, одышка, ДН. Оценка проводилась на момент поступления (1 день), на 3-й, 6-й день и на момент выписки. При оценке температуры тела установлено, что в 1 день в группах с большим объемом поражением легких, ассоциированным с COVID-19, отмечались большие цифры фебрильной лихорадки. Наличие кашля у пациентов в зависимости от степени поражения легких не различалось. ДН 1, 2 и 3 степени, одышка чаще встречались среди пациентов с более тяжелым течением COVID-19 и поражением легких. Наличие одышки и ДН 1, 2 и 3 степени при тяжелых поражениях легких, ассоциированных с COVID-19, связаны с большим объемом поражения легочной ткани, наличием «матовых стекол» чаще всего с консолидацией.

На **третьем этапе исследования** были определены факторы тяжелого течения COVID-19 с поражением легких. Принимая во внимания данные литературы, в качестве факторов тяжелого течения рассматривались наличие у пациентов коморбидной патологии, наличие лабораторных изменений определенных показателей (уровень тромбоцитов, СРБ, ферритина и D-димера) [43]. Согласно имеющимся литературным данным, дети с коморбидной патологией, включая хронические респираторные заболевания (бронхиальная астма средней и тяжелой степени тяжести, бронхолегочная дисплазия), заболевания эндокринной системы (ожирение, сахарный диабет), гематологические (серповидноклеточная анемия) и онкологические заболевания, могут подвергаться повышенному риску тяжелого течения COVID-19 [54]. Наблюдаемые нами пациенты, имеющие заболевания эндокринной системы (в данном случае рассматривались пациенты, имеющие ожирение той или иной степени), преобладали (40%) в группе пациентов с коморбидной патологией. 18% пациентов имели заболевания нервной системы, 4% – заболевания мочевыделительной системы, и 12% составили пациенты с заболеваниями дыхательной системы. В группе заболеваний с дыхательной системой встречались преимущественно пациенты с бронхолегочной дисплазией и бронхиальной астмой. Пациенты с коморбидной патологией переносили COVID-19 с поражением легких

большого объема. У данной группы пациентов отмечались более высокие цифры белка острой фазы воспаления СРБ, таким образом данный маркер рассматривался как фактор риска тяжелого течения COVID-19. Также установлено, что на момент поступления пациенты с объемом поражения легких КТ-3 и КТ-4 имели более высокий СРБ, что являлось статистически значимым ( $p < 0,05$ ). Повышение уровня D-димера, незначительное снижение уровня тромбоцитов является фактором риска тяжелого течения COVID-19 [24]. По полученным нами данным, уровень D-димера статистически значимо зависел от степени тяжести течения COVID-19 ( $p < 0,05$ ). Чем выше был уровень D-димера, тем больше объем поражения легких при COVID-19. Уровень ферритина также коррелировал от объема поражения легких ( $p < 0,05$ ). Статистически значимых различий в уровне тромбоцитов в четырех исследуемых группах выявлено не было, однако в 4 группе медиана тромбоцитов была ниже ( $162 \times 10^9/\text{л}$ ) нежели чем в 1 группе ( $211,5 \times 10^9/\text{л}$ ).

Учитывая то, что новая коронавирусная инфекция COVID-19 является новым заболеванием, которое по сегодняшний день подвергается изучению, важным моментом являлось определение тактики лечения и ведения пациентов с поражением легких, ассоциированным с COVID-19. Данная задача решалась на **четвертом этапе исследования**. В самом начале пандемии COVID-19 поражение легких при COVID-19 расценивалось как типичная бактериальная пневмония, ввиду чего большинство пациентов получали антибактериальные препараты. Терапия проводилась согласно действующим клиническим протоколам на момент их госпитализации. Согласно нашим данным, 80% детей получали антибактериальную терапию, и лишь 63% пациентов получали ее обоснованно. В ходе пандемии были установлены критерии необходимости назначения антибактериальной терапии: лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево (согласно возрастным нормам), повышение уровня ПКТ более 0,5 нг/мл, наличие бактериального агента по результатам ПЦР-диагностики или иммуноферментного анализа, предшествующее хирургическое лечение в момент госпитализации пациента с COVID-19 и поражением легких. В обязательном порядке фактически все пациенты (76%) получали противовирусную терапию. Назначение

противовирусной терапии зависело от дня заболевания на момент обращения в стационар. Также, учитывая наличие гипоксемии различной степени выраженности, пациентам проводилась глюкокортикостероидная терапия. В ходе исследования был отмечен положительный эффект использования ингаляционных форм глюкокортикостероидов (будесонида) в остром периоде вирусного поражения легких, ассоциированного с COVID-19. Использование будесонида показало снижение респираторных проявлений на 66% в сравнении с 46% пациентов, не получающих данную терапию. Такие же результаты были получены в ходе исследования зарубежных ученых по эффективности ингаляционных форм будесонида на ранней стадии COVID-19 [101].

Согласно действующим протоколам лечения COVID-19, терапия моноклональными ВНА рекомендована пациентам из группы риска вне зависимости от степени тяжести заболевания [15]. Результаты наблюдательного исследования эффективности и безопасности применения ВНА у детей групп риска тяжелого течения COVID-19 показали, что применение моноклональных ВНА оказывает положительный клинический эффект за счет купирования фебрильной лихорадки, уменьшения степени выраженности острой ДН, снижения воспалительных лабораторных маркеров.

На **пятом этапе исследования** определялась эффективность реабилитационных мероприятий у детей после перенесенного COVID-19 с поражением легких КТ-2, КТ-3. В ходе изучения COVID-19 установлено, что после перенесенной инфекции у большинства пациентов после выписки из стационара сохраняются респираторные жалобы различной степени выраженности. В ходе изучения пандемии COVID-19 данные симптомы получили название – постковидный синдром. Именно поэтому, на сегодняшний день важной и актуальной темой является изучение постковидного синдрома и разработка эффективных реабилитационных мероприятий после перенесенного COVID-19. Всем пациентам после перенесенного COVID-19, особенно с поражением легких, должны проводиться реабилитационные мероприятия. Помимо мероприятий, проводимых в рамках санаторно-курортного лечения, возможно и использование

форм медикаментозной коррекции постковидных нарушений. В качестве такого средства для медикаментозной коррекции нами был рассмотрен препарат аммония глицирризинат, который пациенты основной группы получали в течение 30 дней. При оценке симптомов в динамике у пациентов, получающих аммония глицирризинат, отмечалось статистически значимое снижение симптомов кашля и слабости ( $p < 0,05$ ). Эффективность данного препарата была отмечена по результатам проведенной функциональной диагностики легких (спирометрии).

## 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 аспаргатаминотрансферазы – у 10%, повышение 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 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 вируснейтрализующих моноклональных антител к SARS-CoV-2 у пациентов с тяжелым течением заболевания (КТ-2 – КТ-4), у пациентов с коморбидной патологией 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 вируснейтрализующих моноклональных антител к SARS-CoV-2, что позволит предупредить прогрессирование заболевания и снизит риск его 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.

**ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

- Дальнейший поиск предикторов возможного риска тяжелого течения COVID-19.
- Дальнейшее изучение возможных реабилитационных мероприятий детям с поражением легких, ассоциированным с COVID-19.
- Дальнейшее изучение профилактики тяжелого течения COVID-19 у детей, имеющих коморбидную патологию.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ – аммония глицирризинат

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ВНА – вируснейтрализующие антитела

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

ДН – дыхательная недостаточность

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

КГ – контрольная группа

КТ – компьютерная томография

КФК – креатининкиназа

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

Me – медиана

МНО – международное нормализованное отношение

ОГ – основная группа

ОР – относительный риск

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду

ОШ – отношение шансов

ПКТ – прокальцитонин

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВД – функция внешнего дыхания

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

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

Ig – иммуноглобулин

Mean  $\pm$  std – среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение

MERS-CoV – Middle East respiratory syndrome-related coronavirus / коронавирус ближневосточного респираторного синдрома

NT-proBNP – натрийуретический пептид

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

SpO<sub>2</sub> – периферическая сатурация (насыщение) крови кислородом

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беляшова, М.А. Интерстициальные заболевания легких у детей первых двух лет жизни: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 – Педиатрия / Беляшова Мария Александровна; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». – Москва, 2017. – 113 с.
2. Болевич, С.Б. Комплексный механизм развития COVID-19 / С.Б. Болевич, С.С. Болевич // Сеченовский вестник. – 2020. – Т. 11. – № 2. – С. 50–61.
3. 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.
4. Воробьева, Н.А. Прогностическая значимость Д-димера при COVID-19 / Н.А. Воробьева, А.И. Воробьева // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2021. – № 5–6. – С. 36–42.
5. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18» (утв. Министерством здравоохранения РФ 26 октября 2023 г.). – URL: [https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://static.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/609/original/%25D0%2592%25D0%259C%25D0%25A0\\_short\\_V18.pdf&ved=2ahUKEwiZ59OK28yLAXViKBAIH RzrH5kQFnoECCIQAQ&usg=AOvVaw3cKUjMzKsMNBS2QW9dWbvj](https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://static.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/609/original/%25D0%2592%25D0%259C%25D0%25A0_short_V18.pdf&ved=2ahUKEwiZ59OK28yLAXViKBAIH RzrH5kQFnoECCIQAQ&usg=AOvVaw3cKUjMzKsMNBS2QW9dWbvj) – Текст: электронный. (Дата обращения: 10.06.2024)
6. Глазырина, А.А. Современные клинико-эпидемиологические особенности и основные пути совершенствования медицинской помощи детям с болезнью Кавасаки: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 – Педиатрия / Глазырина Анастасия Александровна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2020. – 170 с.
7. Драчева, Н.А. Клинико-лабораторные особенности коронавирусной инфекции COVID-19 в сочетании с острыми респираторными инфекциями у детей: дис. ...

канд. мед. наук: 3.1.22. Инфекционные болезни / Драчева Наталья Алексеевна; ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. – Москва, 2024. – 182 с.

8. Инструкция по унификации микроскопических методов исследования секционного и биопсийного материала для патологоанатомов педиатрического профиля (утв. Минздравом СССР 02.07.1980 N 11-53/6). – URL: <https://recipe.ru/nd/medical-activities/instruktsiya-po-unifikatsii-mikroskopicheskikh-metodov-issledovaniya-sektsionnogo-i-biopsijnogo-materiala-dlya-patologoanatomov-pediatricheskogo-profilya-utv-minzdravom-sssr-02-07-1980-n-11-53-6/> – Текст: электронный. (Дата обращения: 10.06.2024)

9. Инфекция SARS-CoV-2 у детей (опыт ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России) / ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; под ред. А.П. Фисенко. — Москва: Полиграфист и издатель, 2022. — 340 с. — ISBN 978-5-6047928-5-8. – Текст: непосредственный.

10. Исследование умерших с подозрением на коронавирусную инфекцию (COVID-19): Временные методические рекомендации / А.В. Ковалев, Г.А. Франк, П.В. Минаева, Е.С. Тучик. – Москва: б. и., 2020. – 85 с. – URL: [https://www.rcsme.ru/files/Finish\\_MR\\_COVID-19\\_RCSME\\_08\\_04\\_2020.pdf](https://www.rcsme.ru/files/Finish_MR_COVID-19_RCSME_08_04_2020.pdf) – Текст: электронный. (Дата обращения: 10.06.2024)

11. Кардиальные и вегетативные проявления long-COVID у детей / Е.А. Дегтярёва, А.В. Горелов, Х.Ю. Симоновская [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – Т. 17. – № 5. – С. 75–82.

12. Карпенко, М.А. Интерстициальное заболевание легких нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев: диагностика, течение и лечение: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 – Педиатрия / Карпенко Максим Александрович; ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. – Москва, 2022. – 124 с.

13. Клинико-эпидемиологические особенности пациентов, госпитализированных с COVID-19 в различные периоды пандемии в Москве / Н.И. Брико, В.А. Коршунов, С.В. Краснова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – Т. 99. – № 3. – С. 287–299.

14. 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.
15. Клинический протокол лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы / И.М. Османов, Е.И. Алексеева, Л.Н. Мазанкова [и др.]; Под редакцией А.И. Хрипуна. – Москва: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2021. – 92 с. – ISBN: 978-5-907404-80-9. – Текст: непосредственный.
16. Курбанова, С.Х. Характеристика, факторы риска поражений сердечно-сосудистой системы и предикторы неблагоприятных исходов у детей с болезнью Кавасаки: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.21. Педиатрия / Курбанова Седа Хасановна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2022. – 194 с.
17. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов: методические рекомендации / С.П. Морозов, Д.Н. Проценко, С.В. Сметанина [и др.] // Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». – Вып. 65. – Москва: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2020. – 76 с. – Текст: непосредственный.
18. Методические рекомендации. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 (03.07.2020) (утв. Минздравом России) – URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020\\_дети\\_COVID-19\\_v2.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_дети_COVID-19_v2.pdf) – Текст: электронный. (Дата обращения: 10.06.2024)
19. 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.

20. 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. – Текст: непосредственный.

21. Новые возможности противовоспалительной терапии в комплексном лечении пациентов с COVID-19 / Е.В. Мелехина, А.Д. Музыка, Е.Ю. Солдатова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2021. – Т. 19. – № 2. – С. 27–36.

22. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. – Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. – 340 с. – ISBN: 978-5-7508-1910-2. – URL: [https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/594/sqywwl4tg5arqff6xvl5dss0l7vvuank/Gosudarstvennyu-doklad.-O-sostoyanii-sanitarno\\_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoj-Federatsii-v-2021-godu.pdf](https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/594/sqywwl4tg5arqff6xvl5dss0l7vvuank/Gosudarstvennyu-doklad.-O-sostoyanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoj-Federatsii-v-2021-godu.pdf) – Текст: электронный. (Дата обращения: 10.06.2024)

23. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. – Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. – 368 с. – ISBN: 978-5-7508-2012-2. – URL: <https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/b50/t4kqksh4b12a2iwjnha29922vu7naki5/GD-SEB.pdf> – Текст: электронный. (Дата обращения: 10.06.2024)

24. Опыт применения биологической терапии (тоцилизумаб) у детей с тяжелыми формами COVID-19 / Л.Н. Мазанкова, И.М. Османов, Э.Р. Самитова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2022. – Т. 20. – № 1. – С. 32–41.
25. 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.
26. Орлова, О.С. Клиническая характеристика пациентов в период Long-COVID и оптимизация лечения, основанная на использовании гипербарической оксигенации и кислородно-гелиевых респираторных смесей: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.18. Внутренние болезни / Орлова Ольга Сергеевна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2023. – 162 с.
27. Особенности патологической анатомии легких при COVID-19 / М.В. Самсонова, А.Л. Черняев, Ж.Р. Омарова [и др.] // Пульмонология. – 2020. – Т. 30. – № 5. – С. 519–532.
28. Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство / Н.А. Геппе, А.В. Горелов, Е.Г. Кондюрина [и др.]. – 2-е изд., обновленное. – Москва:МедКом-Про, 2020. – 232 с. – ISBN: 978-5-9500978-2-9. – Текст: непосредственный.
29. Поражение легких при COVID-19 и внебольничной пневмонии у детей: сравнительный клинико-лабораторный анализ / И.В. Лещенко, С.А. Царькова, М.А. Лапшин, А.М. Аристархова // Пульмонология. – 2021. – Т. 31. – № 3. – С. 296–303.
30. Предикторы летального исхода новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей / Ю.С. Александрович, Д.В. Прометной, П.И. Миронов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18. – № 4. – С. 29–36.
31. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 29 октября 2021 г. №1070 «Об организации оказания медицинской помощи детям, имеющим факторы риска по развитию тяжелого течения новой коронавирусной инфекции

(COVID-19), в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы». – URL: <https://mosgorzdrav.ru> – Текст: электронный. (Дата обращения: 10.06.2024)

32. Садвакасова, Г.П. Характеристика признаков COVID-19-ассоциированной пневмонии, выявляемых с помощью компьютерной томографии / Г.П. Садвакасова, А.К. Джусипов // Наука и здравоохранение. – 2022. – Т. 24. – № 1. – С. 6–13.

33. Самитова, Э.Р. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей: эпидемиологические, клинико-патогенетические особенности, тактика диагностики и лечения: дис. ... док. мед. наук: 3.1.22. Инфекционные болезни; 3.2.2. Эпидемиология / Самитова Эльмира Растямовна; ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – Москва, 2024. – 336 с.

34. Свидетельство о 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 / Т.А. Гутырчик, А.Б. Малахов, П.В. Бережанский. Правообладатель: Гутырчик Татьяна Александровна. – 2023620105, заявл. 19.01.2023; опубл. 26.01.2023, Бюл. № 2.

35. Свидетельство о 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 / Т.А. Гутырчик, А.Б. Малахов, П.В. Бережанский, Т.И. Юшина, Н.А. Гутырчик. Правообладатель: Гутырчик Татьяна Александровна. – 2023620180, заявл. 27.01.2023; опубл. 08.02.2023, Бюл. № 2.

36. Тюрин, И.Е. Визуализация изменений в легких при коронавирусной инфекции (обзор литературы и собственные данные) / И.Е. Тюрин, А.Д. Струтынская // Пульмонология. – 2020. – Т. 30. – № 5. – С. 658–670.

37. Эпидемиологическая обстановка и распространение COVID-19 в мире по состоянию на 8.00 мск от 12.05.2024 г. – URL: [https://www.rosпотребнадзор.ru/region/korono\\_virus/epid.php](https://www.rosпотребнадзор.ru/region/korono_virus/epid.php) – Текст: электронный. (Дата обращения: 10.06.2024)
38. 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.
39. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study / С. Huang, L. Huang, Y. Wang [et al.] // Lancet. – 2021. – Vol. 397. – № 10270. – P. 220–232.
40. A clinical case definition of postCOVID-19 condition by a Delphi consensus / J.B. Soriano, S. Murthy, J.C. Marshall [et al.]; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition // Lancet Infect Dis. – 2022. – Vol. 22. – № 4. – P. e102–e107.
41. A retrospective study of the clinical characteristics of COVID-19 infection in 26 children / A. Tang, W. Xu, M. Shen [et al.] // medRxiv. – 2020. – doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.08.20029710>
42. A severe acute respiratory syndrome coronavirus that lacks the E gene is attenuated in vitro and in vivo / M.L. DeDiego, E. Alvarez, F. Almazán [et al.] // J Virol. – 2007. – Vol. 81. – № 4. – P. 1701–1713.
43. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) / X. Cui, Z. Zhao, T. Zhang [et al.] // J Med Virol. – 2021. – Vol. 93. – № 2. – P. 1057–1069.
44. Acute transverse myelitis of childhood due to novel coronavirus disease 2019: the first pediatric case report and review of literature / H. Nejad Biglari, R. Sinaei, S. Pezeshki, F. Khajeh Hasani // Iran J Child Neurol. – 2021. – Vol. 15. – № 1. – P. 107–112.

45. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target / H. Zhang, J.M. Penninger, Y. Li [et al.] // *Intens Care Med.* – 2020. – Vol. 46. – № 4. – P. 586–590.
46. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus / W. Li, M.J. Moore, N. Vasilieva [et al.] // *Nature.* – 2003. – Vol. 426. – № 6965. – P. 450–454.
47. Arbidol for preventing and treating influenza in adults and children / L. Huang, L. Zhang, Y. Liu [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – Vol. 2017. – CD011489.
48. Askin, F.B. Pneumocystis infection masquerading as diffuse alveolar damage: a potential source of diagnostic error / F.B. Askin, A.L. Katzenstein // *Chest.* – 1981. – Vol. 79. – № 4. – P. 420–422.
49. Belouzard, S. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites / S. Belouzard, V.C. Chu, G.R. Whittaker // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2009. – Vol. 106. – № 14. – P. 5871–5876.
50. Beyond the clot: perfusion imaging of the pulmonary vasculature after COVID-19 / R.T. Dhawan, D. Gopalan, L. Howard [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2021. – Vol. 9. – № 1. – P. 107–116.
51. C-Reactive protein as a prognostic indicator in hospitalized patients with COVID-19 / M. Sharifpour, S. Rangaraju, M. Liu [et al.]; Emory COVID-19 Quality & Clinical Research Collaborative // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15. – № 11. – Art. e0242400.
52. Caspase-11-mediated endothelial pyroptosis underlies endotoxemia-induced lung injury / K.T. Cheng, S. Xiong, Z. Ye [et al.] // *J Clin Invest.* – 2017. – Vol. 127. – № 11. – P. 4124–4135.
53. Causes and prognosis of diffuse alveolar damage diagnosed on surgical lung biopsy / J.G. Parambil, J.L. Myers, M.C. Aubry, J.H. Ryu // *Chest.* – 2007. – Vol. 132. – № 1. – P. 50–57.
54. Characteristics of hospitalized children with SARS-CoV-2 in the New York City metropolitan area / S. Verma, R. Lumba, H.M. Dapul [et al.] // *Hosp Pediatr.* – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 71–78.

55. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection / A. Bernheim, X. Mei, M. Huang [et al.] // *Radiology*. – 2020. – Vol. 295. – № 3. – Art. 200463.
56. Chest CT Findings in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Its Relationship With Clinical Features / J. Wu, X. Wu, W. Zeng [et al.] // *Invest Radiol*. – 2020. – Vol. 55. – № 5. – P. 257–261.
57. Chest CT in COVID-19 pneumonia: a correlation of lung abnormalities with duration and severity of symptoms / M.M. Dawoud, T.M. Dawoud, N.Y.A. Ali, H.A. Nagy // *Egypt J Radiol Nucl Med*. – 2020. – Vol. 51. – Art. 246.
58. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review / Z. Ye, Y. Zhang, Y. Wang [et al.] // *Eur Radiol*. – 2020. – Vol. 30. – № 8. – P. 4381–4389.
59. Chest Radiographic and CT Findings of the 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Analysis of Nine Patients Treated in Korea / S.H. Yoon, K.H. Lee, J.Y. Kim [et al.] // *Korean J Radiol*. – 2020. – Vol. 21. – № 4. – P. 494–500.
60. Children with COVID-19 in pediatric emergency departments in Italy / N. Parri, M. Lenge, D. Buonsenso; Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group // *New Engl J Med*. – 2020. – Vol. 383. – № 2. – P. 187–190.
61. Chrzanowski, J. Glycyrrhizin: An old weapon against a novel coronavirus / J. Chrzanowski, A. Chrzanowska, W. Graboń // *Phytother Res*. – 2021. – Vol. 35. – № 2. – P. 629–636.
62. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV / Y.D. Peng, K. Meng, H.Q. Guan [et al.] // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. – 2020. – Vol. 48. – № 6. – P. 450–455.
63. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China / Q. Ruan, K. Yang, W. Wang [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2020. – Vol. 46. – № 5. – P. 846–848.

64. Comparison of exercise intensity during four early rehabilitation techniques in sedated and ventilated patients in ICU: a randomised cross-over trial / C. Medrinal, Y. Combret, G. Prieur [et al.] // *Crit Care*. – 2018. – Vol. 22. – № 1. – Art. 110.
65. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: What obstetricians need to know / S.A. Rasmussen, J.C. Smulian, J.A. Lednicky [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2020. – Vol. 222. – № 5. – P. 415–426.
66. COVID-19 in children and the dynamics of infection in families / K.M. Posfay-Barbe, N. Wagner, M. Gauthey [et al.] // *Pediatr*. – 2020. – Vol. 146. – № 2. – Art. e20201576.
67. COVID-19 in children: analysis of the first pandemic peak in England / S.N. Ladhani, Z. Amin-Chowdhury, H.G. Davies [et al.] // *Arch Dis Child*. – 2020. – Vol. 105. – № 12. – P. 1180–1185.
68. COVID-19 in children: heterogeneity within the disease and hypothetical pathogenesis / N. Suratannon, W.A. Dik, P. Chatchatee, P.M. van Hagen // *Asian Pac J Allergy Immunol*. – 2020. – Vol. 38. – № 3. – P. 170–177.
69. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management / R. Ochani, A. Asad, F. Yasmin [et al.] // *Infez Med*. – 2021. – Vol. 29. – № 1. – P. 20–36.
70. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. – London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2024. – ISBN: 978-1-4731-3943-5. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567261/> – Текст: электронный. (Дата обращения: 10.06.2024)
71. COVID-19 trends among persons aged 0–24 years—United States, March 1–December 12, 2020 / E. Leidman, L.M. Duca, J.D. Omura [et al.] // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. – 2021. – Vol. 70. – № 3. – P. 88–94.
72. COVID-19: A Review of Potential Treatments (Corticosteroids, Remdesivir, Tocilizumab, Bamlanivimab/Etesevimab, and Casirivimab/Imdevimab) and Pharmacological Considerations / S. Nhean, M.E. Varela, Y.N. Nguyen [et al.] // *J Pharm Pract*. – 2023. – Vol. 36. – № 2. – P. 407–417.

73. Critical roles of platelets in lipopolysaccharide-induced lethality: effects of glycyrrhizin and possible strategy for acute respiratory distress syndrome / Z. Yu, Y. Ohtaki, K. Kai [et al.] // *Int Immunopharmacol.* – 2005. – Vol. 5. – № 3. – P. 571–580.
74. CT imaging changes of corona virus disease 2019(COVID-19): a multi-center study in Southwest China / X. Li, W. Zeng, X. Li [et al.] // *J Transl Med.* – 2020. – Vol. 18. – № 1. – Art. 154.
75. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) / M. Chung, A. Bernheim, X. Mei [et al.] // *Radiology.* – 2020. – Vol. 295. – № 1. – P. 202–207.
76. CT manifestations of two cases of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia / Y. Fang, H. Zhang, Y. Xu [et al.] // *Radiology.* – 2020. – Vol. 295. – № 1. – P. 208–209.
77. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study / Y. Yao, J. Cao, Q. Wang [et al.] // *J Intensive Care.* – Vol. 8. – Art. 49.
78. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus / Z.M. Chen, J.F. Fu, Q. Shu [et al.] // *World J Pediatr.* – 2020. – Vol. 16. – № 3. – P. 240–246.
79. Downregulation of type III interferons in patients with severe COVID-19 / Y. Fukuda, T. Homma, H. Inoue [et al.] // *J Med Virol.* – 2021. – Vol. 93. – № 7. – P. 4559–4563.
80. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirusinfected pneumonia / Q. Li, X. Guan, P. Wu [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382. – № 13. – P. 1199–1207.
81. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab / X. Xu, M. Han, T. Li [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2020. – Vol. 117. – № 20. – P. 10970–10975.
82. Effects of glycyrrhizin on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in a mouse model / S.A. Lee, S.H. Lee, J.Y. Kim, W.S. Lee // *J Thorac Dis.* – 2019. – Vol. 11. – № 4. – P. 1287–1302.
83. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia / F. Song, N. Shi, F. Shan [et al.] // *Radiology.* – 2020. – Vol. 297. – № 3. – Art. E346.

84. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? / A. Huertas, D. Montani, L. Savale [et al.] // *Eur Respir J.* – 2020. – Vol. 56. – № 1. – Art. 2001634.
85. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC working group for atherosclerosis and vascular biology, and the ESC Council of basic cardiovascular science / P.C. Evans, G.Ed. Rainger, J.C. Mason [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2020. – Vol. 116. – № 14. – P. 2177–2184.
86. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China / Y. Dong, X. Mo, Y. Hu [et al.] // *Pediatrics.* – 2020. – Vol. 145. – № 6. – Art. e20200702.
87. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging / D.M. Hansell, A.A. Bankier, H. MacMahon [et al.] // *Radiology.* – 2008. – Vol. 246. – № 3. – P. 697–722.
88. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset / C. Carvalho-Schneider, E. Laurent, A. Lemaigen [et al.] // *Clin Microbiol Infect.* – 2021. – Vol. 27. – № 2. – P. 258–263.
89. Frasca, D. Influence of obesity on pneumococcus infection risk in the elderly / D. Frasca, J. McElhaney // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2019. – Vol. 10. – Art. 71.
90. Frequency and distribution of chest radiographic findings in COVID-19 positive patients / H.Y.F. Wong, H.Y.S. Lam, A.H. Fong [et al.] // *Radiology.* – 2020. – Vol. 296. – № 2. – P. E72–E78.
91. Functional Exhaustion of Type I and II Interferons Production in Severe COVID-19 Patients / C. Ruetsch, V. Brglez, M. Crémoni [et al.] // *Front Med (Lausanne).* – 2021. – Vol. 7. – Art. 603961.
92. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus / J. Cinatl, B. Morgenstern, G. Bauer [et al.] // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361. – № 9374. – P. 2045–2946.
93. Gross examination report of a COVID-19 death autopsy / Q. Liu, R.S. Wang, G.Q. Qu [et al.] // *Fa Yi Xue Za Zhi.* – 2020. – Vol. 36. – № 1. – P. 21–23.

94. Hemagglutinin-esterase, a novel structural protein of torovirus / L.A. Cornelissen, C.M. Wierda, F.J. van der Meer [et al.] // *J Virol.* – 1997. – Vol. 71. – № 7. – P. 5277–5286.
95. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa / H. Xu, L. Zhong, J. Deng [et al.] // *Int J Oral Sci.* – 2020. – Vol. 12. – № 1. – Art. 8.
96. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation / A. Simonnet, M. Chetboun, J. Poissy [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* – 2020. – Vol. 28. – № 7. – P. 1195–1199.
97. High-resolution CT features of 17 cases of corona virus disease 2019 in Sichuan province, China / S. Zhang, H. Li, S. Huang [et al.] // *Eur Respir J.* – 2020. – Vol. 55. – № 4. – Art. 2000334.
98. Hurst, K.R. Characterization of a critical interaction between the coronavirus nucleocapsid protein and nonstructural protein 3 of the viral replicase-transcriptase complex / K.R. Hurst, C.A. Koetzner, P.S. Masters // *J Virol.* – 2013. – Vol. 87. – № 16. – P. 9159–9172.
99. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia / L. Lin, L. Lu, W. Cao, T. Li // *Emerg Microbes Infect.* – 2020. – Vol. 9. – № 1. – P. 727–732.
100. Identification of a coronavirus hemagglutinin-esterase with a substrate specificity different from those of influenza C virus and bovine coronavirus / A. Klausegger, B. Strobl, G. Regl [et al.] // *J Virol.* – 1999. – Vol. 73. – № 5. – P. 3737–3743.
101. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial / S. Ramakrishnan, D.V. Nicolau Jr, B. Langford [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2021. – Vol. 9. – № 7. – P. 763–772.
102. Inhibition mechanism and hot-spot prediction of nine potential drugs for SARS-CoV-2 Mpro by large-scale molecular dynamic simulations combined with accurate binding free energy calculations / S. Luo, K. Huang, X. Zhao [et al.] // *Nanoscale.* – 2021. – Vol. 13. – № 17. – P. 8313–8332.

103. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China / Y. Pan, H. Guan, S. Zhou [et al.] // *Eur Radiol.* – 2020. – Vol. 30. – № 6. – P. 3306–3309.
104. Innate immune response of human alveolar type II cells infected with severe acute respiratory syndrome-coronavirus / Z. Qian, E.A. Travanty, L. Oko [et al.] // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2013. – Vol. 48. – № 6. – P. 742–748.
105. Interferon- $\alpha$ 2b Treatment for COVID-19 / Q. Zhou, V. Chen, C.P. Shannon [et al.] // *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – Art. 1061.
106. Interim statement on COVID-19 vaccination for children and adolescents. – URL: <https://www.who.int/news/item/24-11-2021-interim-statement-on-covid-19-vaccination-for-children-and-adolescents> – Текст: электронный. (Дата обращения: 10.06.2024)
107. Into the Eye of the Cytokine Storm / J.R. Tisoncik, M.J. Korth, C.P. Simmons [et al.] // *Microbiol Mol Biol Rev.* – 2012. – Vol. 76. – № 1. – P. 16–32.
108. Islam, K.U. An Update on Molecular Diagnostics for COVID-19 / K.U. Islam, J. Iqbal // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2020. – Vol. 10. – Art. 560616.
109. Kanne, J.P. Chest CT Findings in 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infections from Wuhan, China: Key Points for the Radiologist / J.P. Kanne // *Radiology.* – 2020. – Vol. 295. – № 1. – P. 16–17.
110. Kass, D.A. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages / D.A. Kass, P. Duggal, O. Cingolani // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – № 10236. – P. 1544–1545.
111. Kawai, T. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity / T. Kawai, M.V. Autieri, R. Scalia // *Am J Physiol Cell Physiol.* – 2021. – Vol. 320. – № 3. – P. C375–C391.
112. Khairwa, A. Autopsy findings of COVID-19 in children: a systematic review and meta-analysis / A. Khairwa, K.R. Jat // *Forensic Sci Med Pathol.* – 2022. – Vol. 18. – № 4. – P. 516–529.
113. Kong, W. Chest Imaging Appearance of COVID-19 Infection / W. Kong, P.P. Agarwal // *Radiol Cardiothorac Imaging.* – 2020. – Vol. 2. – № 1. – Art. e200028.

114. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges / Y.W. Tang, J.E. Schmitz, D.H. Persing [et al.] // *J Clin Microbiol.* – 2020. – Vol. 58. – № 6. – P. e00512–00520.
115. Li, X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it "typical" ARDS? / X. Li, X. Ma // *Crit Care.* – 2020. – Vol. 24. – № 1. – Art. 198.
116. «LONG COVID»: an insight / M.S. Ahmad, R.A. Shaik, R.K. Ahmad [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2021. – Vol. 25. – № 17. – P. 5561–5577.
117. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms / B. Silva Andrade, S. Siqueira, W.R. de Assis Soares [et al.] // *Viruses.* – 2021. – Vol. 13. – № 4. – Art. 700.
118. Mason, R.J. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective / R.J. Mason // *Eur Respir J.* – 2020. – Vol. 55. – № 4. – Art. 2000607.
119. Nextstrain SARS-CoV-2 resources. – URL: <https://nextstrain.org/sars-cov-2/> – Текст: электронный. (Дата обращения: 10.06.2024)
120. Nikolopoulou, G.B. COVID-19 in Children: Where do we Stand? / G.B. Nikolopoulou, H.C. Maltezou // *Arch Med Res.* – 2022. – Vol. 53. – № 1. – P. 1–8.
121. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19) / Y. Zhou, J. Chi, W. Lv, Y. Wang // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2021. – Vol. 37. – № 2. – Art. e3377.
122. Outcomes among confirmed cases and a matched comparison group in the Long-COVID in Scotland study / C.E. Hastie, D.J. Lowe, A. McAuley [et al.] // *Nat Commun.* – 2022. – Vol. 13. – № 1. – Art. 6540.
123. Patel, V.B. ACE2/Ang 1-7 axis: a critical regulator of epicardial adipose tissue inflammation and cardiac dysfunction in obesity / V.B. Patel, R. Basu, G.Y. Oudit // *Adipocyte.* – 2016. – Vol. 5. – № 3. – P. 306–311.
124. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort / D.T. Arnold, F.W. Hamilton, A. Milne [et al.] // *Thorax.* – 2021. – Vol. 76. – № 4. – P. 399–401.

125. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19 / A. Carfi, R. Bernabei, F. Landi; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group // *JAMA*. – 2020. – Vol. 324. – № 6. – P. 603–605.
126. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19 / S. Sciascia, F. Aprà, A. Baffa [et al.] // *Clin Exp Rheumatol*. – 2020. – Vol. 38. – № 3. – P. 529–532.
127. Post-acute COVID-19 syndrome / A. Nalbandian, K. Sehgal, A. Gupta [et al.] // *Nat Med*. – 2021. – Vol. 27. – № 4. – P. 601–615.
128. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study / O. Moreno-Pérez, E. Merino, J.M. Leon-Ramirez [et al.] // *J Infect*. – 2021. – Vol. 82. – № 3. – P. 378–383.
129. Post-COVID-19 syndrome: the persistent symptoms at the post-viral stage of the disease: a systematic review of the current data / F. Salamanna, F. Veronesi, L. Martini [et al.] // *Front Med (Lausanne)*. – 2021. – Vol. 8. – Art. 653516.
130. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19 / E. Garrigues, P. Janvier, Y. Kherabi [et al.] // *J Infect*. – 2020. – Vol. 81. – № 6. – P. e4–e6.
131. Potential Role of Interferons in Treating COVID-19 Patients / M. Haji Abdolvahab, S. Moradi-Kalbolandi, M. Zarei [et al.] // *Int Immunopharmacol*. – 2021. – Vol. 90. – Art. 107171.
132. Preliminary guidelines for the clinical evaluation and management of long COVID / Y. Kim, S.E. Kim, T. Kim [et al.] // *Infect Chemother*. – 2022. – Vol. 54. – № 3. – P. 566–597.
133. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer / S. Tian, W. Hu, L. Niu [et al.] // *J Thorac Oncol*. – 2020. – Vol. 15. – № 5. – P. 700–704.
134. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 / M. Ackermann, S.E. Verleden, M. Kuehnel [et al.] // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 383. – № 2. – P. 120–128.

135. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / H. Shi, X. Han, N. Jiang [et al.] // *Lancet Infect Dis.* – 2020. – Vol. 20. – № 4. – P. 425–434.
136. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality / J.J. Zhang, X. Dong, G.H. Liu, Y.D. Gao // *Clin Rev Allergy Immunol.* – 2023. – Vol. 64. – № 1. – P. 90–107.
137. SARS-CoV-2 induces transcriptional signatures in human lung epithelial cells that promote lung fibrosis / J. Xu, X. Xu, L. Jiang [et al.] // *Respir Res.* – 2020. – Vol. 21. – № 1. – Art. 182.
138. SARS-CoV-2 strategically mimics proteolytic activation of human ENaC / P. Anand, A. Puranik, M. Aravamudan [et al.] // *Elife.* – 2020. – Vol. 9. – Art. e58603.
139. Schoggins, J.W. Interferon-stimulated genes: roles in viral pathogenesis / J.W. Schoggins // *Curr Opin Virol.* – 2014. – Vol. 6. – P. 40–46.
140. Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis / J.L. Nieto-Torres, M.L. DeDiego, C. Verdiá-Báguena [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2014. – Vol. 10. – № 5. – Art. e1004077.
141. Severe SARS-CoV-2 Infection in Children With Suspected Acute Abdomen: A Case Series From a Tertiary Hospital in Spain / M. Cabrero-Hernández, A. García-Salido, I. Leoz-Gordillo [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2020. – Vol. 39. – № 8. – P. e195–e198.
142. Severity, predictors and clinical correlates of post-COVID syndrome (PCS) in Germany: a prospective, multi-centre, population-based cohort study / T. Bahmer, C. Borzikowsky, W. Lieb [et al.]; NAPKON study group // *EClinicalMedicine.* – 2022. – Vol. 51. – Art. 101549.
143. Shen, K.L. Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue / K.L. Shen, Y.H. Yang // *World J Pediatr.* – 2020. – Vol. 16. – № 3. – P. 219–221.
144. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19 / V. Chopra, S.A. Flanders, M. O'Malley [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2021. – Vol. 174. – № 4. – P. 576–578.

145. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults / A. Subramanian, K. Nirantharakumar, S. Hughes [et al.] // *Nat Med.* – 2022. – Vol. 28. – № 8. – P. 1706–1714.
146. Symptoms associated with a positive result for a swab for SARS-CoV-2 infection among children in Alberta / J.A. King, T.A. Whitten, J.A. Bakal, F.A. McAlister // *CMAJ.* – 2021. – Vol. 193. – № 1. – P. E1–E9.
147. Tanner, T. Hyperinflammation and the utility of immunomodulatory medications in children with COVID-19 / T. Tanner, D.M. Wahezi // *Paediatr Respir Rev.* – 2020. – Vol. 35. – P. 81–87.
148. The clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia / K. Li, J. Wu, F. Wu [et al.] // *Invest Radiol.* – 2020. – Vol. 55. – № 6. – P. 327–331.
149. The nucleocapsid protein of coronaviruses acts as a viral suppressor of RNA silencing in mammalian cells / L. Cui, H. Wang, Y. Ji [et al.] // *J Virol.* – 2015. – Vol. 89. – № 17. – P. 9029–9043.
150. The Potential of Glycyrrhizinate in the Management of COVID-19: A Systematic Review of the Efficacy and Safety of Glycyrrhizin Preparations in the Treatment of SARS and MERS / H. Li, Y. Hu, H. Tang [et al.] // *Am J Chin Med.* – 2020. – Vol. 48. – № 7. – P. 1539–1552.
151. Therapeutic Effectiveness of Interferon- $\alpha$ 2b Against COVID-19: The Cuban Experience / R. Pereda, D. González, H.B. Rivero [et al.] // *J Interferon Cytokine Res.* – 2020. – Vol. 40. – № 9. – P. 438–442.
152. Thin-section CT of severe acute respiratory syndrome: evaluation of 73 patients exposed to or with the disease / K. Wong, G.E. Antonio, D.S. Hui [et al.] // *Radiology.* – 2003. – Vol. 228. – № 2. – P. 395–400.
153. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / F. Pan, T. Ye, P. Sun [et al.] // *Radiology.* – 2020. – Vol. 295. – № 3. – P. 715–721.
154. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100

patients in Brescia, Italy / P. Toniati, S. Piva, M. Cattalini [et al.] // *Autoimmun Rev.* – 2020. – Vol. 19. – № 7. – Art. 102568.

155. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19: Clinical outcomes, inflammatory marker kinetics, and safety / J.A. Hill, M.P. Menon, S. Dhanireddy [et al.] // *J Med Virol.* – 2021. – Vol. 93. – № 4. – P. 2270–2280.

156. Tocilizumab Treatment for Cytokine Release Syndrome in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: Survival and Clinical Outcomes / C.C. Price, F.L. Altice, Y. Shyr [et al.] // *Chest.* – 2020. – Vol. 158. – № 4. – P. 1397–1408.

157. Use of Xpert MTB/RIF Ultra assays among paediatric tuberculosis experts in Europe / P. Villanueva, O. Neth, N. Ritz, M. Tebruegge; Paediatric Tuberculosis Network European Trials Group // *Eur Respir J.* – 2018. – Vol. 51. – № 5. – Art. 1800346.

158. Will children reveal their secret? the coronavirus dilemma / L. Cristiani, E. Mancino, L. Matera [et al.] // *Eur Respir J.* – 2020. – Vol. 55. – № 4. – Art. 2000749.

159. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) Epidemiological Updates and Monthly Operational Updates archive. – URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/situation-reports-archive> – Текст: электронный. (Дата обращения: 10.06.2024)

160. Yüce, M. COVID-19 diagnosis -A review of current methods / M. Yüce, E. Filiztekin, K.G. Özkaya // *Biosens Bioelectron.* – 2021. – Vol. 172. – Art. 112752.

161. Zhan, Y. B.1.617.2 (Delta) Variant of SARS-CoV-2: features, transmission and potential strategies / Y. Zhan, H. Yin, J.Y. Yin // *Int J Biol Sci.* – 2022. – Vol. 18. – № 5. – P. 1844–1851.