

Журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК
при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации

МЕДИЦИНСКИЙ ОППОНЕНТ



WWW.PROFFOPPONENT.RU

3.2022

ISSN: 2619-0001 (PRINT)
ISSN 2713-0444 (ONLINE)

АКАДЕМИК РАН ВИКТОР ВАСИЛЬЕВИЧ МАЛЕЕВ

**СЧАСТЬЕ — ЭТО ЗНАТЬ,
ЧТО ТЫ ПОМОГАЕШЬ ЛЮДЯМ**

ОСОБЕННОСТИ ГЕНОВАРИАНТОВ COVID-19

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ COVID-19

МОДЕЛЬ РАСПРОСТРАНЕНИЯ SARS-COV-2

ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ COVID-19

ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ
ФЕНОМЕНЫ COVID-19

СЕРДЦЕ И КОРОНАВИРУС

МИКРОБИОЦЕНОЗ КИШЕЧНИКА

COVID-19 И ЖКТ

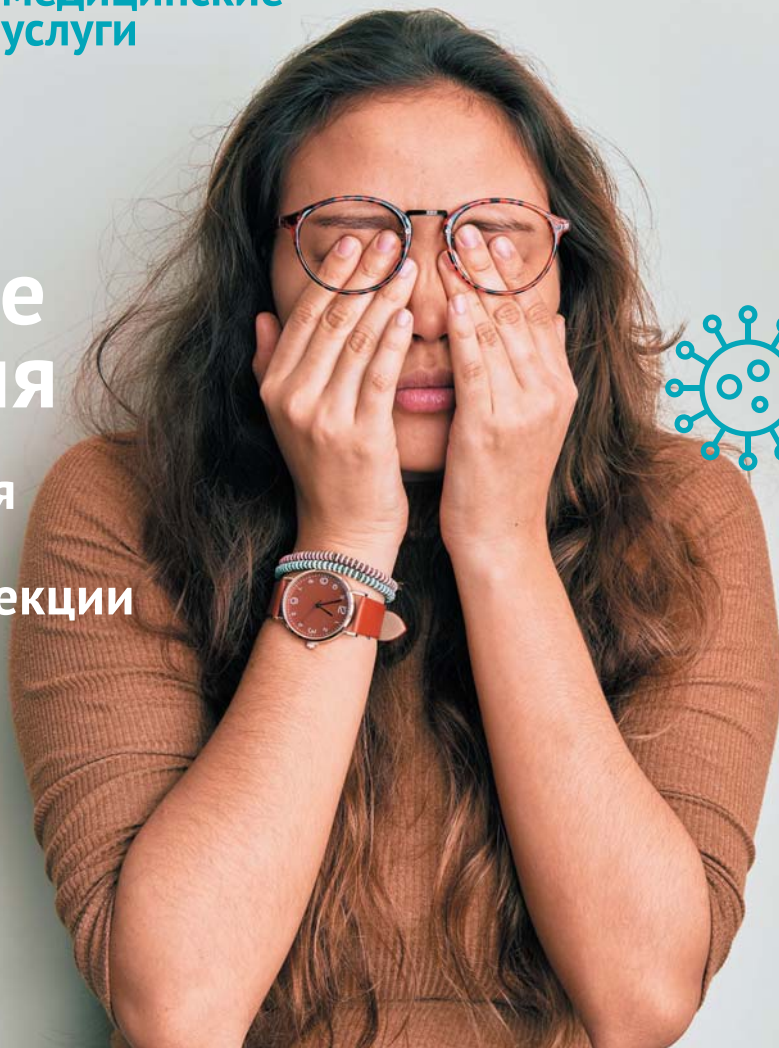
ТУБЕРОЗНЫЙ
СКЛЕРОЗ



**ИНФЕКЦИИ. COVID-19.
ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ.
ПЕДИАТРИЯ**

Комплексные исследования

для оценки состояния после перенесенной коронавирусной инфекции



№ ОБС158 Контрольное исследование после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции, включая COVID-19

№ ОБС172 Диагностика постковидного синдрома

№ ОБС159 Первичное лабораторное обследование детей при подозрении на развитие осложнений после инфекции COVID-19

№ ОБС177 Комплексное лабораторное обследование после перенесенного COVID-19. Диагностика постковидного синдрома (без определения IgG антител к вирусу SARS-CoV-2)

№ ОБС180 Для переболевших COVID-19. Обследование функции почек

№ ОБС179 Для переболевших COVID-19. Обследование функции печени

№ ОБС178 Для переболевших COVID-19. Оценка кардиориска

№ ОБС181 Для переболевших COVID-19. Витамины и минералы

*РЕКЛАМА



РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ / РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Авад З., д.м.н., профессор (Каир, Египет)
Авдеев С.Н., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Адамян Л.В., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Акимян В.Г., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Акуд М., д.м.н., профессор (Бостон, США)
Алексеева Е.И., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Анциферов М.Б., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Аполихин О.И., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва)
Аполихина И.А., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Арутюнов Г.П., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Ашрафян Л.А., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Балаболкин И.И., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Баранов А.А., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Боровик Т.Э., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Брико Н.И., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Валента Р., д.м.н., профессор (Вена, Австрия)
Вольф Ф.В., д.м.н., профессор (Регенсбург, Германия)
Горелов А.В., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Готье С.В., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Дженкинс Р.Л., д.м.н., профессор (Бостон, США)
Ди Ренцо Дж.К., д.м.н., профессор (Перуджа, Италия)
Долгушина Н.В., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Драпкина О.М., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Захарова И.Н., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Ильина Н.И., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Индолфи Дж., д.м.н., профессор (Флоренция, Италия)
Колесников С.И., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Краснопольский В.И., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Курцер М.А., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Кучма В.Р., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Лобзин Ю.В., академик РАН, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Мартин Б., д.м.н., профессор (Огайо, США)
Назарова Н.М., д.м.н. (Москва, Россия)
Ненашева Н.М., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Никифоров В.С., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Остроумова О.Д., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Пампура А.Н., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Попов Т., д.м.н., профессор (София, Болгария)
Прилепская В.Н., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Райсман Я., д.м.н., профессор (Амстелвин, Голландия)
Румянцев А.Г., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Сайганов С.А., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Стародубов В.И., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Стукус Д., д.м.н., профессор (Огайо, США)
Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Тутельян В.А., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Фисенко А.П., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Хаитов М.Р., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Хаитов Р.М., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Хохлова С.В., д.м.н. (Москва, Россия)
Хубутия М.Ш., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Чазова И.Е., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Чуланов В.П., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Чучалин А.Г., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Эберт А., д.м.н., профессор (Берлин, Германия)
Эльгер К., д.м.н., профессор (Бонн, Германия)
Юренева С.В., д.м.н. (Москва, Россия)
Ющук Н.Д., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Яцык С.П., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)

Главные редакторы

Г.Т. Сухих, д.м.н., профессор, акад. РАН (Москва, Россия)
А.П. Фисенко, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Р. Валента, д.м.н., профессор (Вена, Австрия)

Технический редактор

А.А. Краснова

Редактор-корректор

М.В. Соколова

Дизайн и верстка

Б.Д. Шульгин

Учредитель и издатель

000 «Оппонент»



Генеральный директор

В.С. Романов

Главный редактор издательства

С.В. Камзолова, д.м.н.

Адрес редакции

109028, Москва, ул. Земляной Вал, 50а, стр. 4.

Тел./факс: +7 (495) 663-39-00.

Сайт: <http://www.proffopponent.ru>.

E-mail: proffopponent@mail.ru.

Подписка

Подписной индекс по объединенному каталогу «Пресса России»: 79620.

Подписка в редакции: gedorponent@mail.ru.

Научно-практический рецензируемый журнал «Медицинский оппонент», выходит 4 раза в год, поднимает проблемы клинической медицины в России и за рубежом, способствует продвижению отечественного здравоохранения в мировом пространстве и освещению инновационных разработок и методик.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Свидетельство о регистрации средства массовой информации: ПИ № ФС77-72419 от 28.02.2018.

Журнал является научным изданием для врачей, поэтому на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 № 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию».

При перепечатке материалов ссылка на журнал «Медицинский оппонент» обязательна.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения 000 «Оппонент».

Ответственность за содержание рекламных материалов несут рекламодатели.

Ответственность за достоверность приведенных сведений, за наличие данных, не подлежащих открытой публикации, и точность информации по цитируемой литературе несут авторы. Позиция редакции может не совпадать с мнением автора.

Материалы, переданные в редакцию, не возвращаются, рецензируются.

Требования к оформлению статей размещены на сайте www.proffopponent.ru.

ISSN: 2619-0001 (Print),
2713-0444 (Online).

Журнал включен с 2018 года в Российский индекс научного цитирования, импакт-фактор за 2 года — 0,800.

Входит в перечень рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата или доктора наук.

Все права защищены. 2022 г.

Дата выхода журнала: июнь — июль 2022 г.

Тираж — 35 000 экз.

© 000 «Оппонент», 2022

Editors-in-Chief

G.T. Sukhikh, PhD, professor, acad. RAS (Moscow, Russia)
A.P. Fisenko, PhD, professor (Moscow, Russia)
R. Valenta, PhD, professor (Vienna, Austria)

Technical Editor

A.A. Krasnova

Editor-proofreader

M.V. Sokolova

Design and Layout

B.D. Shulgin

Publishing House

000 «Opponent»



CEO

V.S. Romanov

Editor-in-Chief of the publishing house

S.V. Kamzolova, PhD

Editorial Office

109028, Ul. Zemlianoi Val, 50a, b. 4, Moscow.

Tel./fax: +7 (495) 663-39-00.

Website: <http://www.proffopponent.ru>.

E-mail: proffopponent@mail.ru.

Subscribe

Pressa Rossii catalogue index: 79620.

Editorial: redopponent@mail.ru.

The scientific and practical journal «Medical Opponent», published 4 times a year, covers the problems of clinical medicine in Russia and abroad, makes the promotion of domestic medicine in the world and highlights innovative developments and methods.

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information, Technology and Mass Media (Roskomnadzor). Series PI No. FS77-72419, February 28, 2018.

This journal is included in Russian Science Citation Index (RSCI).

The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editorial board.

No part of this issue may be reproduced without permission of the 000 «Opponent».

At a reprint of materials the link on journal «Medical Opponent» is mandatory.

Advertisers are responsible for the content of advertisements.

Authors are responsible for reliable information, for the availability of data are not subject to open publication, and accuracy of information of the cited literature.

The editorial standpoint may not correspond with authors' opinions.

All incoming manuscripts are subject to review.

Editors do not correspond with authors, whose articles are considered unsuitable for the publication. Materials sent to the editor will not be returned, will be reviewed.

Requirements for articles formatting are posted on the website www.proffopponent.ru.

ISSN: 2619-0001 (Print),

2713-0444 (Online).

In the Russian Science Citation Index since 2018.
Impact Factor: 0,800

The journal has been included in the «List of leading reviewed scientific editions, in which the basic scientific results of dissertations on competition of scientific degrees of candidate or doctors of sciences should be published» according to decision of Presidium of the Higher Certifying Commission on the Ministry of Science and higher education of the Russian Federation.

All rights reserved. 2022.

Date of Issue: June — July 2022.

Printing — 35 000 copies.

© 000 «Opponent», 2022

EDITORIAL BOARD / EDITORIAL COUNCIL

Awad Z., PhD, professor (Cairo, Egypt)
Avdeev S.N., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Adamyan L.V., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Akimkin V.G., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Akoad M., PhD, professor (Boston, USA)
Alekseeva E.I., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Antsiferov M.B., PhD, professor (Moscow, Russia)
Apolikhin O.I., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Apolikhina I.A., PhD, professor (Moscow, Russia)
Arutyunov G.P., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Ashrafyan L.A., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Balabolkin I.I., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Baranov A.A., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Borovik T.E., PhD, professor (Moscow, Russia)
Brico N.I., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Valenta R., PhD, professor (Vienna, Austria)
Wolf F.W., PhD, professor (Regensburg, Germany)
Gorelov A.V., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Gotye S.V., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Jenkins R.L., PhD, professor (Boston, USA)
Di Renzo G.C., PhD, professor (Perugia, Italy)
Dolgushina N.V., PhD, professor (Moscow, Russia)
Drapkina O.M., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Zaharova I.N., PhD, professor (Moscow, Russia)
Ilina N.I., PhD, professor (Moscow, Russia)
Indolfi G., PhD, professor (Florence, Italy)
Kolesnikov S.I., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Krasnopolskiy V.I., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Kurtser M.A., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Kuchma V.R., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Lobzin Yu.V., acad. RAS, PhD, professor (St. Petersburg, Russia)
Maev I.V., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Martin B., PhD, professor (Ohio, USA)
Nazarova N.M., PhD (Moscow, Russia)
Nenasheva N.M., PhD, professor (Moscow, Russia)
Nikiforov V.S., PhD, professor (St. Petersburg, Russia)
Ostroumova O.D., PhD, professor (Moscow, Russia)
Pampura A.N., PhD, professor (Moscow, Russia)
Popov T., PhD, professor (Sohpia, Bulgaria)
Prilepskaya V.N., PhD, professor (Moscow, Russia)
Reisman Y., PhD, professor (Amstelveen, Holland)
Rumyantsev A.G., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Siganov S.A., PhD, professor (St. Petersburg, Russia)
Serov V.N., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Starodubov V.I., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Stukus D., PhD, professor (Ohio, USA)
Sukhikh G.T., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Tutelyan V.A., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Fisenko A.P., PhD, professor (Moscow, Russia)
Khaitov M.R., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Khaitov R.M., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Khokhlova S.V., PhD (Moscow, Russia)
Khubutia M.Sh., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Chazova I.E., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Chulanov V.P., PhD, professor (Moscow, Russia)
Chuchalin A.G., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Shestakova M.V., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Shlyakhto E.V., acad. RAS, PhD, professor (St. Petersburg, Russia)
Ebert A., PhD, professor (Berlin, Germany)
Elger K., PhD, professor (Bonn, Germany)
Yureneva S.V., PhD (Moscow, Russia)
Uschuk N.D., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Yatsik S.P., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)

ОТ РЕДАКЦИИ

5 А.П. Фисенко

ГЛАВНЫЙ ОППОНЕНТ

ИНТЕРВЬЮ, МНЕНИЯ, ПРОБЛЕМЫ, БИОГРАФИИ

6–12 **Счастье — это знать, что ты помогаешь людям**
В.В. Малеев, С.В. Камзолова**ПЕРСПЕКТИВА**

НОВЫЕ ОТКРЫТИЯ, ИССЛЕДОВАНИЯ, РЕШЕНИЯ

14–20 **Микробиоценоз кишечника с позиции теории саморегуляции**
Н.Г. Куликова, А.А. Плоскирева, В.Г. Акимкин22–30 **Клинико-лабораторные особенности COVID-19 у детей, госпитализированных в инфекционное отделение в период доминирования различных геновариантов SARS-CoV-2**
А.Д. Музыка, Т.В. Шалбарова, О.О. Погорелова, Р.Г. Гукасян, С.П. Кремплевская, Т.С. Сабинаина, Е.В. Мелехина**ДОКАЗАНО И ПОКАЗАНО**

НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

31–33 **Построение модели среды распространения SARS-CoV-2**
А.С. Ботин, А.Е. Плоскирев34–44 **Вирусные поражения нижних дыхательных путей у детей в период пандемии COVID-19: этиологические особенности и возможности коррекции**
Т.С. Сабинаина, Е.В. Мелехина, Д.В. Усенко, Г.С. Тархишвили, Н.Г. Сугян, Д.В. Новиков**QUANTUM SATIS**

ПРОВЕРЕНО НА ПРАКТИКЕ

45–50 **Проблемы поликистоза почек у детей с туберозным склерозом на современном этапе**

С.Л. Морозов, О.Р. Пирузиева, М.Ю. Дорофеева, О.В. Катышева, О.В. Тарасова, Е.С. Сахарова, В.В. Длин

52–60 **COVID-19 и система органов пищеварения у детей (обсуждение последних данных)**

Л.А. Харитонова, К.И. Григорьев, А.А. Плоскирева, Л.В. Богомаз, Т.В. Кучеря, А.В. Лукьянов, Э.Р. Галлямова, И.Д. Сидорова, А.М. Ибрагимова

АКТУАЛЬНЫЙ ВОПРОС

МНЕНИЯ, ОБСУЖДЕНИЯ, ВЕРСИИ

61–64 **Дерматологические феномены в клинике COVID-19: описание случая медикаментозной токсидермии у пациентки с подтвержденным диагнозом «новая коронавирусная инфекция»**
А.А. Плоскирева, А.В. Лукьянов65–69 **Клинико-лабораторные особенности бактериальных осложнений COVID-19 у госпитализированных больных**
Е.А. Бурдакова, А.А. Гришаева, Н.Т. Шапиева, Л.К. Алимова, А.М. Домкина, Л.С. Жидков, Ж.Б. Понежева, А.В. Агейкин**КЛИНИЧЕСКИЙ ВЫБОР**

ПЛАНЫ, ВИДЫ, АЛГОРИТМЫ ЛЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ

70–75 **Сочетанное течение инфекции, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*, и COVID-19 у стационарных больных**
Л.В. Феклисова, М.К. Хадисова, С.В. Николаева, И.С. Аллахвердиев, О.А. Пачес76–80 **Постковидный синдром. Случай из практики**
Х.Г. Омарова, В.В. Макашова, Ж.Б. Понежева, А.А. Плоскирева

EDITORIAL

5 A.P. Fisenko

MAIN OPPONENT

INTERVIEWS, OPINIONS, DISCUSSIONS, BIOGRAPHIES

6–12 **Happiness is to know that you help people**
V.V. Maleev, S.V. Kamzolova

PERSPECTIVE

NEW OPENINGS, RESEARCH, SOLUTIONS

14–20 **The intestinal microbiota from the standpoint of self-regulation**
N.G. Kulikova, A.A. Ploskireva, V.G. Akimkin

22–30 **Clinical and laboratory features of COVID-19 in children hospitalized in an infectious disease ward during the prevalence of different SARS-CoV-2 gene variants**
A.D. Muzyka, T.V. Shalbarova, O.O. Pogorelova, R.G. Gukasyan, S.P. Kremplevskaya, T.S. Sabinina, E.V. Melekhina

PROVEN AND PROVED

SCIENTIFIC EVIDENCE OF MEDICAL INTERVENTIONS

31–33 **Building a model of the SARS-CoV-2 distribution environment**
A.S. Botin, A.E. Ploskirev

34–44 **Viral infections of the lower respiratory tract in children during the COVID-19 pandemic: etiological features and correction possibilities**
T.S. Sabinina, E.V. Melekhina, D.V. Usenko, G.S. Tarhishvili, N.G. Sugyan, D.V. Novikov

QUANTUM SATIS

TESTED IN PRACTICE

45–50 **Problems of polycystic kidney disease in children with tuberous sclerosis at the present stage**

S.L. Morozov, O.R. Piruzieva, M.Yu. Dorofeeva, O.V. Katysheva, O.V. Tarasova, E.S. Sakharova, V.V. Dlin

52–60 **COVID-19 and the digestive system in children (discussion of the latest data)**
L.A. Kharitonova, K.I. Grigoriev, A.A. Ploskireva, L.V. Bogomaz, T.V. Kucherya, A.V. Lukyanov, E.R. Galliamova, I.D. Sidorova, A.M. Ibragimova

ACTUAL QUESTION

OPINIONS, DISCUSSIONS, VERSIONS

61–64 **Dermatological phenomena in the COVID-19 clinic: description of a case of drug-induced toxiderma in a patient with a confirmed diagnosis of new coronavirus infection**
A.A. Ploskireva, A.V. Lukyanov

65–69 **Clinical and laboratory features of bacterial coinfection among hospitalized patients with COVID-19**
E.A. Burdakova, A.A. Grishaeva, N.T. Shapieva, L.K. Alimova, A.M. Domkina, L.S. Zhidkov, Zh.B. Ponezheva, A.V. Ageykin

CLINICAL CHOICE

PLANS, KINDS, ALGORITHMS OF TREATMENT AND DIAGNOSTICS

70–75 **Combined course of infection caused by *Mycoplasma pneumoniae* and COVID-19 in overnight patients**

L.V. Feklisova, M.K. Khadisova, S.V. Nikolaeva, I.S. Allahverdiev, O.A. Paches

76–80 **Postcoccal syndrome. Case report**

Kh.G. Omarova, V.V. Makashova, Zh.B. Ponezheva, A.A. Ploskireva

Уважаемые коллеги!

По данным Роспотребнадзора, около трети переболевших коронавирусом не в состоянии вернуться к прежнему образу жизни даже через три-четыре месяца после выздоровления. Некоторые пациенты не могут восстановить здоровье и через год. Постковидный синдром уже внесен в Международную классификацию болезней (МКБ-10). Особую обеспокоенность это состояние вызывает у детей.

В новом выпуске журнала авторы представили самые последние результаты диагностики и лечения COVID-19, влияния различных геновариантов коронавируса на все системы и органы как у взрослых, так и у детей. Данные российских НИИ и медицинских учреждений впервые изложены на страницах издания, обобщая опыт борьбы нашей страны и всего мира с новой коронавирусной инфекцией. Открывает номер интервью академика РАН Виктора Васильевича Малеева, известного советского и российского эпидемиолога и инфекциониста, который рассказал не только о мерах борьбы с эпидемиями и болезнями, но и о своей интересной и насыщенной событиями и путешествиями жизни.

Представлены работы по микробиоценозу кишечника, поражению почек у детей при туберозном склерозе, сочетанной вирусно-бактериальной инфекции.

Есть чем поделиться с медицинским сообществом коллегам из ММКЦ «Коммунарка», Рязанского медуниверситета и ЦНИИ эпидемиологии — их статья посвящена клинико-лабораторным осо-



бенностям бактериальных осложнений новой коронавирусной инфекции у госпитальных больных.

Надеемся, наши читатели не только с удовольствием прочитают оригинальные статьи, но и найдут ответы на актуальные вопросы, используя их в своей практике.

**Главный редактор
профессор Андрей Петрович Фисенко**

Счастье — это знать, что ты помогаешь людям

Интервью с Виктором Васильевичем Малеевым, ведущим российским инфекционистом, доктором медицинских наук, профессором, академиком РАМН и РАН, лауреатом Государственной премии РФ в области науки и техники (1997), советником директора Центрального научно-исследовательского института (ЦНИИ) эпидемиологии Роспотребнадзора.

В.В. Малеев родился 22 июля 1940 года в Мелитополе (Запорожская область). В 1964-м окончил Андрижанский государственный медицинский институт (АГМИ) имени М.И. Калинина. С 1964 по 1965 год — аспирантура АГМИ, кафедра инфекционных болезней. С 1968-го по настоящее время трудовая деятельность В.В. Малеева связана с Центральным научно-исследовательским институтом эпидемиологии. Работал младшим (1968–1976) и старшим (1976–1978) научным сотрудником, заведующим лабораторией клинической физиологии и биохимии (1976–1979), заместителем директора по научной и клинической работе (1979–2018). С 2018 года по настоящее время — советник директора ЦНИИ эпидемиологии. Был председателем Московского общества врачей-инфекционистов (1990–2001). С 1999 года — эксперт ВАК Министерства образования РФ, с 2001-го — личный представитель председателя Правительства РФ в группе личных представителей премьер-министров государств Балтийского моря по борьбе с распространением инфекционных заболеваний, с 2001 по 2010 год — главный инфекционист Минздрава России, с 2002-го — действительный член Российской академии медицинских наук. Академик РАМН (2002) и РАН (2013).

В.В. Малеев — создатель полиионных растворов, применяемых при водно-электролитных нарушениях, в том числе при холере и других инфекционных заболеваниях. Многократно выезжал в районы эпидемии опасных инфекций в различные регионы России и в страны Азии, Африки, Центральной и Южной Америки. Осуществил разработку клинко-патогенетического направления инфекционной патологии. Создал оригинальную клинко-патогенетическую классификацию обезвоживания при холере и других острых кишечных инфекциях. Разработал критерии оценки тяжести течения и методики интенсивной терапии наиболее распространенных инфекционных болезней. Установил клинические особенности вновь открытых и возвращающихся инфекций, в том числе особо опасных — холеры, чумы, геморрагических лихорадок, риккетсиозов, ТОРС (атипичная пневмония), легионеллеза и др. Академику РАН принадлежат открытие закономерностей нарушения системы свертывания крови при многих инфекционных заболеваниях и разработка терапии патологии гемостаза.

Автор более 500 публикаций, в том числе 15 монографий. Имеет 13 авторских свидетельств на новые методы диагностики и лечения.

Награды: орден Почета, орден Дружбы, знак отличия «За наставничество», лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники (1995), лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники (1997). В 2014 году был включен в «Топ-100 людей современной России: смелые поступки, достижения, открытия и живая история» за помощь в предотвращении эпидемии Эболы.

Беседовала главный редактор журнала «Медицинский оппонент» д.м.н. С.В. Камзолова

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Малеев В.В., Камзолова С.В. Счастье — знать, что ты помогаешь людям. Медицинский оппонент = Медицинский оппонент 2022; 3 (19): 6–12.

Happiness is to Know That You Help People

Interview with Victor Maleev, a leading Russian infectious disease doctor, Doctor of Medicine, Full Professor, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences and the Russian Academy of Sciences, laureate of the Russian State Prize in Science and Technology (1997) and Advisor to the Director of the Central Research Institute of Epidemiology of the Rospotrebnadzor.

V.V. Maleev was born on July 22, 1940 in Melitopol (Zaporozhye region). In 1964 he graduated from Andizhan State Medical Institute (ASMI) named after M.I. Kalinin. From 1964 to 1965 — was a doctorate student at ASMI, Department of Infectious Diseases. Since 1968 up to the present time, V.V. Maleev's ca-



reer has been connected with the Central Research Institute (CRI) of Epidemiology. He worked as a junior (1968–1976) and senior (1976–1978) researcher, head of the laboratory of clinical physiology and biochemistry (1976–1979), deputy director for scientific and clinical work (1979–2018). From 2018 to the present, he has been an advisor to the director of the Central Research Institute of Epidemiology. He was the chairman of the Moscow Society of Infectious Disease Doctors (1990–2001). From 1999 — expert of WAC of the Ministry of Education of the Russian Federation, from 2001 — personal representative of the Chairman of the Russian Government in the group of personal representatives of the Prime Ministers of the Baltic Sea States to combat the spread of infectious diseases, from 2001 to 2010 — chief infectiologist of the Russian Ministry of Health, from 2002 — full member of the Russian Academy of Medical Sciences. Academician of the Russian Academy of Medical Sciences (2002) and the Russian Academy of Sciences (2013).

V.V. Maleev is the creator of polyionic solutions used for fluid and electrolyte disorders treatment, including cholera and other infectious diseases. He has many times traveled to different regions of Russia, Asia, Africa, Central and South America during the epidemics of dangerous infections. He developed clinical and pathogenetic direction of infectious pathology. He has created an original clinical pathogenetic classification of dehydration in cholera and other acute intestinal infections. He has developed criteria for evaluating the severity of the course and methods of intensive therapy of the most widespread infectious diseases. He established clinical features of newly discovered and re-emerging infections, including particularly dangerous ones — cholera, plague, hemorrhagic fevers, rickettsiosis, SARS, legionellosis and others. The Academician of the Russian Academy of Sciences is credited with the discovery of patterns of blood coagulation disorders in many infectious diseases and the development of the therapy of hemostasis pathology.

Author of more than 500 publications, including 15 monographs. He has 13 certificates of authorship for new methods of diagnostics and treatment.

Awards: Order of Honor, Order of Friendship, distinction «For mentoring», winner of the RF Government Prize in Science and Technology (1995), winner of the RF State Prize in Science and Technology (1997). In 2014, he was included in the «Top 100 People of Modern Russia: Bold Actions, Achievements, Discoveries and Living History» for his assistance in preventing the Ebola epidemic.

Interviewed by the editor-in-chief of the journal «Medical Opponent» MD, S.V. Kamzolova

FOR CITATION: Maleev V.V., Kamzolova S.V. Happiness is to know that you help people. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent* 2022; 3 (19): 6–12.

— **Виктор Васильевич, расскажите о Вашем детстве.**

— Помните повесть «Витя Малеев в школе и дома» Н.Н. Носова? Мне было столько лет, сколько герою этого произведения. Это книга как раз обо мне. (*Смеется.*) Кстати, к столетию Носова выпустили издание с моим предисловием, что было для меня очень ценно и знаково.

Родился я в 1940 году в Мелитополе, который называют воротами в Крым. Это город сладкой черешни, чистого белого песка, древних пещер. В Мелитополе жили известные люди: разведчик П.А. Судоплатов, актриса С.А. Светличная, композитор Я.А. Френкель и многие другие.

Через 11 месяцев после моего рождения началась война. Отец работал на консервном заводе, был коммунистом, известным человеком в городе. Он сразу пошел на фронт, в 1942 году погиб под Лозовой в Харьковской области. Мама, домохозяйка, с трудом читала и писала. Еще у меня была старшая сводная сестра. Во время войны нас эвакуировали в Ташкент, затем в Андижан. Мы жили все вместе в комнате, спали на полу. Сестра устроилась работать на фабрику, а мама грузила вагоны на станции. Я, маленький, оставался дома один, сильно кричал без присмотра, мама боялась за меня, поэтому отправила в детдом, где я находился до восьми лет. Я там переболел всеми инфекциями, в том числе менингитом, малярией, лейшманиозом, рос слабым ребенком.

Когда я пошел в школу, то весил всего 20 килограммов. Окончил учебное заведение с золотой медалью, но, чтобы получить ее, потребовалось написать сочинение на узбекском языке. Формально там царил дружба народов, но на первое место всегда ставили узбеков.

— **По окончании школы сразу определились, куда будете поступать?**

— В школе у меня были особые успехи в математике, занимал на олимпиадах вторые места, первые по национальному признаку присваивали «своим». Я поехал поступать в Ташкент на математическое направление, но мне отказали — не прошел по зрению. Нужно было содержать маму, которая получала копейки, работая уборщицей, поэтому пришлось вернуться в Андижан и поступить в медицинский. Так медицина сама выбрала меня. В институте меня любили, я помогал студентам, интересовался научными исследованиями. Институт тогда недавно организовался, и был единственный факультет — «лечебное дело». Первые два курса узбекские обучающиеся учили русский язык, а мы в это время проходили немецкий, на третьем курсе нас объединили, в группе из двадцати человек было два-три студента русского потока. И до тех пор, пока все узбеки не справлялись с экзаменом, меня самого не допускали к сдаче. Медицинский институт я окончил тоже с отличием.

— **Что было после института?**

— Заведующий кафедрой инфекционных болезней, он же проректор института, кандидат медицинских наук, попросил меня проводить исследования по его докторской диссертации и сразу взял меня в аспирантуру. Меня всегда при этом интересовали не инфекционные болезни, а генетика. Нужно было сначала год отработать, чтобы выдали диплом, практику проходил в качестве врача-инфекциониста и биохимика. А после поехал в Бухарскую область, чтобы заработать денег, устроился педиатром.

— **Мечту о генетике не забыли?**

— Когда моя сестра стала работать и могла поддержать маму, я решил, что мне пора уезжать. В Обнинск, в институт медицинской генетики, я добирался на поезде через Москву, и не с чемоданом, а с мешком. В Обнинске без прописки меня не приняли. Тогда я устроился работать врачом в Дугненскую зональную больницу Ферзиковского района Калужской области, где среди вакансий были только должности акушера-гинеколога и педиатра. Решил устроиться специалистом по детским болезням, работал день и ночь. Хирург уехал учиться, терапевт выпивал, из специалистов я оставался практически один, поэтому отвечал за все, включая отопление, требовалось выезжать на вызовы в Ферзиково, иногда на пароме, зимой — по льду. Районным педиатром по распределению в Ферзиково работала симпатичная молодая девушка, окончившая Второй мед. Вместе с ней мы живем уже 56 лет.

— **Это судьба, а долго Вы работали в Калужской области?**

— В 1966 году, через год, мы приехали на малую родину жены, в Подольск. Там я устроился в сельскую врачебную амбулаторию, затем стал заведующим, а жена работала педиатром. Автомобиля для скорой помощи не было, ходили пешком в отдаленные деревни, трудились сутки напролет. Я получал хорошие деньги: мой оклад составлял 210–220 рублей, жены — 130. У меня была бесплатная квартира, а также телефон, удавалось брать дешевые продукты в совхозе, часть зарплаты я отправлял маме, в Узбекистан. Когда родился сын, супруга посоветовала идти в науку. Иосиф Абрамович Касирский, учитель А.И. Воробьева, тогда проводил набор в аспирантуру по направлению клинической генетики. Я подготовил реферат, но меня не приняли, хватало «своих» желающих.

— **Как Вы попали в Москву?**

— В выходные удавалось выбираться за продуктами в Москву, останавливались у родственницы жены, соседка которой ранее работала с В.И. Покровским, который сначала был заместителем директора ЦНИИ эпидемиологии, а затем и его руководителем. Она и посоветовала позвонить ему. Покровский меня не хотел брать, потому что я по состоянию здоровья не являлся военнообязанным, тогда это было важно. Но после того, как он прочитал мой реферат по генетике, меня приняли младшим научным сотрудником в клинический отдел института. Из амбулатории в Подмосковье меня не хотели отпускать, тогда моя жена осталась там заведующей вместо меня. В 1971 году супруге удалось устроиться

Все исследования проходили у постели больного и не было времени и возможности думать о патентах. Для быстрейшего внедрения новых методов лечения необходимы были срочные публикации для врачей, из-за которых заявку на патент подать было нельзя



участковым педиатром в московскую поликлинику, нам дали комнату в коммуналке. Жили вчетвером: я, жена, ребенок и ее мать. Позже мы смогли путем обменов и доплат переехать в двухкомнатную квартиру дома хрущевской постройки.

— **Вы стали изучать холеру у профессора Покровского?**

— Да, но литература, посвященная холере, была вся на английском языке. Я не мог платить за переводы, пришлось осваивать английский самому. С утра до вечера сидел в медицинской библиотеке, а ночью дежурил в больнице. У меня появилась масса идей, но в итоге я заболел, еле выжил, зато освоил методики исследования нарушений водно-электролитного обмена. В 1970-е годы в Астрахани вспыхнула холера, там я и разработал первые оригинальные полиионные растворы. До моего изобретения были физраствор, раствор Рингера, раствор Филлипса, пятипроцентная глюкоза.

— **Удалось запатентовать Вами изобретенные составы?**

— При холере из-за большого объема потерь жидкости и солей возможно применение только полиионных растворов. У меня была большая с четвертой степенью обезвоживания, которой я ввел 110 литров жидкости за пять дней, то есть 11 ведер. Раствор Филлипса, применявшийся при эпидемии в Бангладеш, нам не подходил. Для разработки оптимального для наших больных раствора необходимо было исследовать электролиты в испражнениях — это очень опасная и ответственная работа. Требовалось понять, что пациенты теряют. Все исследования проходили у постели больного, и не было времени и возможности думать о патентах. Для быстрейшего внедрения новых методов лечения требовались срочные публикации для врачей, из-за них заявку на патент подать было нельзя.

— **После вспышки холеры в СССР Вас, наконец, стали отправлять в другие страны для борьбы с эпидемиями?**

— Да, потом была вспышка холеры среди наших военных в Сомали, умер генерал. Там я лечил советских офицеров. Посылали и в Бангладеш, а также

В год порой случалось 27 поездок: например, в Австралию, на Кубу, в Гвинею, где была лихорадка Эбола, на Украину (холера), в Таджикистан (брюшной тиф), в Индию (чума). Я считаю, что все инфекции, их развитие нужно видеть своими глазами



в Йемен на четыре месяца, где произошла вспышка холеры. Пришлось в какой-то степени выучить арабский, чтобы понимать местное население. В то время там шла война между южными и северными районами, наши помогали и тем, и другим. И мы могли видеть издали, как в этой стране отрубали руки, головы, наказывая за преступления. Нельзя было писать рецепты на лекарства от холеры на латыни — только на арабском. Отправляли меня и в другие командировки. В год порой случалось 27 поездок: например, в Австралию, на Кубу, в Гвинею, где была лихорадка Эбола, на Украину (холера), в Таджикистан (брюшной тиф), в Индию (чума). Я считаю, что все инфекции, их развитие нужно видеть своими глазами. Очень любил ездить в командировки Среднюю Азию, где мог повидать маму. В целом больше 50 эпидемий, во время которых я работал в качестве специалиста, было ликвидировано.

— Как у Вас дальше все складывалось в Институте эпидемиологии, с другими медицинскими организациями?

— В 1973 году защитил кандидатскую диссертацию, работал старшим научным сотрудником, потом, с 1979 года, был заместителем директора, заведующим отделом инфекционной патологии. Организовал центр оральной регидратации, разработал глюкозо-солевой состав «Регидрон». Кстати, чтобы получить должность замдиректора, требовалось прежде всего стать членом партии. Спасибо жене, которая в то время ходила в Институт марксизма-ленинизма на лекции вместо меня. (Смеется.)

В 1990-е годы заработная плата в институте была нерегулярной и минимальной. Меня приглашали работать во Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ), но я остался на родине. В 2000-х был в течение девяти лет главным инфекционистом Минздрава России.

— Когда защитили докторскую?

— Поздно, в 1984 году. На защите мне сказали: «А что нового вы сделали? Это уже давно применяют». Но ведь это и есть внедрение, когда технология разработана, люди спасаются благодаря придуманному мной способу. Я предложил оральную регидратацию, которая была очень популярна в странах Африки. В Астрахани после эпидемии холеры

организовали филиал нашего института, я стал его куратором.

— COVID-19 — искусственно созданный вирус?

— Это природное явление. При ковиде, как и при тяжелом течении многих инфекций, главная угроза — системная воспалительная реакция. Она особенно вероятна при наличии предшествующих хронических воспалительных очагов с риском вторичной агрегации тромбоцитов и возможным развитием инфаркта, инсульта и другой патологии. В свое время И.И. Мечников открыл фагоцитоз лейкоцитов, их около пяти тысяч. Но еще больше в организме тромбоцитов — приблизительно 200 тысяч. Оказывается, что последние тоже поглощают микробы. Например, если у вас повредилась кожа или слизистые, первым в область травмирования «побежит» тромбоцит. У него нет оболочки, он быстро «залепляет», захватывает микробы. Позже туда приходят лейкоциты. У них твердая оболочка, поэтому они перемещаются медленнее. Обычное, нормальное состояние организма, когда в нем один-два процента тромбоцитов могут быть загружены микробами. А если данный показатель составляет 10–20 процентов, то через какое-то время у человека будет риск инфаркта или инсульта, независимо от уровня холестерина. Это можно предсказывать по наличию хронических очагов в организме различной локализации (зубы, гайморит, нос, ангина, женская половая сфера, простата, вены, камни). Доказано, например, что девяносто процентов мочеполовых инфекций бессимптомны, а 35 процентов инфарктов и инсультов фиксируются у людей именно с заболеваниями половой сферы.

— Как предотвратить такие риски?

— Важно заниматься собой, заботиться о своем организме, постоянно укреплять иммунитет, разнообразно питаться, чтобы не возникало воспалительных очагов. Для того чтобы были регулярные стул и моча, нужно много двигаться. Так как я рос слабым, хилым, то с детства начал заниматься гимнастикой, ходьбой, обливался все время холодной водой. Сейчас принимаю контрастный душ, что повышает интерферон, делаю сам себе массаж, выполняю много упражнений. Стараюсь есть по пять овощей и фруктов/ягод в день, рыбу, например семгу или форель, морепродукты, в том числе кальмары (это йод), винегрет, овощной или рыбный суп, творог с сухофруктами и орехами.

Конечно, нужно соблюдать правила гигиены, тщательно мыть продукты, руки, желательнее хорошо прожаривать мясо.

При ковиде, как и при тяжёлом течении многих инфекций, главная угроза — системная воспалительная реакция



Важно заниматься собой, заботиться о своем организме, постоянно укреплять иммунитет, разнообразно питаться, чтобы не возникало воспалительных очагов



Из препаратов в качестве профилактики можно порекомендовать при респираторных инфекциях гриппферон, интерферон, которые подавляют размножение инфекций, в том числе и коронавируса.

— **Вы участвовали в борьбе с COVID-19?**

— Да, поставил диагноз одной из первых больных в Москве в начале марта 2020 года, участвовал в разработке временных рекомендаций Минздрава, консультировал пациентов, неоднократно выступал в средствах массовой информации, рассказывал о противозидемических мероприятиях и профилактике. По моему мнению, когда началась эпидемия, приезжающих из-за рубежа, следовало бы помещать в обсерватор, нельзя их было сразу отпускать домой. Таким образом удалось бы быстрее прервать распространение инфекции.

— **Все инфекции природного характера?**

— Считаю, что да. Человек — составная часть природы, она управляет нами. Мы не можем даже предсказать погоду на завтра, как и разные события в жизни общества. А что же тогда говорить об инфекциях? На них влияют и социальные, и политические события. Есть социально обусловленные инфекции, такие как ВИЧ, гепатиты, ИППП, количество больных которыми остается достаточно высоким.

Мы не знаем микробиом не только людей, но и, например, комаров. Оказывается, если у них он нарушен и они переносят малярию, то она будет какой-то другой формы. В Тамбове несколько лет назад сообщали о наводнении, о наплыве комаров в сельской местности. В это же время по радио передали, что в каком-то населенном пункте в Чехии совершенно пропали эти насекомые, по данной причине, соответственно, туда не прилетали и птицы. Или возьмем, к примеру, лихорадку Зика. В результате колебаний волн в Тихом океане, так называемого феномена Эль-Ниньо, переместилась огромная масса комаров. Из-за этого и возникла лихорадка, которая влияет на демографию. Мы не ведаем, что происходит с клещами, мало что понимаем о летучих мышах, об их болезнях. И вряд ли когда-нибудь полностью познаем природу, всю ее цепочку.

— **Эпидемия коронавируса продолжается? Нужно вакцинироваться?**

— Потихоньку затухает, как это свойственно всем эпидемиям. Военные действия ее, конечно, обостряют, реагирует она и на социальные события. Также сейчас много больных с постковидным синдромом.

Вакцину, думаю, нужно было делать. Она, безусловно, облегчает симптомы, но до конца не предохраняет от коронавируса. Другой вопрос: нужно ли было повторное вакцинирование? Это все индивидуально. Для того чтобы принимать решение, требуется тщательное обследование. Раньше были семейные врачи, которые досконально знали организм своих пациентов, соответственно, могли рекомендовать или нет ту или иную процедуру. Поэтому повторюсь: важно поднимать иммунитет, проводить неспецифическую профилактику, в том числе закаливание, находиться больше на свежем воздухе.

— **Какие инфекции, кроме ковида, сейчас представляют угрозу?**

— Они разные. Где-то возникают эпидемические очаги. Никуда не делись социальные инфекции. Это вирусные гепатиты, ВИЧ, ЗППП. Немало природно-очаговых инфекций, есть малярия, чикунгунья, миллионы людей болеют лихорадкой денге. Снова вспыхнул вирус Эбола в Демократической Республике Конго. Это уже шестая по счету эпидемия лихорадки в стране. Сибирская язва, рожа, бешенство, клещевой боррелиоз — все перечисленные болезни продолжают на определенных территориях. Есть инфекции, которые связаны с природными катастрофами, наводнениями, — например, лептоспироз, как на Филиппинах. Неизвестно, что сейчас

Доказано, что девяносто процентов мочеполовых инфекций бессимптомны, а 35 процентов инфарктов и инсультов фиксируются у людей именно с заболеваниями половой сферы



будет на Украине в плане эпидемиологической обстановки. Не зря Роспотребнадзор издал постановление о профилактике холеры.

— **Действительно ли на Украине обнаружили американские лаборатории?**

— Да, в свое время американцы решили во многих странах создать свои лаборатории, чтобы управление ими шло из Америки, а они могли бы следить за тем, что происходит в той или иной точке мира. На это США выделяли большие деньги. После развала СССР в ряде стран СНГ тоже стали возводить такие лаборатории под предлогом того, что американцы будут давать реактивы, оборудование и финансы для поддержания работы исследовательских учреждений.

Помню, как после атаки на башни-близнецы в Нью-Йорке стали распространяться в письмах споры сибирской язвы в Америке. США тогда были в тревоге, американцы боялись биологического оружия. Для консультации они пригласили специалистов, в том числе и меня, я выступал на заседании

комиссии в Белом доме, известные сенаторы спрашивали меня и Е.П. Велихова, тогда президента Курчатовского института, о сибирской язве, думали, что русские стояли за ее распространением в США.

— **Что нас ждет впереди?**

— Еще будут эпидемии. Никто их предсказать не может, поэтому надо укреплять организм. Редкие, неизвестные инфекции опасны тем, что врачи не знают, как их лечить.

— **Над чем Вы работаете в настоящее время?**

— В мире существует две-три тысячи инфекций. В свое время я решил, что не буду заниматься только одной из них. Сейчас разрабатываю эволюцию инфекционных болезней: как они меняются, их общие закономерности (природные, социальные и т. д.). Беру крупные проблемы. Готовлю презентации на темы «Климат и инфекции», «Питание и инфекции», «Лекарства и инфекции», «Трансплантации и инфекции», «Когда инфекцию не ждали». Отмечу, что в России сейчас только два академик-инфекциониста. Я и Николай Дмитриевич Ющук, стране необходимо растить научные кадры, в том числе инфекционистов и эпидемиологов.

— **Какие задачи стоят сегодня перед нашими инфекционистами, Институтом эпидемиологии?**

— Должен отметить, что у нас сейчас особый год. Это столетие санитарно-эпидемиологической службы, которая была создана в 1922-м. Она в нашей стране самая крепкая. Благодаря отечественным санитарным врачам нам всегда удавалось предотвращать эпидемии, особенно в военное время. И сейчас мы тоже стоим на страже. Можем быстро диагностировать инфекции с помощью молекулярных методов. Благодаря этому удается быстро начать лечение и предотвратить эпидемии. Внутрибольничные инфекции (связанные с оказанием медицинской помощи) являются до сих пор большой проблемой. Этим направлением занимается академик В.Г. Акимкин, проводит огромную работу. Сейчас у нас разрабатывается актуальная программа по биобезопасности «Санитарный щит». Мы должны быть готовы быстро оценивать возникновение тех или иных инфекций, контролировать их, лечить.

— **Чем Вы увлекаетесь, помимо работы?**

— Мне нравится играть в шахматы, люблю читать, но не всегда на это есть время.

Еще будут эпидемии. Никто их предсказать не может, поэтому надо укреплять организм. Редкие, неизвестные инфекции опасны тем, что врачи не знают, как их лечить



Сегодня «Медицинский оппонент» как никогда нужен, оппонировать нашей российской наукой против замалчивания и отрицания роли России и ее выдающихся открытий в глобальном медицинском знании. Правильно, что одним из ведущих направлений вы выделили инфекционные болезни



— **По Вашему мнению, в чем счастье?**

— Сделал доброе дело — день прошел не зря. Счастье — это знать, что ты помогаешь людям, быть довольным своей работой. Я себя все время ругаю за то, что ничего не успеваю. Всегда был нужен другим, помогал всем и своей семье. Я привык заботиться о других, все время ожидая, что впереди будут большие трудности, всегда себя на это настраивал. Поэтому все сделал для того, чтобы у меня была обеспеченная старость. Когда приходилось очень трудно, мы старались экономить, все наладилось практически только сейчас, когда мне исполнилось 80 лет. Многие оценили мою работу, стали хвалить, присваивать награды. Я живу идеями, рад, что их продолжаю реализовывать. Есть новые задумки, но расстраивает то, что мало учеников. Да и здоровье уже не такое, как хотелось бы.

— **Что пожелаете нашим читателям?**

— Сегодня «Медицинский оппонент» как никогда нужен, выступать с помощью российской науки против замалчивания и отрицания роли России и ее выдающихся открытий в глобальном медицинском знании. Правильно, что одним из ведущих направлений вы выделили инфекционные болезни. Борьба с инфекциями — такая же интересная и сложная история, как и борьба с сердечными болезнями, эндокринными заболеваниями. Читателям журнала «Медицинский оппонент» желаю быть специалистами своего дела, глубоко познавать инфекционные недуги, изучать их природу и разрабатывать современные методы диагностики и лечения. А еще важно быть внимательными к человеку, помните, что инфекция ждет нас на каждом шагу, она всегда возможна. Врачам прежде всего следует укреплять свое здоровье, чтобы не заболеть самим и помочь другим людям. Считаю, что если специалист спас большое количество людей, то сделал что-то важное в этой жизни. Как говорил профессор Покровский, если хирург спасает одного человека, то эпидемиолог — целую страну!

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ КОМПАНИИ ФИРН М



отпуск без рецепта

ГРИППФЕРОН® КАПЛИ И СПРЕЙ НАЗАЛЬНЫЕ *интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный*

- Экстренная профилактика и лечение ОРВИ и гриппа у детей с рождения и взрослых, включая беременных
- Интраназальное применение рекомбинантного интерферона альфа-2b рекомендовано Минздравом России для экстренной профилактики и лечения ОРВИ (в т.ч. коронавирусной инфекции COVID-19) и гриппа у взрослых и детей

Per. уд. - P N 000089/01
Per. уд. - ЛП-001503



отпуск без рецепта

ГРИППФЕРОН® с лоратадином МАЗЬ НАЗАЛЬНАЯ *интерферон альфа-2b + лоратадин*

- Профилактика и лечение гриппа и респираторных вирусных инфекций у взрослых, в том числе и с аллергическим ринитом

Per. уд. - ЛП-002425



отпуск без рецепта

ОФТАЛЬМОФЕРОН® КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ *интерферон альфа-2b + дифенгидрамин*

- Лечение герпетических и аденовирусных инфекций глаз (конъюнктивитов, кератитов, увеитов)
- Лечение и профилактика осложнений после хирургических вмешательств на роговице
- Лечение синдрома сухого глаза

Per. уд. - P N 002902/01

ИНФОРМАЦИЯ
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ
ФИРН М www.firmm.ru



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

УДК 616.34-008.8

Микробиоценоз кишечника с позиции теории саморегуляции

Н.Г. Куликова¹, к.б.н., **А.А. Плоскирева**^{1,2}, д.м.н., профессор,
В.Г. Акимкин¹, д.м.н., профессор, академик РАН

¹ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Обзор посвящен микробному биоразнообразию кишечника и роли микробиоценоза в патогенезе заболеваний. Уделено внимание влиянию питания и перспективности коррекции микробиоценоза кишечника с помощью пищевых компонентов. Рассмотрен вопрос его саморегуляции с точки зрения экологической теории биоценозов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ФИЛОМЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ЯДРО, МИКРОБИОЦЕНОЗ КИШЕЧНИКА, ЭНТЕРОТИПЫ, МИКРОБИОЦЕНОЗ, САМОРЕГУЛЯЦИЯ, АНТИБИОТИКИ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Куликова Н.Г., Плоскирева А.А., Акимкин В.Г. Микробиоценоз кишечника с позиции теории саморегуляции. *Медицинский оппонент.* 2022; 3 (19): 14–20.

UDC 616.34-008.8

The Intestinal Microbiota from the Standpoint of Self-regulation

N.G. Kulikova¹, **A.A. Ploskireva**^{1,2},
V.G. Akimkin¹

¹ Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor), Moscow, Russia

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY. In this review, the microbial biodiversity of the intestinal microbiota and the role of the gut microbiota in the pathogenesis of diseases are determined. The influence of nutrition and the prospects for correcting the microbiota with food components are stated. The issue of self-regulation of the intestinal microbiota is considered from the point of view of the ecological theory of biocenoses.

KEYWORDS: PHYLOMETABOLIC CORE, INTESTINAL MICROBIOTA, ENTEROTYPES, MICROBIOME, SELF-REGULATION, ANTIBIOTICS

FOR CITATION: Kulikova N.G., Ploskireva A.A., Akimkin V.G. The intestinal microbiota from the standpoint of self-regulation. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent.* 2022; 3 (19): 14–20.

Введение

Микробиоценоз человека — это совокупность взаимодействующих между собой и организмом человека микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов), которые занимают многочисленные экологические ниши на коже и соприкасаются с окружающей средой слизистых оболочек. К последним относятся желудочно-кишечный (ЖКТ), респираторный, урогенитальный тракты и ротовая полость. Микробиота человека включает тысячи видов бактерий, бактериофагов, эукариотических вирусов, архей, плесневых и дрожжеподобных грибов. Термины «микробиоценоз» и «микробиота» нередко рассматривают как синонимические. Однако сле-

дует их разделять. Экологический подход позволяет рассматривать микробиоценоз не только как совокупность микроорганизмов, что входит в понятие «микробиом», но и как уровень функционирования живой материи.

Симбиотический микробиоценоз слизистых играет важную роль в обеспечении здорового гомеостаза нашего организма. В частности, он предотвращает его колонизацию экзогенными микроорганизмами, в том числе патогенными, и их избыточный рост посредством синтеза химических веществ, конкуренции за источники питания и места прикрепления на слизистых оболочках. Микробиоценоз взрослого человека индивидуален, почти как отпечаток пальца: состоит из 10–100 трлн симбиотических микроб-

ных клеток, что более чем в 10 раз превосходит наши соматические и зародышевые клетки. При этом общая масса всей микробиоты составляет от 1 до 3% массы тела [1, 2]. Коллективные геномы микробных симбионтов — микробиом — кодируют около 10 млн генов, что превосходит по численности геном человека, по данным различных источников, в 100–150 раз [1, 2, 3]. Причем весь микробиом четко иерархически выстроен [4]. Согласно данным литературы, недавно пересмотренная оценка показала, что соотношение микробных клеток к клеткам человека на самом деле ближе к показателю 1:1 [5].

Среди всех биотопов организма наиболее заселенным микроорганизмами является ЖКТ. Бактерии, входящие в состав его микробиоценоза, условно можно разделить на представителей облигатной (около 90%), факультативной (около 10%) и транзитной (менее 1%) микрофлоры [5]. В различных отделах пищеварительного тракта состав и численность микроорганизмов значительно различаются. Наибольшая плотность бактериальной колонизации представлена в кишечнике: 70% (примерно 10^{13}) всех микроорганизмов, населяющих организм человека, обитают в толстой кишке [5]. Численность и таксономический состав микрофлоры кишечника варьируется и зависит от различных факторов: генетики хозяина, способа рождения, вскармливания младенцев, питания, физической активности, региона проживания, приема лекарственных средств и возраста [6].

Функции микробиоценоза кишечника

Состав микробиоценоза кишечника играет большую роль в организме человека, выполняя важнейшие функции его работы, которые условно можно разделить на 4 основные категории: метаболизм веществ и энергии, секреторные, генетические и защитные.

В первую очередь кишечный микробиоценоз участвует в процессе пищеварения, который заключается в расщеплении и усвоении пищевых волокон растительного происхождения.

Доказано, что при бактериальной ферментации бактериями родов *Bacteroides*, *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* и *Enterobacteriaceae* неперевариваемых углеводов в анаэробных условиях образуются короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) — уксусная, пропионовая, масляная и изомасляная, которые обеспечивают до 60–80% энергетических потребностей кишечного эпителия [7]. КЖК влияют на функционирование различных органов и систем макроорганизма: регулируют липидный и углеводный обмен в печени, активность воспалительных процессов и активизируют моторику кишечника, являясь субстратами для глюконеогенеза и липогенеза. Также КЖК — главные субстраты для питания колоноцитов кишечной стенки человека. Известно, что до 70% молекул АТФ колоноциты синтезируют из КЖК, преимущественно из масляной кислоты (бутирата). КЖК выполняют регуляторную функцию: бутират и пропионат влияют на генетическую экспрессию в клетках организма-хозяина, взаимодействуя с ги-

стондеацетилазой, ферментом, и регулируя фосфорилирование гистонов.

Микроорганизмы кишечника обладают значительным потенциалом для гидролиза белков, утилизации и синтеза аминокислот. Основные механизмы катаболизма свободных аминокислот сводятся к декарбоксилации и дезаминированию. Продуктами их бактериального гидролиза являются азот и газы: водород, углекислый газ, метан и сероводород. Отдельные метаболиты могут быть включены в синтез бутирата, пропионата и ацетата, жирных и органических кислот.

Помимо этого, микробиоценоз кишечника участвует в метаболизме липидов, подавляя ингибирование липопротеинлипазы в адипоцитах. *Bacteroides thetaiotaomicron* способствует гидролизу липидов, увеличивая экспрессию колипазы.

Еще одной важной функцией кишечного микробиоценоза является секреторная. Кишечные бактерии синтезируют необходимые для макроорганизма витамины и витаминоподобные вещества: группы В, С, К. Кишечный микробиоценоз играет большую роль в созревании и нормальном функционировании нервной системы организма-хозяина посредством синтеза нейроактивных веществ: норадреналина, серотонина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), оксида азота, сероводорода. Немаловажен и синтез биологически активных веществ (включая КЖК, органические кислоты, биогенную перекись водорода, поверхностно-активные вещества, полисахариды, пептидогликаны, тейхоевые кислоты, липо- и гликопротеины, витамины, антиоксиданты, нуклеиновые кислоты, бактериоцины, различные белки, в том числе ферменты). Они регулируют воздействие микробиоценоза на функции внутренних органов и центральной нервной системы (ЦНС).

Некоторые бактерии кишечника способны синтезировать гормоны и нейротрансмиттеры: ацетилхолин и ГАМК, норадреналин, серотонин, мелатонин,

Симбиотический микробиоценоз слизистых играет важную роль в обеспечении здорового гомеостаза нашего организма. В частности, он предотвращает его колонизацию экзогенными микроорганизмами, в том числе патогенными, и их избыточный рост посредством синтеза химических веществ, конкуренции за источники питания и места прикрепления на слизистых оболочках



дофамин и глутамин. Серотонин участвует в регуляции перистальтики кишечника, рвотного рефлекса и восприятии боли через спинальные афферентные нейроны. Выделение серотонина и других биогенных аминов обуславливает влияние микробиоты кишки на настроение, аппетит, пищевые пристрастия человека. Некоторыми молочнокислыми бактериями в процессе ферментации углеводов синтезируется D-лактат, который в случае повышения кишечной проницаемости способен оказывать нейротоксическое действие [8].

Генетическая функция представляет собой генетический банк микробных, плазмидных и хромосомных генов, обеспечивающих пластичность и изменчивость микробиоценоза. Благодаря быстрой приспособляемости микроорганизмов к разным условиям путем изменения своего состава и ферментативной активности происходит лучшая адаптация человеческого организма к неблагоприятным факторам: инфекциям, новому рациону питания, приему антибиотиков и т. д. Представители филумов *Firmicutes* (*Butyrivibrio fibrisolvens*, *Megasphaera elsdenii*, *Mitsuokella multacida*, *Selenomonas ruminantium* и *Streptococcus bovis*) и *Bacteroidetes* (*Prevotella ruminicola*) несут в геноме множество дипептидилпептидаз и дипептидаз, которые участвуют в иммунной регуляции, переносе сигнала и апоптозе.

Еще одной важной ролью микробиоценоза кишечника является колонизационная резистентность. Это предотвращение инвазии патогенных микроорганизмов в слизистую оболочку кишечника. Формирование колонизационной резистентности происходит посредством нескольких механизмов. Первый связан со способностью нормальной микрофлоры адгезироваться на эпителии с образованием на ней пристеночного слоя, препятствующего прикреплению патогенных и условно-патогенных микроорганизмов к слизистой оболочке кишечника. Другой механизм колонизационной резистентности заключается в конкуренции нормальной микробиоты с патогенными микроорганизмами за источники питания и биологически активные вещества. К последним относятся КЖК, органические кислоты, биогенная перекись водорода, поверхностно-активные вещества, полисахариды, пептидогликаны, тейхоевые кислоты, липо- и гликопротеины, витамины, антиоксиданты, нуклеиновые кислоты, различные белки, включая ферменты, бактериоцины [8].

Микробиоценоз играет значительную роль в созревании иммунной системы и развитии иммунологической толерантности, состоящих из нескольких функциональных компонентов: физических (эпителиальных и слизистых слоев), иммунологических (IgA и эпителиальных иммунных клеток) и биохимических (ферментов и антимикробных белков). Эпителиальные и слизистые слои кишечника обладают собственной лимфоидной тканью, известной как GALT (gut-associated lymphoid tissue). Она является одним из важных компонентов иммунной системы макроорганизма. В эпителиальных и слизистых слоях локализовано около 80% иммунокомпетентных клеток, а 25% слоев состоит из иммунологически активной ткани. Микрофлора кишечника участвует в формировании как местного (посредством активации продукции IgA и фагоцитарной активности), так системного иммунитета.

Энтеротипы. Филометаболическое ядро микробиоценоза кишечника

Микробиоценоз кишечника включает разнообразные по количественному и качественному составу ассоциации микроорганизмов и продукты их биохимической активности (метаболиты), которые сформировались в процессе филогенетического развития самого человека и его микробиоты [9].

Результаты работ по изучению микробиоценоза человека Human Microbiome Project и Metagenomics of the Human Intestinal Tract путем секвенирования 16S-рибосомальной РНК и полногеномного секвенирования показали, что 75–80% микроорганизмов, населяющих кишечник, не поддаются (или плохо поддаются) микробиологическому культивированию и могут быть исследованы только с помощью молекулярно-генетических методов.

На основе полученных данных посредством метагеномных изысканий группа ученых из Франции ввела понятие «ядро микробиоты» («ключевая микробиота» или «филогенетическое ядро микробиоты») кишечника, которое составляет более 50% (по некоторым данным, более 75%) всей микробиоты [10]. Филометаболическое ядро принципиально важно для понимания роли симбиотических микроорганизмов в жизни человека.

Последние данные метагеномных исследований свидетельствуют о том, что в составе кишечной микробиоты доминирующими оказались представители трех бактериальных филумов: *Firmicutes* (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus bromii*, *Eubacterium rectale*, *Roseburia intestinalis*, *Coprococcus* sp.), *Bacteroidetes* (*Bacteroides vulgatus*) и *Actinobacteria* (*Bifidobacterium longum*) [10].

В зависимости от доминирующего рода микробиоценоза кишечника и метаболических путей извлечения энергии из пищевых субстратов условно выделяют три основных энтеротипа: *Bacteroides*, *Prevotella* и *Ruminococcus*.

Филометаболическое ядро формируется по функциональному признаку для обеспечения функционирования всех основных обменных процессов макроорганизма и поддержания гомеостаза: способности микроорганизмов синтезировать ключевые КЖК, важнейшие интермедиаты микробного метаболизма (лактат, сукцинат, формилат), витамины, противовоспалительные, антимикробные, иммуностимулирующие соединения (белки МАМ-типа, бактериоцины, липополисахариды, экзополисахариды), утилизировать водород, метаболизировать аминокислоты, желчные кислоты, холин [10]. *Bacteroides* (энтеротип 1) обогащены родами *Bacteroides* spp. и *Parabacteroides* spp., которые получают энергию преимущественно за счет ферментации углеводов и белков. Микроорганизмы данного энтеротипа обладают мощным сахаролитическим потенциалом, используя гликолиз и пентозофосфатный путь. Важной функцией *Bacteroides* является выработка КЖК, а также участие в ферментации протеинов и синтезе витаминов С, В₁, В₂, В₅, В₇, В₁₂, В_с. *Prevotella* (энтеротип 2) обогащены видами, относящимися к родам *Prevotella*

spp. и *Desulfovibrio* spp., которые получают энергию при биодеградации гликопротеидов слизи и муцина кишечника. *Desulfovibrio* повышает скорость десульфатации муцина представителями *Prevotella* spp. за счет утилизации образующегося сульфата. Бактерии рода *Prevotella* в процессе жизнедеятельности разрушают защитный слизистый покров, что, вероятно, предрасполагает к образованию дефектов слизистой оболочки ЖКТ. *Ruminococcus* (энтеротип 3), по некоторым источникам — *Firmicutes*, обогащены прежде всего представителями родов *Ruminococcus* spp. и *Blautia* spp., а также муцинутилизирующей бактерией *Akkermansia muciniphila*. Микроорганизмы данного энтеротипа характеризуются способностью к расщеплению целлюлозы и трансмембранному транспорту углеводов. Бактерии рода *Ruminococcus* улучшают всасывание углеводов и повышают уровень глюкозы в крови.

Рассматривая состав филонетаболического ядра, важно выделить в первую очередь ключевые метаболические (функциональные) позиции с доминирующими микроорганизмами, которые филогенетически могут быть не связаны между собой и относиться к различным таксонам. Как минимум половину родов, претендующих на ключевые позиции, следует отнести к бутират-продуцирующим микроорганизмам. Остальные являются продуцентами еще двух основных КЖК (ацетата, пропионата), а также важнейших интермедиатов микробного метаболизма — лактата, сукцината и формиата [10].

Состав филонетаболического ядра может варьировать в зависимости от возраста, характера питания, этнографических особенностей и состояния здоровья, но в большей степени на уровне родов и видов, чем на уровне филумов [10]. Например, преобладание в пищевом рационе одного из макронутриентов (белков, углеводов и жиров, растительных и/или животных) детерминирует развитие определенных видов бактерий в составе микробиоты толстой кишки.

По мнению некоторых авторов, потребление определенных групп продуктов питания влияет как на соотношение филумов *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, так и на таксономическое разнообразие микробиоты кишечника. Это может воздействовать на взаимоотношения между человеком и его микробиотой, реализующиеся в пределах оси «микробиота — кишечник — мозг». Данные результаты дали основание предполагать, что в зависимости от пищевых потребностей популяций микробиоты формируются пищевые предпочтения хозяина. Учитывая, что каждый микроорганизм в микробиоте может потенциально и конкурентно манипулировать хозяином в своих интересах, разнообразный микробиоценоз будет оказывать на него благоприятное воздействие, уменьшая интенсивность влияния любой отдельной микробной группы. И наоборот, микробиоценоз, состоящий из меньшего количества более многочисленных групп, потенциально может сильно влиять на пищевое поведение хозяина. Это согласуется с особым составом микробиоты, наблюдаемым при некоторых расстройствах пищевого поведения.

С целью поддержания функциональной стабильности составу микробиоценоза филонетаболического ядра кишечника присуща высокая степень функциональной избыточности, обеспечивающей выполнение сходных метаболических функций филогене-

Появление и внедрение в ежедневную практику современных молекулярно-генетических лабораторных методов позволило рассматривать кишечную микробиоту как ключ к решению многих современных проблем, в частности устойчивых к терапии инфекций, аутоиммунных, аллергических и метаболических заболеваний



тически различными микроорганизмами. Поэтому в случае уменьшения численности определенного таксона под воздействием внешних факторов (например, антибактериальной терапии или инфекционной инвазии патогенными микроорганизмами) один вид может принять на себя функции другого. При этом для микробиоты филонетаболического ядра свойственна низкая степень конкуренции между видами, входящими в его состав, в том числе между филогенетически близкородственными. Здоровые микробные сообщества кишечника характеризуются стабильными функциональными ядрами микробиома (наряду с высоким разнообразием микробных таксонов и генотипа).

Состав филонетаболического ядра и соотношение его компонентов — как на таксономическом, так и на функциональном уровне — отражают фундаментальные процессы в системе «макроорганизм — микробиоценоз», связанные со взаимодействием микробиоты и организма, и могут служить эффективными биомаркерами дисбиотических изменений (и первичных, и вторичных), которые связаны с состоянием здоровья человека [11].

Появление и внедрение в ежедневную практику современных молекулярно-генетических лабораторных методов позволило рассматривать кишечную микробиоту как ключ к решению многих современных проблем, в частности устойчивых к терапии инфекций, аутоиммунных, аллергических и метаболических заболеваний.

Микробиоценоз является весьма чувствительным индикатором, реагирующим количественными и качественными изменениями на любые сдвиги внешней и внутренней среды. Поэтому соотношения между основными компонентами ключевой микробиоты отражают фундаментальные процессы, связанные со взаимодействием микробиоты и организма человека, и могут служить биомаркерами патологий общих хронических метаболических нарушений, функции печени, кишечника, сердца, мышечного корсета и мозга. Теорию энтеротипов возможно

применять в качестве диагностических и прогностических инструментов, а также для идентификации в популяции групп, по-разному реагирующих на диету и лекарственные препараты. При этом, по мнению С.И. Ситкина и соавторов, такие модели должны учитывать, помимо результатов функционального анализа микробных генов, контролирующих те или иные метаболические пути, транскрипционную активность микробиоты, равно как и данные метапротеомного профилирования.

Таким образом, выполненные в последние годы многочисленные научные исследования с использованием высокотехнологичных методик показали, что нормальный микробиоценоз кишечника имеет чрезвычайно важное общебиологическое значение для жизнедеятельности организма человека. И сохранение его здоровья возможно посредством влияния на количественный и таксономический состав кишечной микробиоты.

Саморегуляция микробиоценоза при стрессовых воздействиях

Микробиоценоз кишечника представляет единую микрoэкологическую систему организма с определенным соотношением ассоциаций микроорганизмов и продуктов их биохимической активности (метаболитов), благотворно влияющих на здоровье хозяина. Описанная система взаимоотношений эволюционно обусловлена и направлена в первую очередь на поддержание гомеостаза экологической системы «организм человека — нормальный микробиоценоз» в меняющихся условиях среды. В этой связи изменения в составе и локализации нормальной микрoфлоры следует рассматривать прежде всего с позиции адаптации и компенсации в целях восстановления и поддержания измененного обмена веществ. Несмотря на постоянную изменчивость микробиоценоза кишечника под действием различных факторов окружающей среды, как правило, в сторону уменьшения видового разнообразия, таксономический состав микробиоты в итоге стремится возвратиться в состояние равновесия. Реакция на стрессовые факторы индивидуальна и зависит от предшествующего опыта. Например, после кратковременного воздействия некоторых антибиотиков на микробиоценоз наблюдалось резкое снижение микробного разнообразия бактерий филумов *Firmicutes* (*Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae*) и *Bacteroidetes*. Однако со временем популяции большинства таксонов восстанавливались. При повторном воздействии на микробиоту кишечника тем же антибиотиком также наблюдалось снижение численности бактерий, но восстановление являлось уже неполным. Было показано, что таксономический состав микробиоценоза кишечника стабилизируется со временем, но меняется по сравнению с исходным [12]. Эти данные свидетельствуют о том, что, подобно теории биотопов Тимофеева-Ресовского, микробиоценоз человека обладает устойчивостью и самовосстановлением. Вероятнее всего, такие свойства проявляются посредством функции избыточности

филометаболического ядра. Она позволяет накапливать биомассу (ауры) вокруг доминирующих групп, которая первой реагирует на неблагоприятные факторы окружающей среды.

Восстановлению функций филометаболического ядра способствуют условия, создающие благоприятную среду для самовосстановления микробиоценоза. Часто для этих целей в терапии назначают про- и пребиотики. Кроме того, восстановлению нормофлоры кишечника способствует корректирующая диета.

Согласно рабочему определению Всемирной организации здравоохранения (2002), пробиотики — живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма-хозяина. Они делятся на поли- и монокомпонентные, комбинированные (синбиотики) и генно-инженерные (рекомбинантные). Пробиотики, применяемые в клинической практике, соответствуют определенным требованиям: имеют стабильную клинически доказанную эффективность, антагонистическую активность по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам, способность к колонизации кишечника или соответствующего органа-мишени, клинически доказанную пользу для здоровья человека. Кроме того, они должны угнетать нормальную микрофлору кишечника. Современные метаанализы рандомизированных клинических исследований позволили определить эффекты пробиотиков, после чего эти микроорганизмы заняли прочное место в клинических рекомендациях по лечению целого ряда заболеваний.

Все пробиотические штаммы разделяют на три группы. Кисломолочные штаммы, которые угнетают патогенную флору за счет выработки молочной кислоты: *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. bulgaricum*, *L. casei*, *L. fermentum*, *Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus L-3*, *B. lactis*. Донорские штаммы, обладающие способностью временно адгезироваться к слизистой оболочке ЖКТ, при этом нормализуя состав муцинового слоя, модулируя иммунный ответ, конкурируя за места адгезии с условно-патогенной флорой: *B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. adolescents*, *L. rhamnosus GG*, *L. gassed*, *Enterococcus faecium*. Последняя группа — антагонисты, которые проходят по ЖКТ транзитом, не адгезируются на слизистой оболочке и проявляют в просвете кишечника микробный антагонизм с патогенными микроорганизмами: *Bacillus subtilis*, *Saccharomyces boulardii*. Их выраженный эффект в отношении острых кишечных инфекций (ОКИ) и антибиотик-ассоциированных диарей (ААД) подтвержден в клинических исследованиях с высоким уровнем доказательности, в том числе в ассоциированной с инфекцией *Clostridium difficile* [13].

Механизм положительного действия пробиотиков многоуровневый. Просветный эффект связан с конкурентным ингибированием адгезии патогенов, прямым антимикробным действием органических кислот и бактерицидных веществ. Эпителиальный эффект осуществляется за счет повышения секреции муцина, секреторного IgA и укреплении межклеточных контактов. Иммунный эффект определяется синтезом противовоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-10, IL-4, IL-12, IFN- γ), модуляцией активности дендритных клеток и моноцитов.

Область применения пробиотиков на сегодняшний день достаточно широка. Это снижение риска инфекций, комплексная терапия аллергических заболеваний, функциональных нарушений ЖКТ, метаболических и обменных расстройств. Количество исследований и публикаций, посвященных проблеме использования пробиотиков при различных болезнях, неуклонно растет. На сегодняшний день опубликованы результаты многих метаанализов и систематических обзоров, оценивающих эффективность пробиотических штаммов с позиций доказательной медицины при заболеваниях и состояниях, связанных с нарушениями обмена веществ (сахарный диабет, дислипидемия, ожирение), болезнях желудочно-кишечного тракта (воспалительные заболевания кишки, запор, антибиотикоассоциированная диарея, *Clostridium difficile*-ассоциированное заболевание, синдром раздраженной кишки), atopических болезнях (пищевая аллергия, ринит), заболеваниях печени (цирроз, неалкогольная жировая болезнь печени, печеночная энцефалопатия) и поджелудочной железы (острый панкреатит) и др. [13].

Эффект многих пробиотиков штамм-специфичен, поэтому важно дифференцированно подходить к выбору пробиотического штамма в терапии (в зависимости от нозологии). Примером их избирательного действия является штамм *L. rhamnosus* GG, демонстрирующий крайне высокую активность в предотвращении антибиотикоассоциированной диареи (ААД) у детей (ОР = 0,44, 95%-ный ДИ — 0,21–0,96), однако не показывающий сколько-нибудь значительного эффекта в лечении болезни Крона, *Clostridium difficile*-ассоциированного заболевания, нозокомиальных инфекций и диареи путешественников. Следует также учитывать, что результаты изучения одного штамма, доказавшего свое эффективное действие при конкретной нозологии, не могут использоваться как доказательство эффективности других штаммов этого вида бактерий. Важным является вопрос дозы и кратности приема пробиотических препаратов. При назначении пробиотиков необходимо указывать рекомендованную дозу, эффективность которой доказана в клинических исследованиях. При этом следует помнить, что подтверждение эффективного действия штамма в определенной дозе не может служить доказательством его эффективности в меньшей дозе. Таким образом, для получения ожидаемого эффекта от приема пробиотиков важно выбирать строго определенный штамм (штаммы) при каждой конкретной нозологии. При этом следует обязательно соблюдать рекомендованную суточную дозу [13].

Еще одними компонентами, способными благотворно и многогранно воздействовать на организм человека, являются пребиотики — неперевариваемые пищевые волокна. Они не подвергаются расщеплению в верхних отделах пищеварительного тракта, а ферментируются микробиотой в толстом кишечнике, избирательно стимулируя рост и метаболическую активность одной или нескольких групп бактерий (*Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.*) с образованием КЖК. К числу популярных пребиотиков относят ряд соединений, включающих неперевариваемые олигосахариды (прежде

всего олигофруктозу) и обладающих бифидогенным действием.

Перспективным направлением современной медицины является влияние на состав микробиоты и ее метаболическую активность путем корректировки питания: применение пищевых волокон и увеличение доли свежих овощей и фруктов в рационе, способствующих развитию бутират-продуцирующей микрофлоры.

Один из методов коррекции состава микробиоты — фекальная трансплантация. Данный способ обрел актуальность в эру возрастающей антибиотикорезистентности и неэффективности противомикробной терапии (наряду с возрастающей распространенностью различных заболеваний кишечника). Первая научная публикация появилась в 1958 году. В ней описывалась эффективная терапия псевдомембранозного колита с применением фекальной трансплантации, в результате которой наступило быстрое выздоровление пациентов. Также была отмечена эффективность данного метода в случае антибиотикорезистентной клостридиальной инфекции. Так, выздоровление наступило у 90% пациентов, участвующих в исследовании [14]. Американское управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов одобрило в 2013 году терапию фекальной трансплантацией при псевдомембранозном колите, вызванном клостридиальной ванкомицин-устойчивой инфекцией [15].

Исследования на базе эндоскопического отделения ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» ФМБА России показывают перспективность и огромный терапевтический потенциал данной методики при терапии различных патологических состояний пищеварительного тракта, таких как язвенный колит, болезнь Крона, *C. difficile*-ассоциированный колит, функциональные заболевания ЖКТ, метаболические нарушения. Причем эффективность эндоскопического перорального метода проведения трансплантации оказалась выше по сравнению с ректальным введением или использованием лиофилизированного материала в капсулах [15].

Несмотря на активное изучение эффективности данного способа коррекции микробиоценоза кишечника, он не нашел всестороннего применения в повседневной практике. Кроме того, предстоит изучить осложнения при применении фекальной трансплантации.

Поиск наиболее эффективного способа коррекции дисфункции филометаболического ядра микробиоценоза по-прежнему актуален.

Выводы

Микробиоценоз кишечника является одним из наиболее активно исследуемых микробных биоценозов человеческого организма. Много работ посвящено изучению ассоциаций его микробного состава и функциональных взаимодействий с организмом человека. Проведя обзор научной литературы, можно сделать вывод, что большинство исследований стали возможными благодаря развитию технологичной полногеномной и 16S-рибосомальной РНК, которые расширили и структурировали наши знания о составе и роли кишечной микробиоты и ее метабо-

литов в регуляции гомеостаза. Несмотря на все успехи современного этапа развития учения о микробиоценозе кишечника, наше знание многих процессов далеко от понимания, что обуславливает необходимость дальнейших экспериментальных изысканий,

способствующих расширению сведений о физиологии человека, реализации мутуалистических взаимоотношений между человеком и его биотопами, а также разработке новых способов лечения соматических и инфекционных заболеваний.

Литература/References

- Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011; 473: 174–180.
- Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Филометаболическое ядро микробиоты кишечника. Альманах клинической медицины. 2015; 40: 12–34. [Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Vakhitov T.Ya. Phylometabolic core of intestinal microbiota. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015; 40: 12–34. (In Russ.)].
- Юдина Ю.В., Корсунский А.А., Аминова А.И. и др. Микробиота кишечника как отдельная система организма. Доказательная гастроэнтерология. 2019; 8 (4–5): 36–43. [Yudina Yu.V., Korsunsky A.A., Aminova A.I. et al. Gut microbiota as a separate body system. *Russian Journal of Evidencebased Gastroenterology*. 2019; 8 (4–5): 36–43. (In Russ.)].
- Яблокова Е.А., Мелешкина А.В., Чебышева С.Н., Крутихина С.В. Значение пробиотиков в педиатрической практике. *Доктор.Ру*. 2020; 3 (19): 29–34. [Yablokova E.A., Meleshkina A.V., Chebysheva S.N., Krutikhina S.V. Role of probiotics in paediatrics. *Doctor.Ru*. 2020; 3 (19): 29–34. (In Russ.)].
- Кайбышева В.О., Жарова М.Е., Филимендикова К.Ю., Никонов Е.Л. Микробиом человека: возрастные изменения и функции. Доказательная гастроэнтерология. 2020; 2 (9): 42–55. [Kabayshcheva V.O., Zharova M.E., Filimendikova K.Yu., Nikonov E.L. Human microbiome: age-related changes and functions. *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology*. 2020; 2 (9): 42–55. (In Russ.)].
- Fan Y., Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Microbiology Reviews*. 2021; 19: 55–71.
- Гриневиц В.В., Кравчук Ю.А., Сас Е.И. Эволюция понятия микробно-тканевого комплекса кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 11 (183): 4–10. [Grinevich V.V., Kravchuk Yu.A., Sas E.I. The evolution of the concept of the intestinal microbial-tissue complex. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020; 11 (183): 4–10. (In Russ.)].
- Никонов Е.Л., Попова Е.Н. Микробиота. М.: Медиа Сфера, 2019. 255 с. [Nikonov E.L., Popova E.N. *Microbiota*. М.: Media Sfera, 2019. 255 p. (In Russ.)].
- Selber-Hnatiw S., Rukundo B., Ahmadi M. et al. Human gut microbiota: toward an ecology of disease. *Frontiers in Microbiology*. 2017; 8.
- Демидова Т.Ю., Ардатская М.Д. Дисфункция филометаболического ядра микробиоты в патогенезе сахарного диабета 2-го типа. FOCUS Эндокринология. 2021; 3: 16–23. [Demidova T.Yu., Ardatskaya M.D. The phylometabolic core of intestinal microbiota dysfunction in the pathogenesis of diabetes mellitus. *FOCUS Endocrinology*. 2021; 3: 16–23. (In Russ.)].
- Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Метаболический дисбиоз кишечника и его биомаркеры. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 12 (124): 6–29. [Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Vakhitov T.Y. Metabolic dysbiosis of the gut microbiota and its biomarkers. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015; 12 (124): 6–29. (In Russ.)].
- Relman D.A. The human microbiome: ecosystem resilience and health. *Nutr. Rev.* 2012; 70 (1): S2-S9.
- Probiotics and prebiotics. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, 2017. Accessed October 10, 2019. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics>.
- Aas J., Gessert C., Bakken J. Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36 (5): 580–5.
- Щербakov П.Л., Белова Н.Д., Генерозов Э.В. и др. Применение фекальной трансплантации в лечении заболеваний пищеварительного тракта (первый клинический опыт). *Доктор.Ру*. 2019; 3 (158): 40–46. [Scherbakov P.L., Belova N.D., Generezov E.V. et al. Faecal transplant in git treatment (pilot clinical experience). *Doctor.Ru*. 2019; 3 (158): 40–46. (In Russ.)].

Вклад авторов. Н.Г. Куликова, А.А. Плоскирева, В.Г. Акимкин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors contributions. N.G. Kulikova, A.A. Ploskireva, V.G. Akimkin: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 18.03.2022.

Принята к публикации: 22.04.2022.

Article received: 18.03.2022.

Accepted for publication: 22.04.2022.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Куликова Нина Георгиевна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и микробной экологии человека*. ORCID: 0000-0002-1716-6969.

Плоскирева Антонина Александровна, д.м.н., заместитель директора*. Профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения РФ. ORCID: 0000-0002-3612-1889.

Акимкин Василий Геннадиевич, д.м.н., профессор, академик РАН, директор*. ORCID: 0000-0003-4228-9044.

* ФБУН «Центральный научный-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора. Адрес: 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. Телефон: +7 (495) 974-96-46. E-mail: crie@pccr.ru.

AUTHORS INFORMATION

Kulikova Nina Georgievna, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of Laboratory of Human Clinical Microbiology and Microbial Ecology*. ORCID: 0000-0002-1716-6969.

Ploskireva Antonina Alexandrovna, MD, PhD, Deputy Director*. Professor at the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: 0000-0002-3612-1889.

Akimkin Vasily Gennadievich, MD, PhD, Professor, Full Member of RAS, Director*. ORCID: 0000-0003-4228-9044.

* Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor). Phone: +7 (495) 974-96-46. E-mail: crie@pccr.ru.

Витаминно-минеральные комплексы для здоровья матери и ребенка

Повышение качества рациона питания матери имеет решающее значение для:

1. Оптимального развития ребенка



2. Здоровой беременности и родов

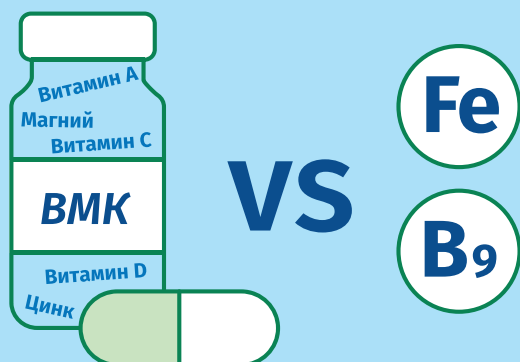


3. Будущего детей (образовательных и экономических перспектив)



Витаминно-минеральные комплексы (ВМК) и препараты железа и фолиевой кислоты (ЖФК)

Несмотря на важность железа и фолиевой кислоты, другие микронутриенты также играют ключевую роль в развитии детей в раннем возрасте.



В действующих руководствах Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) беременным женщинам рекомендуется в первую очередь принимать препараты железа и фолиевой кислоты (2 микронутриента), однако исследования свидетельствуют о том, что **при приеме витаминно-минеральных комплексов (15 микронутриентов) повышается вероятность положительного исхода беременности.**

Более того, как показали исследования **в различных странах**, переход с ЖФК на ВМК оказался более **эффективным с экономической точки зрения.**



Также, в отличие от изолированного приема ЖФК, **прием ВМК** в составе капсул или специализированных обогащенных продуктов для беременных и кормящих женщин может **снизить риск возникновения анемии у матери, тем самым уменьшая риски неблагоприятных исходов беременности и родов**, а именно снижая:

Частоту преждевременных родов на

↓
4-8%

Количество младенцев, рожденных с низкой массой тела на

↓
12%

Количество младенцев, рожденных маленькими для своего гестационного возраста на

↓
3-8%

Частоту мертворождения на

↓
5%

Младенческую смертность в возрасте до 6 месяцев на

↓
7%

Компания «ДСМ» (DSM) является ключевым партнером, поддерживающим государственные меры по обогащению рациона питания беременных женщин, наиболее подверженных риску дефицита незаменимых микронутриентов. Свяжитесь с нами для получения дополнительной информации: www.nutritionimprovement.com
О компании: www.dsm.com



УДК 616-022.7-053.2+578.834

Клинико-лабораторные особенности COVID-19 у детей, госпитализированных в инфекционное отделение в период доминирования различных геновариантов SARS-CoV-2

А.Д. Музыка¹, к.м.н., Т.В. Шалбарова¹, О.О. Погорелова¹, к.м.н., Р.Г. Гукасян¹, С.П. Кремплевская^{1,2}, Т.С. Сабина^{1,2}, Е.В. Мелехина^{1,2}, д.м.н.

¹ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва, Россия

² ГАУЗ МО «Химкинская областная больница», г. Химки, Россия

РЕЗЮМЕ. Эволюция SARS-CoV-2 и изменение иммунного ответа человеческой популяции приводят к смене клинической картины COVID-19, в том числе и у детей. Целью настоящего исследования была оценка особенностей течения COVID-19 у юных пациентов в периоды доминирования различных геновариантов SARS-CoV-2. Обследован 91 ребенок в возрасте от 10 дней до 17 лет, госпитализированный в инфекционное отделение Химкинской областной больницы (ХОБ) с симптомами респираторного заболевания (РЗ) с марта 2020 по февраль 2022 года. За период наблюдения у детей преобладала форма COVID-19, протекавшая по типу РЗ с поражением верхних дыхательных путей. Поражение нижних дыхательных путей (пневмония, бронхит) чаще отмечалось у пациентов при доминировании геноварианта «дельта». Во все периоды наблюдались симптомы поражения желудочно-кишечного тракта. Причем с увеличением частоты выявления гепатомегалии при дельта-штамме. Характерными жалобами во время доминирования варианта «омикрон» являлись миалгии, артралгии. Кроме того, были симптомы конъюнктивита, которые не встречались при доминировании других геновариантов. При альфа-штамме SARS-CoV-2 установлена наибольшая частота моноцитоза периферической крови, что связано с развитием инфекций сочетанной этиологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, SARS-COV-2, ДЕТИ, АЛЬФА-ШТАММ, ДЕЛЬТА-ШТАММ, МИКРОН-ШТАММ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Музыка А.Д., Шалбарова Т.В., Погорелова О.О. и соавт. Клинико-лабораторные особенности COVID-19 у детей, госпитализированных в инфекционное отделение в период доминирования различных геновариантов SARS-CoV-2. Медицинский оппонент. 2022; 3 (19): 22–30.

KEYWORDS: COVID-19, SARS-COV-2, CHILDREN, ALPHA STRAIN, DELTA STRAIN,OMICRON STRAIN

FOR CITATION: Muzyka A.D., Shalbarova T.V., Pogorelova O.O. et al. Clinical and laboratory features of COVID-19 in children hospitalized in an infectious disease ward during the prevalence of different SARS-CoV-2 gene variants. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2022; 3 (19): 22–30.

UDC 616-022.7-053.2+578.834

Clinical and Laboratory Features of COVID-19 in Children Hospitalized in an Infectious Disease Ward during the Prevalence of Different SARS-CoV-2 Gene Variants

A.D. Muzyka¹, T.V. Shalbarova¹, O.O. Pogorelova¹, R.G. Gukasyan¹, S.P. Kremplevskaya^{1,2}, T.S. Sabinina^{1,2}, E.V. Melekhina^{1,2}

¹ Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor), Moscow, Russia

² GAUZ MO «Khimki Regional Hospital», Khimki, Russia

SUMMARY. Evolution of SARS-CoV-2 and changes in the immune response of the human population lead to a changing clinical picture of COVID-19, including in children. The aim of this study was to evaluate the clinical features of COVID-19 in young patients during periods when different SARS-CoV-2 gene variants dominate. We examined 91 children aged 10 days to 17 years who were hospitalized in the infectious disease department of Khimki Regional Hospital with symptoms of respiratory disease (RD) from March 2020 to February 2022. During the observation period, the COVID-19 form of RD with upper respiratory tract involvement predominated in children. Lower respiratory tract involvement (pneumonia, bronchitis) was more frequently observed in patients with the dominant delta variant. Gastrointestinal symptoms were observed in all periods. Moreover, the frequency of hepatomegaly in the delta strain increased. Myalgias and arthralgias were common complaints during omicron dominance. In addition, there were symptoms of conjunctivitis, which were not seen with the dominance of other gene variants. The SARS-CoV-2 alpha strain had the highest incidence of peripheral blood monocytosis, which is associated with the development of co-infections.

Введение

3

а время пандемии SARS-CoV-2 некоторые устоявшиеся убеждения по поводу течения новой коронавирусной инфекции в разных возрастных группах были опровергнуты. В частности, то, что дети реже заболевают COVID-19 и не имеют тяжелых форм этой болезни. Эволюция возбудителя и особенности иммунного ответа человеческой популяции приводят к изменению клинической картины, в том числе и у юных пациентов. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) совместно с партнерами, экспертными сетями, национальными органами, учреждениями и исследовательскими кругами проводит молекулярно-генетический мониторинг и оценку развития вируса SARS-CoV-2 с января 2020 года. Это позволило выделить штаммы, обладающие свойствами, требующими более пристального наблюдения за их распространением и клиническим состоянием пациентов с COVID-19. К подобным особенностям геновариантов вируса относятся рост трансмиссивности или изменений в эпидемиологии COVID-19, вирулентности или изменений в клинических проявлениях заболевания, снижение эффективности медико-санитарных и социальных мер или имеющихся средств диагностики, вакцин и терапевтических препаратов.

Таким образом, к вариантам, вызывающим озабоченность ВОЗ и наиболее широко распространившимся по всему миру, в настоящий момент отнесены альфа В. 1.1, классифицированный 18 декабря 2020 года (впервые выявлен в Великобритании), дельта В. 1.617.2 (11 мая 2020 года; впервые обнаружен в Индии) и омикрон В. 1.1.529, (26 ноября 2021 года; зафиксирован одновременно в нескольких странах) [1].

Зарубежные коллеги опубликовали ряд работ по сравнению заболеваемости, исходов и клинической картины различных штаммов у детей. Например, в США проведено когортное исследование данных электронных медицинских карт 79 592 детей в возрасте до 5 лет, которые впервые заразились инфекцией SARS-CoV-2, включая 7 201 инфицированного в период с 26 декабря 2021 по 6 января 2022 года, когда преобладал вариант «омикрон», 63 203 инфицированных с 1 сентября 2021 по 15 ноября 2021 года (дельта) и еще 9 188 инфицированных с 16 ноября по 30 ноября 2021 года (доминировал дельта-штамм, но непосредственно перед тем, как вид «омикрон» был обнаружен в США). В результате установлено, что первое заражение SARS-CoV-2 у пациентов до 5 лет, возникшее при преобладании омикрон-штамма, было связано со значительно менее тяжелыми исходами, чем первое заражение детей того же возраста при геноварианте «дельта» [2].

В Катаре оценили заболеваемость и исходы в 1 735 случаев инфекции дельта-вариантом и 32 635 случаев при омикрон-штамме. Инфицирование последним у детей и подростков связано с менее тяжелым заболеванием, чем инфекция дельта-штамма. Это измеряется частотой госпитализаций и потребностью в отделении интенсивной терапии или искусственной вентиляции легких. У пациентов в возрасте от 6 до 18 лет также наблюдалось более легкое течение, чем у детей в возрасте до 6 лет [3].

Исследование в Южной Африке выявило, что среди детского населения доля SARS-CoV-

2-положительных, поступивших в больницы, удвоилась во время волны омикрон-штамма по сравнению с периодом преобладания дельта-варианта. Это, по-видимому, указывает на утяжеление заболевания. Однако коэффициент внутрибольничной летальности среди пациентов в возрасте до 5 лет при волне омикрон-штамма составлял 0,5% по сравнению с 0,6% при дельта-варианте. Аналогичная тенденция (но с меньшей летальностью) наблюдалась у детей старшего возраста. В Великобритании доля пациентов до 5 лет, которым потребовалась кислородотерапия, составила 2,9% при волне омикрон-штамма по сравнению с 5,1% при других вариантах [4].

Изучение вспышки SARS-CoV-2 в начальной школе в Женеве в рамках лонгитюдного проспективного исследования предоставило доказательство более высокой передачи инфекций в школьных условиях с омикрон-вариантом, чем было выявлено при предыдущих штаммах [5].

Изучение особенностей клинической картины в Испании у 1 360 детей показало, что во время волны омикрон-штамма у большего числа юных пациентов обнаружены инфекции верхних дыхательных путей, но у меньшего количества диагностировалась пневмония. Лихорадка, головная боль и диарея чаще встречались при омикрон-варианте. Таким образом, омикрон-штамм у детей, по-видимому, имел аналогичный клинический профиль, но с повышенной тропностью к верхним дыхательным путям и меньшей тропностью к легким [6].

Обобщая все вышеприведенные исследования, можно говорить о том, что в различных странах и даже на разных континентах при омикрон-варианте была характерна высокая распространенность среди детского населения формы заболевания с яркой клинической картиной, зачастую требовавшей госпитализации, в отличие от преимущественно асимптомных форм при альфа- и дельта-штаммах. Однако тяжесть и летальность инфекции во время волны омикрон-штамма фиксировались значительно ниже, чем при альфа- и дельта-вариантах. Кроме того, дети до 5 лет были более подвержены тяжелому течению и более высокой летальности по отношению к пациентам старше 6 лет.

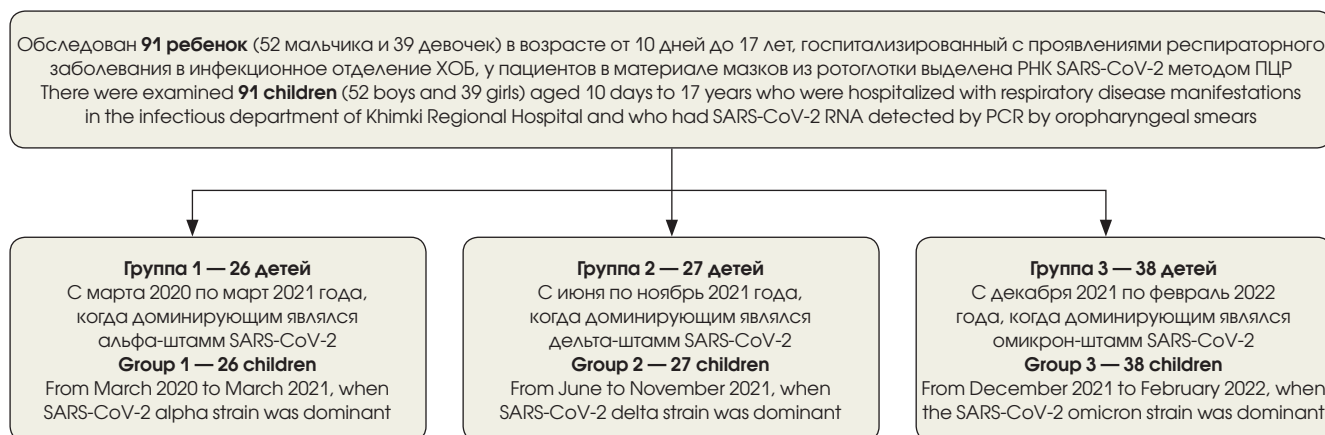
Цель исследования — выявление особенностей течения COVID-19 у детей в периоды доминирования различных геновариантов SARS-CoV-2 на основе данных детского инфекционного отделения Химкинской областной больницы.

Пациенты и методы

Был обследован 91 ребенок в возрасте от 10 дней до 17 лет, госпитализированный в инфекционное отделение Химкинской областной больницы с симптомами респираторного заболевания в период с марта 2020 по февраль 2022 года. При поступлении у пациентов получены отрицательные результаты экспресс-диагностики выделения антигенов SARS-CoV-2 методом иммунохроматографического анализа. На основании этого дети были госпитализированы в детское инфекционное отделение ХОБ. В течение следующих 48 часов у всех проанализированных пациентов в материале мазков из ротоглотки методом ПЦР выделена РНК SARS-CoV-2. Дети составляли три группы в соответствии со време-

Рисунок 1. Дизайн исследования

Figure 1. Research design



нем диагностики заболевания, которое приходилось на период доминирования одного из трех основных геновариантов, наблюдавшихся мире (в соответствии с данными nextstrain.org) [7]. Всем пациентам проводилось физикальное, лабораторное обследование согласно стандартам оказания медицинской помощи больным с ОРВИ. По показаниям применялись расширенные инструментальные методы диагностики (рис. 1).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.6.7 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Проверка на нормальность распределения количественных переменных осуществлялась с помощью критерия Шапиро — Уилка. При нормальном распределении переменные описывались как средние арифметические величины (M) и стандартные отклонения (SD) с указанием границы 95%-ного доверительного интервала (95%-ный ДИ), при отсутствии нормального распределения — как медианы (Me) с указанием нижнего и верхнего квартилей (Q₁-Q₃). Сравнение трех групп по количественному показателю при нормальном распределении выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, при распределении, отличном от нормального, — посредством критерия Краскела — Уоллиса. Категориальные данные были описаны с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнено с помощью хи-квадрата Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение

В гендерной структуре пациентов, госпитализированных с COVID-19, преобладали мальчики (табл. 1).

Медиана возраста пациентов в группе 1 составила 7 лет (Q₁-Q₃: 5–14 лет), в группе 2 — 4 года (Q₁-Q₃: 1–12 лет), в группе 3 — 6 лет (Q₁-Q₃: 1–10 лет). При анализе возраста детей, госпитализированных в разные периоды пандемии, не удалось установить статистически значимых различий (p = 0,127). При этом стоит отметить, что при доминировании

Таблица 1. Пол пациентов сравниваемых групп

Table 1. Gender of patients of the compared groups

Пол Gender	Группы Groups			Значение, p Value, p
	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	
Девочки Girls	11 (42,3)	11 (40,7)	17 (44,7)	0,948
Мальчики Boys	15 (57,7)	16 (59,3)	21 (55,3)	

альфа-штамма (группа 1) преобладали школьники при отсутствии регистрации COVID-19 у пациентов до года. С июня 2021 года (группа 2) чаще болели дети младшего возраста: до одного года — 1/5, младше 7 лет — более половины (рис. 2).

При анализе выраженности лихорадочного синдрома в зависимости от периода наблюдения статистически значимых различий выявить не удалось (p = 0,064). Результаты представлены на рис. 3.

Однако установлено, что наибольшее число пациентов с фебрильной лихорадкой зарегистрировано при доминировании омикрон-штамма по сравнению с преобладанием геноварианта «дельта» — 81,6 и 44,6% соответственно (табл. 2).

Анализ зависимости тяжести состояния детей от периода пандемии показал достоверные различия (p = 0,009). В группе 1 доля пациентов с легким течением заболевания составила 11 (42,3%), средней тяжести — 15 (57,7%). Тяжелые больные отсутствовали. В группе 2 легкие пациенты составляли 11 (40,7%), среднетяжелые — 10 (37,0%), тяжелые — 6 (22,2%). В группе 3 — 6 (15,8%), 27 (71,1%) и 5 (13,2%) соответственно (рис. 4). При доминировании дельта-штамма SARS-CoV-2 отмечалось наиболее тяжелое течение COVID-19.

При анализе клинических проявлений заболевания выяснилось, что в течение всего периода наблюдения у детей преобладала форма COVID-19, протекавшая по типу острого респираторного заболевания (рис. 5). Поражение верхних отделов респираторно-

Рисунок 2. Возрастные группы пациентов с COVID-19 с учетом доминирующего геноварианта вируса SARS-CoV-2

Figure 2. COVID-19 patient age groups based on the dominant SARS-CoV-2 virus gene variant

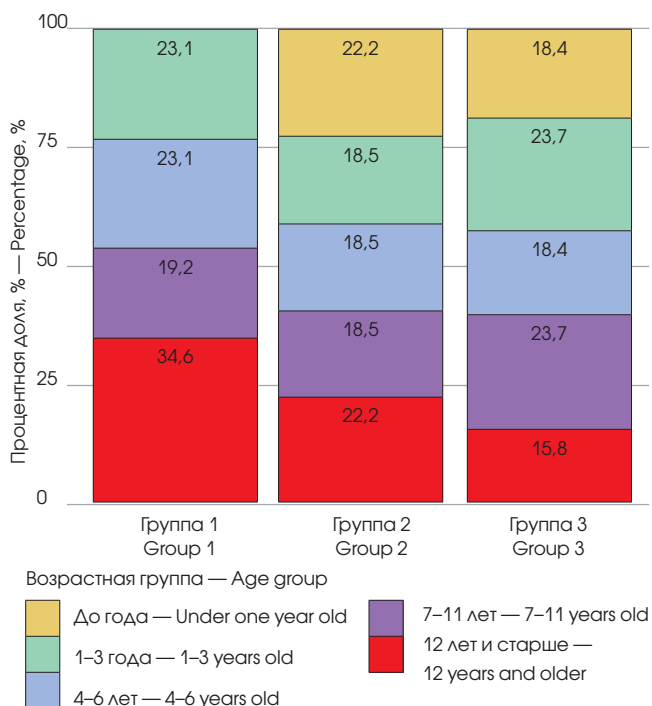


Рисунок 3. Выраженность лихорадочной реакции у обследованных детей

Figure 3. Severity of the febrile reaction in the examined children

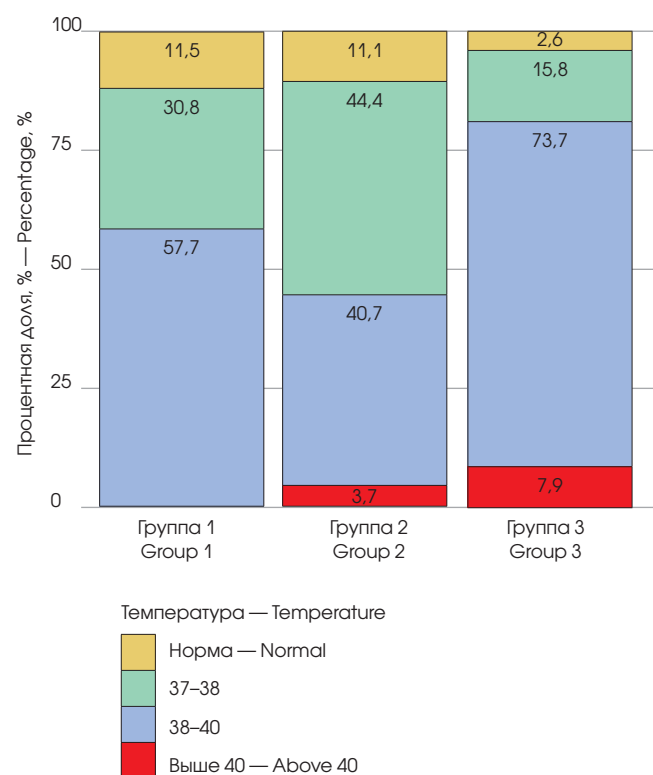


Таблица 2. Доля пациентов с фебрильной лихорадкой в зависимости от периода наблюдения

Table 2. Proportion of patients with pyretic fever depending on follow-up period

Показатель Characteristic	Категории Categories	Группа Group			p
		Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	
Температура Temperature	До 38 Up to 38	11 (42,3)	15 (55,6)	7 (18,4)	0,007* p ₂₋₃ = 0,005
	Выше 38 Above 39	15 (57,7)	12 (44,4)	31 (81,6)	

* Различия статистически значимы.
* The differences are statistically significant.

го тракта (ларингит, трахеит и др.) обнаружено у 17 (65,4%) пациентов группы 1; 13 (48,1%) — группы 2; 25 (65,8%) — группы 3. Поражение нижних дыхательных путей (пневмония, бронхит) выявлено у 8 (30,8%), 11 (40,7%) и 8 (21,1%) детей соответственно. Данный уровень поражения органов респираторного тракта был более характерным для пациентов в период доминирования геноварианта «дельта». Наибольшее количество детей с кожными высыпаниями выявлено в 2-й группе — 5 (18,5%). Наблюдались пятнисто-папулезные элементы сыпи, которые располагались преимущественно на конечностях, а также на туловище и голове (рис. 6, 7). Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такие как боль в животе, тошнота, рвота, нарушение сту-

ла, выявлялись у пациентов всех групп: 6 (24%), 4 (14,8%) и 7 (18,4%) соответственно. При этом доля детей с гепатомегалией достоверно различалась в зависимости от периода доминирования геновариантов SARS-CoV-2 (p = 0,022): в 1-й группе составила 2 (7,7%), в 2-й — 5 (18,5%). Размеры печени пациентов в группе 3 не превышали возрастную норму. Дети жаловались на нарушение обоняния (аносмия, гипосмия): в 1-й группе — 2 (7,7%), в 2-й — 3 (11,1%), в 3-й — 1 (2,6%). Судорожный синдром впервые зарегистрирован в июне 2021 года, доля пациентов с судорогами была небольшой — 2,6–3,8%. Специфичными симптомами для детей, госпитализированных с COVID-19 в период циркуляции омикрон-штамма, стали конъюнктивит (p = 0,001) и боли в мыш-

Рисунок 4. Степени тяжести состояния пациентов сравниваемых групп

Figure 4. Severity of patients' condition in the compared groups

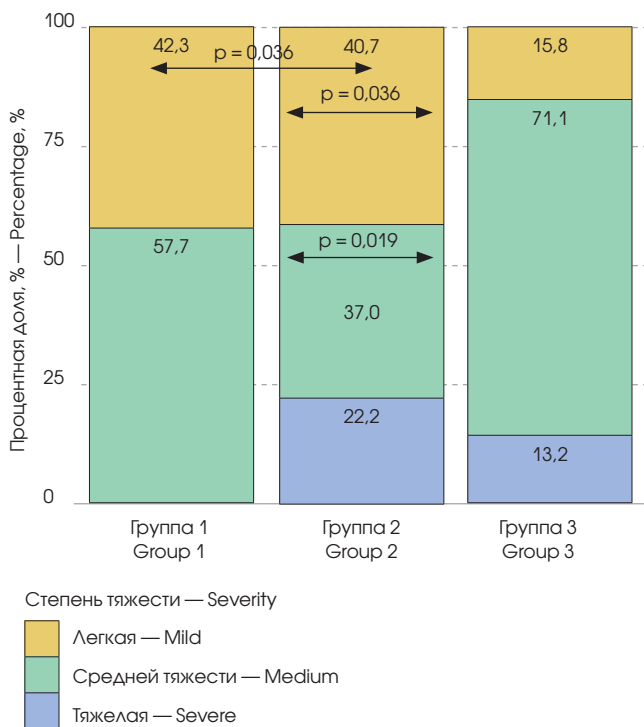


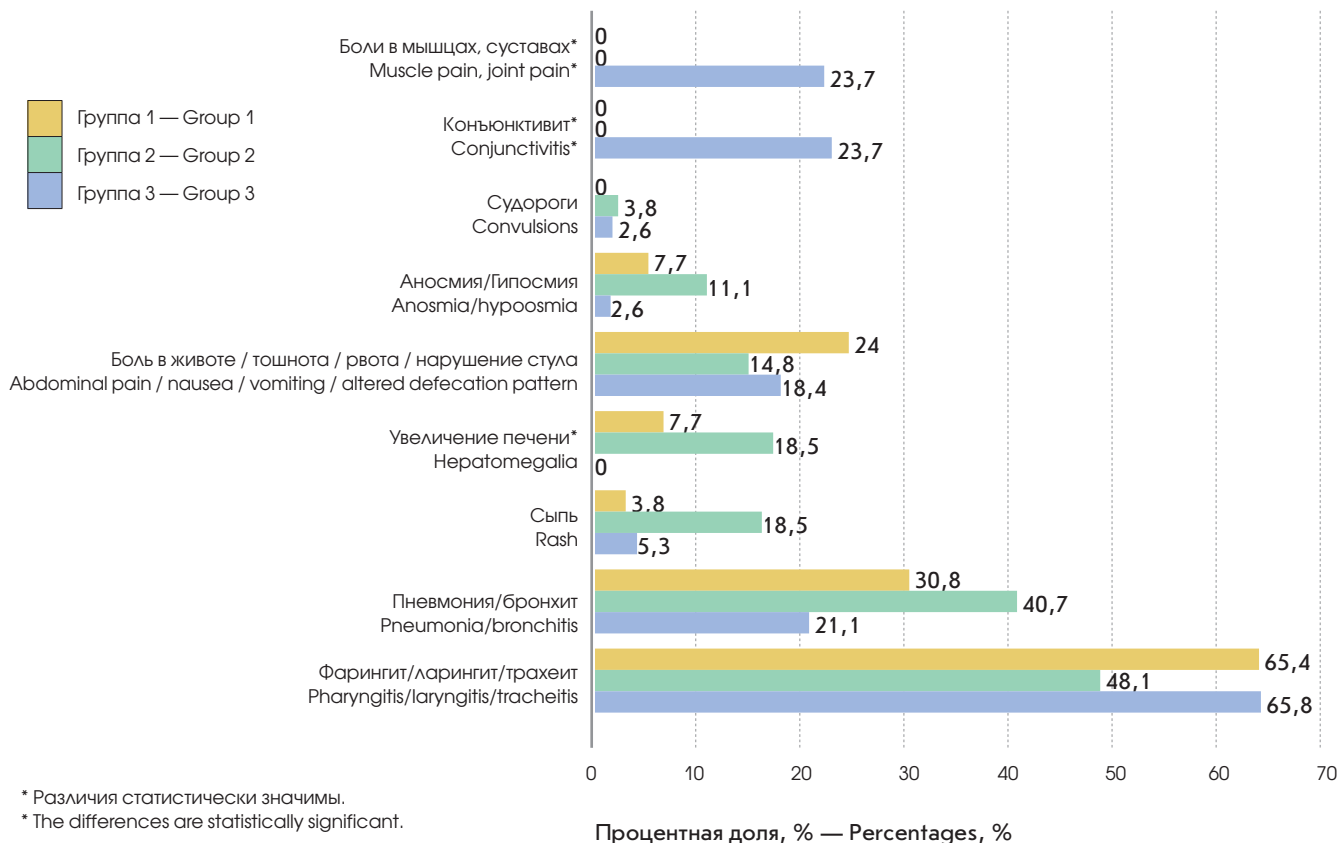
Рисунок 6. Кожные проявления у пациента группы 2

Figure 6. Skin manifestations in group 2 patient



Рисунок 5. Клинические проявления COVID-19 среди наблюдаемых детей

Figure 5. Clinical manifestations of COVID-19 among observed children



* Различия статистически значимы.
* The differences are statistically significant.

Рисунок 7. Кожные проявления у пациента группы 3

Figure 7. Skin manifestations in group 3 patient



цах или суставах ($p = 0,001$), которые наблюдались у 9 (23,7%) человек.

Изучение показателей клинического анализа крови пациентов продемонстрировало достоверные различия уровня моноцитов в сравниваемых группах (табл. 3). Кроме того, у части детей обнаруживались нейтропения и лимфопения. Остальные показатели крови не имели характерных отклонений.

Лимфопения встречалась во всех группах, однако имеется тенденция к ее снижению в течение пандемии. И если в 1-й группе она выявлялась в 52% случаев, то на фоне доминирования омикрон-варианта она составляла лишь 24%. Нейтропения обнаруживалась нечасто во всех группах: в 1-й составляла 13%, в 2-й — 16,7%, в 3-й — 12%. Частота выявления моноцитоза в период доминирования различных геновариантов SARS-CoV-2 имеет достоверные различия ($p < 0,001$). Так, в группе 1 уровень моноцитов более 10% наблюдался у половины обследованных пациентов (табл. 4), что связано с высоким процентом регистрации случаев инфекций сочетанной этиологии. В период доминирования альфа-штамма SARS-CoV-2 установлена наибольшая частота инфекций сочетанной этиологии (респираторных, герпес-вирусных, микоплазменных).

Выводы

Способность нового коронавируса SARS-CoV-2 к мутациям привела к изменению трансмиссивности вируса, клинической картины заболевания, а также иммунного ответа на вирус у пациентов и реакции на терапевтические и профилактические меры в ходе пандемии.

По данным мировой литературы, каждый из доминирующих в разные периоды пандемии геновариантов менял особенности течения болезни у детей.

Полученные нами результаты совпадают со сведениями коллег. В начале пандемии случаев COVID-19 у детей грудного и младшего возраста зарегистри-

Таблица 3. Показатели клинического анализа крови

Table 3. Clinical blood test results

	Группа 1 Group 1		Группа 2 Group 2		Группа 3 Group 3		Значение p Value, p
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ Erythrocytes, $\times 10^{12}/l$	5	4–5	5	5–5	5	4–5	0,278
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	134	123–141	140	126–147	128	121–137	0,174
Тромбоциты, $\times 10^9/л$ Platelets, $\times 10^9/l$	258	226–280	286	239–344	296	258–360	0,182
Лейкоциты, $\times 10^9/л$ White blood cells, $\times 10^9/l$	6	5–12	8	6–11	6	5–7	0,354
Моноциты, % Monocytes, %	10	8–13	8	5–9	10	8–10	0,003* $p_{1-2} = 0,007$ $p_{2-3} = 0,012$
Эозинофилы, % Eosinophils, %	2	1–4	4	0–6	2	1–3	0,767
СОЭ, мм/час Blood sedimentation rate, mm/hour	2	2–2	4	2–9	5	2–8	0,074

* Различия статистически значимы.

* The differences are statistically significant.

Таблица 4. Отклонения от нормативных показателей в клиническом анализе крови у детей

Table 4. Deviations from normal values in clinical blood tests in children

Моноциты Monocytes		Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	p
Моноцитоз (>10%) Monocytosis (>10%)	-	11 (47,8)	23 (100,0)	19 (76,0)	<0,001* p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ = 0,044 p ₂₋₃ = 0,024
	+	12 (52,2)	0 (0,0)	6 (24,0)	
Лимфопения (абс. ниже 2 x 10 ⁹ /л) Lymphopenia (abs. below 2 x 10 ⁹ /l)	-	12 (48,0)	16 (66,7)	19 (76,0)	0,112
	+	13 (52,0)	8 (33,3)	6 (24,0)	
Нейтропения (абс. ниже 1,5 x 10 ⁹ /л) Neutropenia (abs. below 1,5 x 10 ⁹ /l)	-	20 (87,0)	20 (83,3)	22 (88,0)	0,886
	+	3 (13,0)	4 (16,7)	3 (12,0)	

* Различия статистически значимы.

* The differences are statistically significant.

ровано не было. Тогда как в более поздние периоды (при доминировании дельта- и омикрон-штаммов) зафиксировано увеличение случаев COVID-19 среди младших возрастных групп. В ходе пандемии изменилась не только возрастная характеристика, но и тяжесть заболевания. Наибольшее количество легких форм регистрировалось у детей при доминировании альфа-варианта, тяжелых — при дельта-штамме, среднетяжелых — когда превалировал вид «омикрон».

Однако за период наблюдения у детей преобладала форма COVID-19, протекавшая по типу ОРВИ — с поражением верхних дыхательных путей. Поражение нижних дыхательных путей было характерно при доминировании геноварианта «дельта» и определяло во многом тяжесть состояния пациентов. В тот же период (с июня 2021 года) мы впервые наблюдали судорожный синдром у детей с COVID-19.

Интересным является тот факт, что доля инфекций сочетанной этиологии SARS-CoV-2 с другими респираторными патогенами чаще регистрировали в начале пандемии. Это, возможно, связано с использованием личных средств индивидуальной защиты, которые повлияли на этиологическую структуру острых респираторных инфекций в то время. Выявленные достоверные отличия в показателях лейкоцитарной формулы у пациентов в различные периоды пандемии также могут быть связаны с этиологией заболевания.

Литература/References

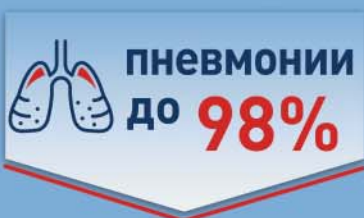
1. Всемирная организация здравоохранения. Отслеживание вариантов вируса SARS-CoV-2. URL: <https://www.who.int/ru/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>. [World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants URL: <https://www.who.int/ru/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>. (In Russ.)].
2. Wang L., Berger N.A., Kaelber D.C. et al. Incidence rates and clinical outcomes of SARS-CoV-2 infection with the omicron and delta variants in children younger than 5 years in the US. *JAMA Pediatr.* 2022; e220945.
3. Butt A.A., Dargham S.R., Loka S. et al. COVID-19 disease severity in children infected with the omicron variant. *Clinical Infectious Diseases.* 2022; ciac275.
4. Sigal A., Milo R., Jassat W. Estimating disease severity of omicron and delta SARS-CoV-2 infections. *Nat. Rev. Immunol.* 2022; 12: 1–3.
5. Lorthe E., Bellon M., Berthelot J. et al. A SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) variant outbreak in a primary school in Geneva, Switzerland. *Lancet Infect. Dis.* 2022; S1473-3099(22)00267-5.

АРБИДОЛ®

АКТИВЕН ПРОТИВ
РАЗЛИЧНЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ
ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ



**СНИЖАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ
ПРИ ГРИППЕ И ОРВИ^{1*}**



* при приеме Арбидола в первые 48 часов после начала заболевания, в сравнении с отсутствием противовирусной терапии, у взрослых. 1. В.В.Малеев, Е.П.Селькова, И.В.Простяков, Е.А.Осипова. Фармакоэпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в сезоне 2010/11 гг. Инфекционные б-ни, 2012, №3, С.15-23

АО «Отисифарм», 123112, г. Москва, ул. Тестовская, д.10, этаж 12, помещение II, комната 29

отс Pharm
ОТИСИФАРМ

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

6. Tagarro A., Coya O.N., Pérez-Villena A. et al. Features of COVID-19 in children during the omicron wave compared with previous waves in Madrid, Spain. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2022; 41 (5): e249-e251.
7. Genomic epidemiology of SARS-CoV-2. URL: <https://nextstrain.org/ncov/gisaid/global?l=radial>.
8. Горелов А.В., Целипанова Е.Е., Алимова И.Л. Применение препарата Генферон® лайт у детей разного возраста с ОРВИ. Эффективная фармакотерапия. 2016; 21: 12–16. [Gorelov A.V., Tselipanova E.E., Alimova I.L. Genferon® light drug administration in children of different ages with acute respiratory infections. *Effective Pharmacotherapy*. 2016; 21: 12–16. (In Russ.)].
9. Borisevich S.S., Khamitov E.M., Gureev M.A. et al. Simulation of molecular dynamics of SARS-CoV-2 S-Protein in the presence of multiple arbidol molecules: interactions and binding mode insights. *Viruses*. 2022; 14: 119.
10. Ramachandran R., Bhosale V., Reddy H. et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo controlled trial of efficacy, safety and tolerability of antiviral drug Umifenovir vs standard care of therapy in non-severe COVID-19 patients. *Int. J. Infect. Dis.* 2022; 115: 62–69.
11. Мелехина Е.В., Николаева С.В., Музыка А.Д. и др. COVID-19 у госпитализированных детей: клинико-лабораторные особенности. *Медицинский оппонент*. 2020; 4 (12): 24–31. [Melekhina E.V., Nikolaeva S.V., Muzyka A.D. et al. COVID-19 in hospitalized children: clinical and laboratory features. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent*. 2020; 4 (12): 24–31. (In Russ.)].
12. Донников А.Е., Шубина Е.С. Опыт организации ПЦР-скрининга на новую коронавирусную инфекцию COVID-19. *Медицинский оппонент*. 2020; 2 (10): 13–18. [Donnikov A.E., Shubina E.S. Experience in organizing PCR screening for the new coronavirus infection COVID-19. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent*. 2020; 2 (10): 13–18. (In Russ.)].

Вклад авторов. А.Д. Музыка, Т.В. Шалбарова, О.О. Погорелова, Р.Г. Гукасян, С.П. Кремлевская, Т.С. Сабинаина, Е.В. Мелехина: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions. A.D. Muzyka, T.V. Shalbarova, O.O. Pogorelova, R.G. Gukasyan, S.P. Kremplevskaya, T.S. Sabinina, E.V. Melekhina: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 07.03.2022.

Принята к публикации: 08.04.2022.

Article received: 07.03.2022.

Accepted for publication: 08.04.2022.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Музыка Анна Драгиевна, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора*. Телефон: +7 (495) 672-11-58. ORCID: 0000-0002-2260-2533.

Шалбарова Татьяна Васильевна, младший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора*. Телефон: +7 (495) 672-11-58. ORCID: 0000-0003-3659-3592.

Погорелова Ольга Олеговна, к.м.н., научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора*. Телефон: +7 (495) 974-96-46.

Гукасян Роза Гагиковна, клинический ординатор по специальности «общая педиатрия» Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора*. Телефон: +7 (495) 672-11-58. ORCID: 0000-0003-4654-1681.

Кремлевская София Павловна, врач-педиатр детского инфекционного отделения ГАУЗ МО «Химкинская областная больница». Адрес: 141407, Московская область, Химки, Куркинское ш., д. 11. Телефон: +7 (495) 575-72-44. E-mail: himob_KhimkiOB@mosreg.ru. Очный аспирант клинического отдела инфекционной патологии Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора*. ORCID: 0000-0003-1064-3096.

Сабинаина Татьяна Сергеевна, врач — анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации для детей ГАУЗ МО «Химкинская областная больница». Адрес: 141407, Московская область, Химки, Куркинское ш., д. 11. Телефон: +7 (495) 571-20-25. E-mail: himob_KhimkiOB@mosreg.ru. Младший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Центрального научно-

исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора*. ORCID: 0000-0001-9896-1798.
Мелехина Елена Валериевна, д.м.н., доцент, врач-педиатр высшей категории, врач-инфекционист, врач-гастроэнтеролог ГАУЗ МО «Химкинская областная больница». Адрес: 141407, Московская область, Химки, Куркинское ш., д. 11. Телефон: +7 (495) 571-20-25. E-mail: himob_KhimkiOB@mosreg.ru. Ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора*. ORCID: 0000-0002-9238-9302.

* Адрес: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская д. 3а. E-mail: crie@pcr.ru.

AUTHORS INFORMATION

Muzyka Anna Dragievnna, PhD, Senior Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology of the Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор*. Phone: +7 (495) 672-11-58. ORCID: 0000-0002-2260-2533.

Shalbarova Tatiana Vasilievna, Junior Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology of the Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор*. Phone: +7 (495) 672-11-58. ORCID: 0000-0003-3659-3592.

Pogorelova Olga Olegovna, PhD, Researcher at the Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор*. Phone: +7 (495) 974-96-46.

Gukasyan Roza Gagikovna, Clinical Resident in General Pediatrics at the Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор*. Phone: +7 (495) 672-11-58. ORCID: 0000-0003-4654-1681.

Kremplevskaya Sofia Pavlovna, Pediatrician of the Children's Infectious Disease Department of the GAUZ MO «Khimki Regional Hospital». Address: 141407, Moscow region, Khimki, 11, Kurkinskoye road. E-mail: himob_KhimkiOB@mosreg.ru. Full-time Postgraduate Student of the Clinical Department of Infectious Pathology of the Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор*. ORCID: 0000-0003-1064-3096.

Sabinina Tatyana Sergeevna, Anesthesiologist-resuscitator of the Department of Anesthesiology and Resuscitation for Children, GAUZ MO «Khimki Regional Hospital». Address: 141407, Moscow region, Khimki, 11, Kurkinskoye road. Phone: +7 (495) 571-20-25. E-mail: himob_KhimkiOB@mosreg.ru. Junior Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology of the Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор*. ORCID: 0000-0001-9896-1798.

Melekhina Elena Valerievna, MD, PhD, Associate Professor, Pediatrician of the Highest Category, Infectious Disease Doctor, Gastroenterologist of the GAUZ MO «Khimki Regional Hospital». Address: 141407, Moscow region, Khimki, 11, Kurkinskoye road. E-mail: himob_KhimkiOB@mosreg.ru. Leading Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology of the Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор*. ORCID: 0000-0002-9238-9302.

* Address: 111123, Moscow, 3a Novogireevskaya St. E-mail: crie@pcr.ru.

УДК 578.834

Построение модели среды распространения SARS-CoV-2

А.С. Ботин^{1, 2}, к.ф.-м.н., А.Е. Плоскирев³

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, Россия

² Институт биохимической технологии и нанотехнологии РУДН, г. Москва, Россия

³ Федеральный исследовательский центр химической физики имени Н.Н. Семенова Российской академии наук, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. В статье приведено описание модели, демонстрирующей распространение SARS-CoV-2 с использованием графового представления транспортных потоков между субъектами РФ. Она может применяться как для оценки влияния противоэпидемических мероприятий, вводимых субъектами, так и для прогнозирования в отдельных регионах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: SARS-COV-2, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, УРОВЕНЬ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ, МОДЕЛЬ, ТРАНСПОРТНЫЕ ПОТОКИ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ботин А.С., Плоскирев А.Е. Построение модели среды распространения SARS-CoV-2. Медицинский оппонент. 2022; 3 (19): 31–33.

UDC 578.834

Building a Model of the SARS-CoV-2 Distribution Environment

A.S. Botin^{1, 2}, A.E. Ploskirev³

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia

² Institute of Biochemical Technology and Nanotechnology RUDN, Moscow, Russia

³ N.N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

SUMMARY. The article describes a model describing the spread of SARS-CoV-2 using a graph representation of traffic flows between the subjects of the Russian Federation. The model can be used both to assess the impact of anti-epidemic measures introduced by subjects, and for forecasting in individual subjects.

KEYWORDS: SARS-COV-2, PREDICTION, PREVALENCE RATE, MODEL, TRAFFIC FLOWS

FOR CITATION: Botin A.S., Ploskirev A.E. Building a model of the SARS-CoV-2 distribution environment. *Meditsinskiy opponent* = *Medical Opponent*. 2022; 3 (19): 31–33.

Введение

В настоящее время попытки составления прогнозов по уровню распространенности инфекции SARS-CoV-2 основываются на различных моделях [1, 2, 3]. Разные их виды дают разную точность прогнозирования распространения и оценку эффективности принимаемых мер по нераспространению SARS-CoV-2.

Например, обычные регрессионные модели могут оценить пределы всплеска на основе предыдущих пиков. Однако они не дают достаточной точности, опираясь на анализ только временного ряда. Модели на базе машинного обучения позволяют эвристически обрабатывать множество факторов влияния

на распространение. В то же время они не дают качественной оценки того или иного фактора.

Модели на основе дифференциальных уравнений помогают анализировать факторы распространения. Однако в данном случае сложность вычисления значительно вырастает с введением новых факторов влияния.

Численные методы моделирования предоставляют прогнозы по количеству инфицированных, госпитализированных пациентов и критических состояний больных на основе предыдущих сведений с прогнозом на 7–14 дней (в рамках инкубационного периода).

При рассмотрении данных Российской Федерации о заболеваемости SARS-CoV-2 особое внимание было уделено региональной составляющей уровня распространения [4]. Объектами среды распространения выступают регионы России. Каждый связан друг с другом транспортными сообщениями. В том числе автотранспорт и железная дорога представляют связи соседних регионов. Авиасообщение может связывать территории, которые друг с другом не соседствуют.

Связь каждого района с другими оценивается как некоторый пассажиропоток из региона 1 в регион 2. Он имеет двунаправленную характеристику, которая может быть оценена в количественном выражении как сумма возможных пассажиро-мест во всех транспортных средствах, перемещающихся с одной территории на другую.

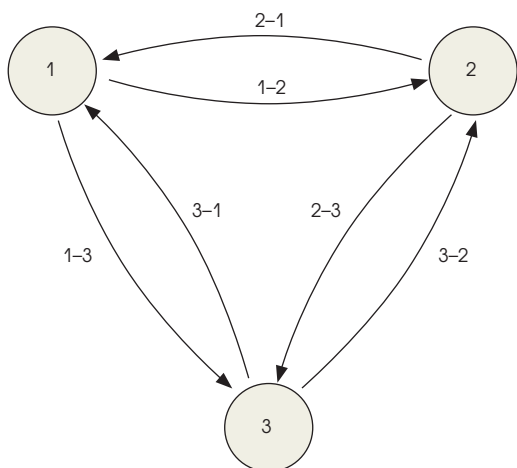
Почти каждый субъект РФ имеет связь с другим. Особенностью Москвы и Московской области является то, что они имеют связь с каждым регионом России.

Модель, показанная на рис. 1, позволяет оценить потенциальную возможность транспортных систем по перевозке пассажиропотока между субъектами. При применении оценочной характеристики вероятности транспортировки инфицированного человека как отношение емкости пассажиропотока из субъекта 1 в субъект 2 (K_{1-2}), умноженное на количество инфицированных в субъекте 1 (I_1), на количество жителей (N_1), мы получаем вероятностную оценку потенциального распространения по направлению из субъекта 1 в субъект 2 без учета противоэпидемических мероприятий.

$$P_{1-2} = \frac{K_{1-2} * I_1}{N_1} \quad (1)$$

Рисунок 1. Модель регионов РФ, где 1, 2, 3 — условные обозначения субъектов, подписи линий — оценка пассажиропотока между субъектами

Figure 1. Model of the regions of the Russian Federation, where 1, 2, 3 are symbols of the subjects, line labels — evaluation of passenger traffic between the subjects



Разные противоэпидемические меры на транспорте и внутри, региональные ограничения перемещения инфицированных больных дают некоторое снижение этой вероятности. Обозначим их суммарно как коэффициент эффективности мероприятий в субъекте n — E_n . Суммарная вероятность перемещения инфицированного больного будет представлена как:

$$P_{sum\ 1-2} = \frac{P_{1-2}}{E_1 * E_2} \quad (2)$$

Процесс внутреннего распространения внутри субъекта n можно выразить через индекс распространяемости без эпидемиологических мероприятий R :

$$P_n = \frac{R}{E_n} \quad (3)$$

Суммарное выражение оценки для субъекта n , где $n = \{1..k: k \neq n\}$:

$$P_{sum\ n} = P_n + \sum_{k \in N} P_{sum\ k-n} \quad (4)$$

Оценка эффективности мер, которые приводят к увеличению E_n , является фундаментальной задачей эпидемиологии. Вычленив ее можно на основе исторических данных. Для этого нужно вычислить для каждого субъекта в каждый момент времени данную характеристику. В дальнейшем на основе официальных источников следует составить систему уравнений, которая описывает введенные противоэпидемические мероприятия в определенном субъекте, и получить уровень эффективности каждой меры. Исторические данные, представленные в открытом доступе по каждому субъекту РФ, позволяют количественно оценивать результаты воздействия вероятностей переходов.

Возможно прогнозирование потенциальной опасности вспышки заболеваемости данного региона при увеличении пассажиропотока. Также оценка оттока из субъекта позволит рассмотреть территории, в которые будет произведен приток на период вероятных вспышек.

Потенциальной возможностью уточнения модели может быть введение индекса привлекательности региона в зависимости от времени. Вероятный учет оттока из субъекта потенциально инфицированных людей в другие места будет приниматься во внимание с учетом результатов моделирования. Для этого требуется уточнение возможности передачи инфекции до их отъезда на другие территории:

$$P_{sum\ n} = P_n + \sum_{k \in N} P_{sum\ k-n} - \sum_{k \in N} P_{sum\ n-k} \quad (5)$$

Поскольку данная модель напоминает волнообразное распространение потоков между субъектами РФ, то будут применены модели уровня распространения автоволн. Для этого необходимо составить систему уравнений, которая опишет суммарное перемещение людей по территории РФ с введением временной характеристики $P_{sum\ 1-2}(t)$. Конечная характеристика $P_{sum\ n-k}$ будет пропорциональна приросту количества инфицированных в регионе за день.

Выводы

Практическая оценка модели необходима для анализа результатов двух введений ограничений

на начальных этапах пандемии в Москве и соседних областях. При ограничительных мерах, касающихся перемещения по городу и выхода на работу,

Литература/References

1. Wiecezorek M., Silka J., Wozniak M. Neural network powered COVID-19 spread forecasting model. *Chaos, Solitons & Fractals*. 2020.
2. Schimit P.H.T. A model based on cellular automata to estimate the social isolation impact on COVID-19 spreading in Brazil. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2021.
3. Захаров В.В., Балькина Ю.Е. Балансовая модель эпидемии COVID-19 на основе процентного прироста. *Информатика*

в столице России был замечен отток людей в соседние регионы. На этом примере будет рассмотрено применение выработанной среды распространения.

- и автоматизация. 2021; 5 (20): 1034–1064. [Zakharov V.V., Balykina Yu.E. A balance model of the COVID-19 epidemic based on a percentage increase. *Computer Science and Automation*. 2021; 5 (20): 1034–1064. (In Russ.)].
4. Руженцова Т.А., Чухляев П.В., Хавкина Д.А. и др. Возможности этиотропной терапии коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у амбулаторных пациентов. *Медицинский оппонент*. 2020; 1 (9): 48–58. [Ruzhentsova T.A., Chukhlyaev P.V., Khavkina D.A. et al. Potential for etiotropic therapy of SARS-CoV-2-induced coronavirus disease in outpatients. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent*. 2020; 1 (9): 48–58. (In Russ.)].

Вклад авторов. А.С. Ботин, А.Е. Плоскирев: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions. A.S. Botin, A.E. Ploskirev: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 23.03.2022.

Принята к публикации: 26.04.2022.

Article received: 23.03.2022.

Accepted for publication: 26.04.2022.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ботин Александр Сергеевич, к.ф.-м.н., старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной патологии Научно-исследовательского института скорой помощи

имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы. Доцент, Институт биохимической технологии и нанотехнологии РУДН. Адрес: 129090, г. Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3. Телефон: +7 (495) 680-41-54. E-mail: sklif@zdrav.mos.ru. ORCID 0000-0002-0349-6190.
Плоскирев Антон Евгеньевич, аспирант, Федеральный исследовательский центр химической физики имени Н.Н. Семенова Российской академии наук. Адрес: 119991, Москва, ул. Косыгина, д. 4. Телефон: +7 (495) 939-72-00. E-mail: icp@chph.ras.ru. ORCID: 0000-0003-0686-0995.

AUTHORS INFORMATION

Botin Alexander Sergeevich, PhD in Phys.-Math., Senior Researcher of the Experimental Pathology Laboratory of the N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine of the Moscow City Health Department. Associate Professor, Institute of Biochemical Technology and Nanotechnology RUDN. Address: 129090, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya sq. 3. Phone: +7 (495) 680-41-54. E-mail: sklif@zdrav.mos.ru. ORCID 0000-0002-0349-6190.

Ploskirev Anton Evgenievich, graduate student, N.N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics of the Russian Academy of Sciences. Address: 119991, Moscow, 4, Kosygina St. Phone: +7 (495) 939-72-00. E-mail: icp@chph.ras.ru. ORCID: 0000-0003-0686-0995.



Посвящается 80-летию со дня рождения Ю.Б. Белоусова



НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

МОСКВА, 12–14 ОКТЯБРЯ 2022

Зарегистрироваться на сайте congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



000 «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1
Телефон: +7 (495) 419-08-68
Электронная почта: info@kstgroup.ru



УДК 616-022.7-053.2+578.834

Вирусные поражения нижних дыхательных путей у детей в период пандемии COVID-19: этиологические особенности и возможности коррекции

Т.С. Сабина^{1,2}, Е.В. Мелехина^{1,2}, д.м.н, доцент, Д.В. Усенко¹, д.м.н, Г.С. Тархивили², к.м.н, Н.Г. Сугян², к.м.н, доцент, Д.В. Новиков²

¹ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва, Россия
² ГАУЗ МО «Химкинская областная больница», г. Химки, Россия

UDC 616-022.7-053.2+578.834

РЕЗЮМЕ. Изменение закономерностей сезонной циркуляции респираторных вирусов, наблюдающееся в период пандемии COVID-19, расширяет спектр возбудителей. Требуется проведение дифференциальной диагностики при острых респираторных заболеваниях у детей. По данным детского инфекционного отделения Химкинской областной больницы, в 2020–2021 годах зарегистрировано увеличение доли пациентов с острыми респираторными инфекциями (ОРИ), протекающими с преимущественным поражением нижних дыхательных путей и не связанными с SARS-CoV-2. Представлен клинический случай тяжелого течения ОРИ боксавирусной этиологии. Наблюдалось сочетанное поражение респираторного и желудочно-кишечного тракта у пациента в возрасте четырех месяцев. Обосновано применение меглюмина сукцината в комплексной терапии тяжелых форм респираторных инфекций, поражающих нижние дыхательные пути, у детей старше одного года в период пандемии COVID-19.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ДЕТИ, БОКАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ, МЕГЛЮМИНА СУКЦИНАТ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Сабина Т.С., Мелехина Е.В., Усенко Д.В. и соавт. Вирусные поражения нижних дыхательных путей у детей в период пандемии COVID-19: этиологические особенности и возможности коррекции. Медицинский оппонент. 2022; 3 (19): 34–44.

SUMMARY. Changing patterns of seasonal circulation of respiratory viruses observed during the COVID-19 pandemic broadens the spectrum of pathogens. Differential diagnostics in acute respiratory diseases in children is required. According to the data of the children's infectious diseases department of the Khimki Regional Hospital an increase in a proportion of patients with acute respiratory infections (ARI) occurring with predominant lesions of the lower respiratory tract and not associated with SARS-CoV-2 was registered. We present a clinical case of severe acute respiratory infections of bocavirus etiology. Combined lesions of the respiratory and gastrointestinal tract were observed in a patient four months of age. The use of meglumine succinate in the complex therapy of severe forms of respiratory infections affecting the lower respiratory tract in children over one year of age during the COVID-19 pandemic is justified.

KEYWORDS: ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS, CHILDREN, BOCA VIRUS INFECTION, MEGLUMINE SUCCINATE

FOR CITATION: Sabinina T.S., Melekhina E.V., Usenko D.V. et al. Viral infections of the lower respiratory tract in children during the COVID-19 pandemic: etiological features and correction possibilities. *Meditsinskiy opponen* = *Medical Opponent*. 2022; 3 (19): 34–44.

Viral Infections of the Lower Respiratory Tract in Children During the COVID-19 Pandemic: Etiological Features and Correction Possibilities

T.S. Sabinina^{1,2}, E.V. Melekhina^{1,2}, D.V. Usenko¹, G.S. Tarhishvili², N.G. Sugyan², D.V. Novikov²

¹ Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor), Moscow, Russia
² GAUZ MO «Khimki Regional Hospital», Khimki, Russia

Введение

Острые респираторные инфекции, особенно нижних отделов дыхательных путей, занимают лидирующее место по влиянию на здоровье детей. Исходя из доклада главного санитарного врача России, в 2018 году (по сравнению с 2017-м) наряду со снижением заболеваемости по отдельным нозологиям отмечался рост числа вирусных внебольничных пневмоний в 1,8 раза. Из них обусловленными пневмококками — на 38,2% [1]. Значительный рост в 2020 году случаев внебольничной пневмонии составил 3,6 раза (1 856,18 на 100 тыс. населения), в том числе вирусной — 109 раз (783,08 на 100 тыс. населения). Наряду с этим в 2020 году (по сравнению с 2019-м) отмечено снижение заболеваемости по 77 формам инфекционных болезней [2].

На фоне пандемии коронавируса SARS-CoV-2 изменился спектр этиологически значимых инфекционных возбудителей. Данная ситуация была обусловлена введением комплекса ограничительных мероприятий, связанных с COVID-19, изменением характера формирования очагов инфекционных болезней [2].

Результаты ПЦР-исследований российских ученых в 2004–2014 годах указывают на широкую распространенность респираторных вирусов при пневмонии у детей младшего возраста, которые обнаруживались у 80% пациентов до двух лет, с преобладанием респираторно-синцитиального вируса (41,5% обследованных) и бокавируса человека (18,5% обследованных) [3].

В период с 2015 по 2018 год, по данным американских исследователей, среди вирусных патогенов, играющих роль в этиологии внебольничной пневмонии у детей, наиболее значимыми были признаны *Rhinovirus/Enterovirus* (RV/EV) и респираторно-синцитиальный вирус (RSV, РСВ). Среди бактерий — *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* [4]. Респираторно-синцитиальный вирус являлся наиболее частой причиной острых тяжелых инфекций ниж-

них дыхательных путей у детей. Во всем мире ежегодно регистрировалось около 34 млн случаев заболевания, преимущественно в группе пациентов до 5 лет, из которых более 3 млн требовалась госпитализация, а от 66 тыс. до 199 тыс. случаев заканчивались летальным исходом. Из числа госпитализированных по поводу РСВ более 40% составляли младенцы младше 2 месяцев, а 99% смертей зафиксированы в развивающихся странах [5].

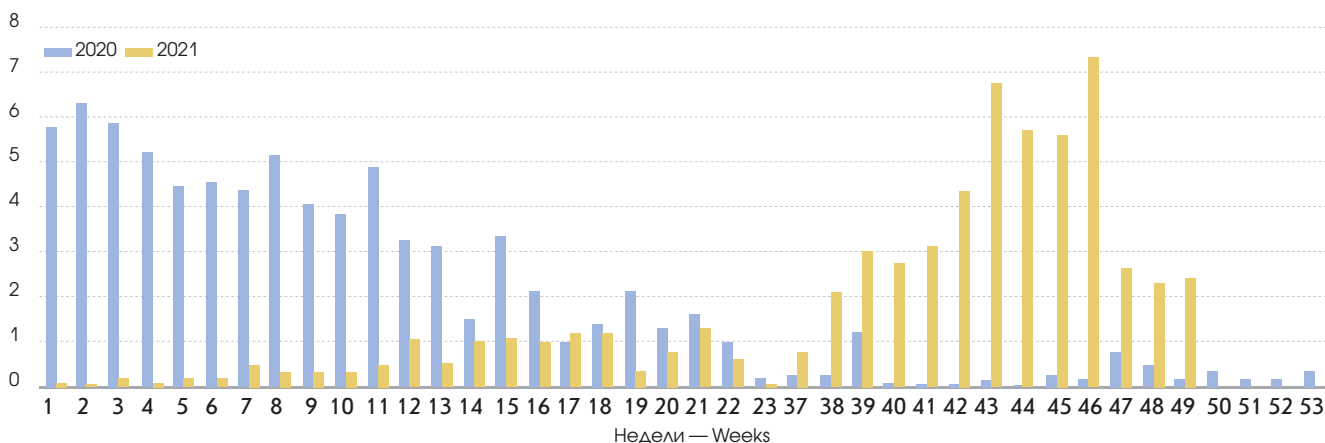
Начало пандемии COVID-19 в Северном полушарии совпало с пиком эпидемии заболеваний, обусловленных респираторными вирусами, такими как грипп и РСВ. Введение ограничений (начиная с марта 2020 года) произошло в одно время с резким сокращением случаев инфицирования RSV. Сообщения из Италии, Финляндии, Бельгии, Великобритании и США показали внезапное и более раннее завершение сезона эпидемии RSV (с марта 2020-го) по сравнению с предыдущими годами. И в последующие месяцы случаев заболевания почти не было.

В Южном полушарии полное отсутствие заболеваемости RSV зимой 2020 года (май — август) наблюдалось в Бразилии, Австралии. И даже после ослабления ограничений случаев РСВ не было зарегистрировано в этих странах до конца августа 2020-го.

Данные распространенности РСВ в 2020 и 2021 годах в Российской Федерации в целом совпадают с динамикой других стран Старого и Нового Света (рис. 1). В период ежегодного сезонного подъема числа случаев ОРВИ доля РСВ составляла от 3 до 6,2%, а пик заболеваемости совпадал с сезонным ростом активности циркуляции вируса гриппа. Введение локдауна 25 марта 2020-го произошло в одно и то же время с сезонным снижением случаев заболевания РСВ. Последующие полтора года наблюдения демонстрировали низкий уровень циркуляции возбудителя, в том числе осенью 2020 года и в сезон зима-весна — 2020/2021. Доля положительных результатов обследования методом ПЦР

Рисунок 1. Динамика доли РСВ в структуре ОРВИ в 2020–2021 годах по данным ПЦР-диагностики в базовых лабораториях двух национальных центров по гриппу ВОЗ в РФ (данные еженедельного бюллетеня по гриппу)

Figure 1. Dynamics of the proportion of RSV in the structure of ARI in 2020–2021 according to PCR-diagnostics in the basic laboratories of the two WHO national influenza centers in the Russian Federation (data from the Weekly Influenza Bulletin)



на наличие РНК РСВ не превышала 1,1%. Однако уже летом 2021 года частота обнаружения РСВ выросла до 4–6%, увеличилась и доля тяжелых форм инфекции в структуре госпитализируемых детей, что свидетельствует об активизации эпидемического процесса. По данным D.A. Foley и соавторов, в Австралии средний возраст инфицированного РСВ населения (18,4 месяца) стал значительно выше, чем в предыдущие эпидемические сезоны [6].

Начало пандемии COVID-19 совпало с увеличением доли микоплазменных инфекций по всему миру [7]. При этом в исследовании L. Li и соавторов, в сравнении 11 респираторных патогенов у госпитализированных детей до пандемии COVID-19 в Шэньчжэне (Китай) и во время нее, показано, что количество микоплазменной, хламидийной и аденовирусной инфекций, риновируса и вирусов гриппа А и В достоверно ниже. Однако число случаев РСВ, парагриппа, бокавируса (hBoV), метапневмовируса и сезонного коронавируса достоверно выросло [8].

В другом исследовании, проведенном в отделении общей и неотложной педиатрии одной из больниц Рима зимой 2020–2021 годов, продемонстрировано, что по сравнению с двумя предыдущими сезонами было отмечено снижение общего количества респираторных инфекций на 80% [9]. Несмотря на значительное уменьшение заболеваемости риновирусом, он стал основной причиной, вызывающей острые респираторные заболевания в зимнюю пору 2020–2021 годов.

В ранний период пандемии COVID-19 китайские исследователи методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ПЦР-РТ) выделяли из материала (мазков из ротоглотки) нуклеиновые кислоты основных вирусных и бактериальных возбудителей респираторных инфекций у детей с внебольничной пневмонией [10]. Установлено, что *Rhinovirus/Enterovirus* были выявлены во всех возрастных группах при заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей. У детей с поражением верхних дыхательных путей их фиксировали чаще всего, а при поражении нижних — чаще обнаруживалась *M. pneumoniae*.

Этиологическая структура острых респираторных инфекций кардинально поменялась до ограничительных мер и после их снятия в Техасе в марте 2021 года. С момента отмены масочного режима выявлено заметное увеличение не только случаев COVID-19. Фиксировался рост и респираторных инфекций, вызванных риновирусами/энтеровирусами, вирусами парагриппа и сезонными коронавирусами [11]. Интересно, что в Хьюстоне сезонный подъем выделения коронавирусов обычно достигает пика в зимние месяцы, в то время как летом регистрируется низкий уровень показателя. После снятия ограничительных мер наблюдался постоянный рост числа случаев парагриппа и сезонных коронавирусов, что было нетипичным. Внесезонное увеличение RSV зарегистрировали в других местах, как только карантинные меры по COVID-19 были ослаблены [12].

Бокавирус человека — относительно новый и редко встречающийся в обычный эпидемиологический сезон вирус. Был впервые выявлен в 2005 году в Швеции [13]. Он относится к семейству ДНК-содержащих *Parvoviridae*, роду *Vocavirus*. Обнаружен на 5 континентах, определяется у 1,5–19% детей,

больных острыми респираторными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей. Возможна его длительная персистенция в тканях миндалин и аденоидов, в связи с чем он играет важную роль в развитии хронического воспаления этих органов. Заболевание протекает преимущественно с респираторными проявлениями, но были зафиксированы случаи сочетания респираторной и кишечной симптоматики с преобладанием респираторных признаков (до 29%), а также случаи выявления hBoV при гастроэнтеритах в сочетании с респираторными симптомами или без них (до 2,1%). Характерна сезонность бокавируса: пик в зимние и в ранние весенние месяцы со спадом или отсутствием летом. Для hBoV характерно (от 5 до 83%) сочетание с другими респираторными вирусами. Наиболее часто hBoV обнаруживается в сочетании с РСВ (1,3–53%), риновирусом (3–42%), аденовирусом (2–10,3%), с меньшей частотой выявляется с метапневмовирусом, парагриппом, гриппом А и В, коронавирусом [14].

В исследовании китайских ученых о влиянии COVID-19 на этиологию вирусных инфекций в Китае с февраля по август 2020 года, когда действовали строгие ограничительные меры, отмечалось выраженное снижение активности практически всех вирусов, кроме HRV, который летом достиг обычного уровня. Увеличение этиологической значимости hBoV по сравнению с другими респираторными вирусами в этиологии ОРВИ у детей младше 18 лет произошло после отмены части ограничений и открытия школ, особенно в северных регионах страны. В других возрастных группах доля инфекций бокавирусной этиологии также возросла с сентября 2020 года, хотя и не так стремительно [15].

В систематическом обзоре, посвященном эпидемиологии бокавируса в странах Ближнего Востока и Северной Африки [16], подчеркнута необходимость более подробного изучения сочетания hBoV и других вирусов, например SARS-CoV-2, у детей с острым бронхитом.

Несмотря на то что в обычные эпидемические сезоны бокавирус выделяется достаточно редко, в пандемию новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, возросла его этиологическая роль в развитии острых респираторных инфекций с поражением верхних и нижних дыхательных путей. Особенно после частичного или полного снятия ограничительных мер.

При сравнении тяжести и характера течения заболеваний, спровоцированных респираторными вирусами, включая SARS-CoV-2, было отмечено, что факторами тяжелого поражения дыхательных путей у детского населения являются наличие врожденных аномалий, хронических болезней дыхательных путей и недоношенность. Тем не менее пациенты детского возраста с SARS-CoV-2 достоверно чаще попадали в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с большим процентом летальности по сравнению детьми, имевшими заболевания, вызванные другими респираторными вирусами [17]. Таким образом, в течение 2020–2021 годов исследователями по всему миру было выявлено увеличение удельного веса возбудителей (риновирус, бокавирус, метапневмовирус и микоплазма пневмонии), вызывающих поражение нижних дыхательных путей у детского населения, в том числе раннего возраста.

По данным Химкинской областной больницы за период с 1 января 2020 по 31 декабря 2021 года на базе детского инфекционного отделения зарегистрировано увеличение доли пациентов с острыми респираторными инфекциями, протекающими с поражением нижних дыхательных путей и не связанными с SARS-CoV-2. Несмотря на исключение этиологической роли SARS-CoV-2 в развитии данного состояния у детей, поражение легких вирусной этиологии развивалось стремительно и протекало тяжело.

Клинический случай

Девочка в возрасте 4 месяцев поступила на 5-е сутки от начала заболевания (со слов матери — с 9 ноября 2021 года), когда появились кашель, гипертермия и вздутие живота. Получала терапию амбулаторно: капли на основе экстракта плюща *per os*, парацетамол в дозе 60 мг/кг/сут без эффекта в течение двух суток. Результат ПЦР-исследования материала мазка из ротоглотки на наличие РНК SARS-CoV-2 от 9 ноября 2021 года — отрицательный. Эпиданамнез по COVID-19 не отягощен. В связи с нарастанием явлений дыхательной недостаточности 11 ноября 2021 года участковым педиатром направлена на госпитализацию в детское инфекционное отделение. При поступлении температура составляла 37,3 °С. Наблюдались клинические признаки дыхательной недостаточности, вздутие живота и водянистый стул до 10 раз в сутки. В стационаре проводилась респираторная поддержка (оксигенотерапия через лицевую маску), назначались ингаляции беродуала (4 капли 2 раза в день в течение двух суток), цефтриаксон (200 мг 4 капли 2 раза в день в течение двух суток), дексаметазон (0,5 мг 2 раза в день в течение двух суток), инфузионная терапия. В 21:00 12 ноября отмечалась десатурация до 78–80%, одышка — до 80 актов дыхания в минуту. Девочка была переведена в реанимацию, где, несмотря на оксигенотерапию O₂ (2 л/мин), отмечено нарастание инспираторной одышки. Уровень SpO₂ — 85–90%. На фоне ослабления дыхания наблюдалось нарастание разнообразных хрипов: «крепитирующих» в средних и нижних отделах легких, сухих свистящих единичных, влажных мелкопузырчатых единичных. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), проведенной 13 ноября 2021 года: «картина субтотальной интерстициальной пневмонии, возможно, вирусной этиологии, по тяжести — КТ-4 (до 90%), отек легких». Результаты двукратного исследования мазка из ротоглотки на наличие антигенов SARS-CoV-2 с помощью иммунохроматографического анализа (ИХА) — отрицательные. При исследовании методом ПЦР мазка из ротоглотки 14 октября 2021 года выделена ДНК бокавируса (РНК вирусов гриппа А и В, респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса человека, сезонных коронавирусов (NL63, 229E, HKUI, OC43), SARS-CoV-2, парагриппа типов 1–4, риновируса не обнаружены, а также ДНК аденовирусов (В, С, Е) не выявлены). С 13 ноября 2021 года интубирована, переведена на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) с фракцией кислорода в дыхательной смеси 70%.

Анамнез жизни: матери — 21 год, соматически здорова, ребенок от первой беременности, протекавшей без особенностей, оперативные роды путем экстренного кесарева сечения на 38-й неделе (гипоксия плода (по данным кардиомониторинга) на фоне тугого обвития пуповиной вокруг шеи), Апгар — 7/8 баллов. Вес при рождении — 2 750 г, рост — 48 см (массо-ростовой показатель — 57). Задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР) по гипертрофическому типу. Выписана из роддома на 4-е сутки. Прививки по индивидуальному календарю (вакцина туберкулезная (БЦЖ) введена 30 августа 2021 года). Травмы, операции отрицает. Моторное развитие соответствует возрасту. Ранее не болела. Аллерго-анамнез — пеленочный дерматит.

При поступлении в анестезиолого-реанимационное отделение (АРО) фиксировалось тяжелое состояние из-за явлений дыхательной недостаточности и интоксикации. Менингеальные знаки — отрицательные. Очаговой симптоматики нет. Тонус мышц снижен. Большой родничок — 1,0 x 1,0 см, не западает. Кожные покровы обычной окраски, чистые, сухие. Видимые слизистые — чистые, влажные. Телосложение правильное. Подкожно-жировая клетчатка развита достаточно, распределена равномерно. Отеков нет. Дыхание — ИВЛ, ускультативно проводится по всем полям, жесткое. Хрипы влажные, среднепузырчатые. Из эндотрахеальной трубки санится белая мокрота в небольшом количестве. Тоны сердца — ясные, ритмичные. Патологические шумы не выслушиваются. Периферическая пульсация удовлетворительная. Микроциркуляция не нарушена. Гемодинамика стабильная. В проведении кардиотонической терапии не нуждается. Живот вздут, участвует в акте дыхания. Перистальтика выслушивается. Печень, селезенка не увеличены. Мочиспускание не нарушено, в памперс. Стул при осмотре — зеленый (со слов мамы — до 6 раз в сутки).

Лабораторно лейкоциты при поступлении — $10,48 \cdot 10^9$ /л (лейкоцитарная формула п/я — 1%, с/я — 36%, э. — 3%, мон. — 4%, лимф. — 56%). В динамике лейкоциты — $11,97 \cdot 10^9$ /л, умеренная анемия (гемоглобин — 113–106 г/л), тромбоциты снизились с $434 \cdot 10^9$ /л до $137 \cdot 10^9$ /л. СОЭ — 28 мм/ч.

В ОАМ лейкоцитурия — 10–15 в поле зрения, рН — 5,0, относительная плотность — 1 016. В б/х крови АСТ — 64,3 ед/л. Белковый пул — удовлетворительный, маркеры почечного повреждения в норме, СРБ — 5,0 мг/л. Переведена 13 ноября 2021 года в Химкинскую областную больницу, в АРО для детей.

Динамика: с момента поступления состояние тяжелое. Причина — дыхательная недостаточность и симптомы интоксикации. На фоне комплексной интенсивной терапии состояние оставалось тяжелым, относительно стабильным. Сознание — медикаментозная седация. Кислородозависимость выражена, FiO₂ в дыхательной смеси — 80–100%, параметры вентиляции — жесткие, выраженные явления бронхообструкции. На 10-е сутки (22 ноября 2021 года) проведено взятие трахеального отделяемого для определения этиологического агента методом ПЦР (в лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций дыхательных путей Центрального научно-исследовательского институ-

та эпидемиологии Роспотребнадзора). При исследовании обнаружена ДНК бокавируса. Остальные вирусы не выявлены (РНК SARS-CoV-2, вирусов гриппа А и В, респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса человека, коронавирусов человека (NL63, 229E, HKU1, OC43), вирусов парагриппа типов 1–4, риновируса, ДНК аденовирусов (В, С, Е)). ПЦР-тест трахеального отделяемого на наличие ДНК бактерий (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *A. baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*) обнаружил ДНК *Pseudomonas aeruginosa* в концентрации $1,7 \cdot 10^6$ копий/мл исследованного образца.

Динамика лабораторных показателей по результатам обследования пациента

С 22 ноября отмечено нарастание уровня лейкоцитоза и СОЭ. Скорее всего, это было связано с присоединением нозокомиальной инфекции. Уровень тромбоцитов фиксировался в норме до 25 ноября, когда развилась тромбоцитопения (до $54,2 \cdot 10^9$ /л), что коррелировало с тяжестью состояния. Умеренная анемия отмечалась с момента поступления, далее прогрессировала до среднетяжелой анемии. При падении гемоглобина ниже 80 г/л проводилась гемотрансфузия. СОЭ при поступлении — 5 мм/ч, однако уже с третьих суток госпитализации (15 ноября) показатель поднялся выше 20. Далее определялся от 24 до 46 мм/ч в терминальной стадии болезни. Динамика основных показателей представлена на рис. 2.

Показатели биохимического анализа крови: маркеры цитолиза были повышены с первых суток госпитализации. Аспартатаминотрансфераза (АСТ) поднялась с 47 до 2 686 ед/л, коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ (аланинаминотрансфераза)) варьировал от 3 до 7,6. Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) была значимо повышена (норма — 0–430 ед/л) — от 1 462 до 4 385 ед/л, далее — с постепенным снижением до 2 386 ед/л.

С-реактивный белок (СРБ) при поступлении составлял 1,2 мг/л, затем поднялся до 30,7 мг/л к третьим суткам госпитализации, а с 21 ноября — выше 100 мг/л. Это обозначило терминальную фазу заболевания.

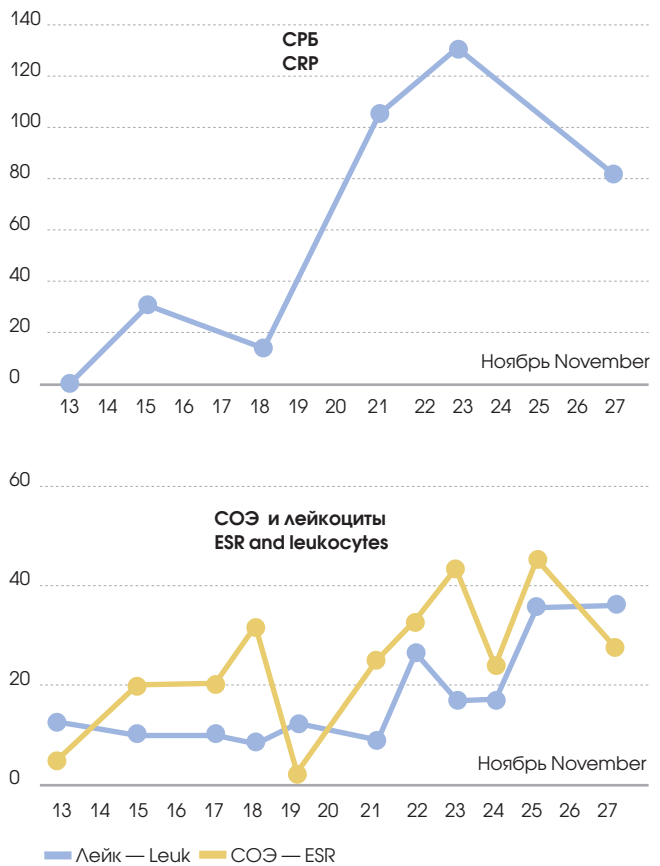
На протяжении госпитализации, кроме последнего дня, маркеры почечного повреждения и повреждения поджелудочной железы были в норме.

Регистрировавшиеся в этот период гипопротемия и гипоальбуминемия, несмотря на дотацию белков и альбумина парентерально, говорили о выраженном катаболизме на фоне активного воспалительного процесса.

Умеренный мочевого синдром в виде протеинурии отмечался все время госпитализации — от 0,1 до 0,5 г/л, что соответствовало течению тяжелого инфекционного процесса. Однако генерализация инфекции наблюдалась в терминальной фазе болезни, с 25 ноября, что выражалось в лейкоцитурии (11–25 в поле зрения) и эритроцитурии (26–50 в поле зрения).

Рисунок 2. Динамика гематологических показателей за время госпитализации у пациентки

Figure 2. Dynamics of hematological parameters during hospitalization in a patient



Коагулопатия в момент поступления проявлялась в гипофибриногемии (1,12 г/л), далее она была купирована при лечении заболевания.

По данным инструментального обследования: ЭХО-КГ (22 ноября) — прерывистость сигнала в области овальной ямки МПП размером до 1,7 мм, с шунтированием крови слева направо. МЖП без особенностей. Умеренная митральная, трикуспидальная и легочная регургитации. НСГ (19 ноября) — субэпендимальные кисты боковых желудочков. УЗИ в/о (21 ноября) — реактивные изменения печени. Умеренное увеличение селезенки.

Рентгенография органов грудной клетки: 26 ноября — двусторонняя полисегментарная пневмония; 27 ноября — пневмоторакс справа (рис. 3).

Проводилась этиологическая расшифровка заболевания (с первых суток госпитализации пациента). Учитывая клиническую картину болезни с первичным поражением респираторного и желудочно-кишечного тракта, а также эпидемиологическую ситуацию в РФ осенью 2021 года, прежде всего было исключено участие SARS-CoV-2 в этиологии данного состояния. Однако при неоднократных обследованиях с использованием прямых и косвенных методов диагностики новая ко-

Рисунок 3. Динамика рентгенологической картины у пациентки за период госпитализации

Figure 3. Dynamics of the X-ray pattern in a patient during hospitalization

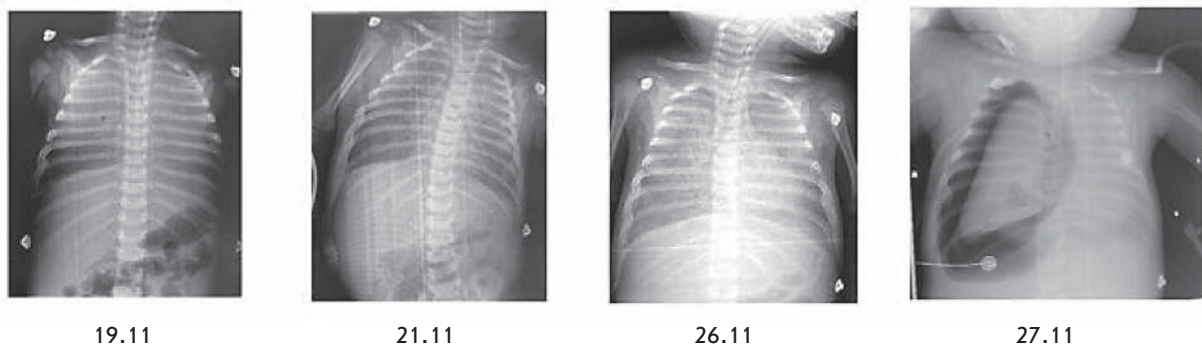
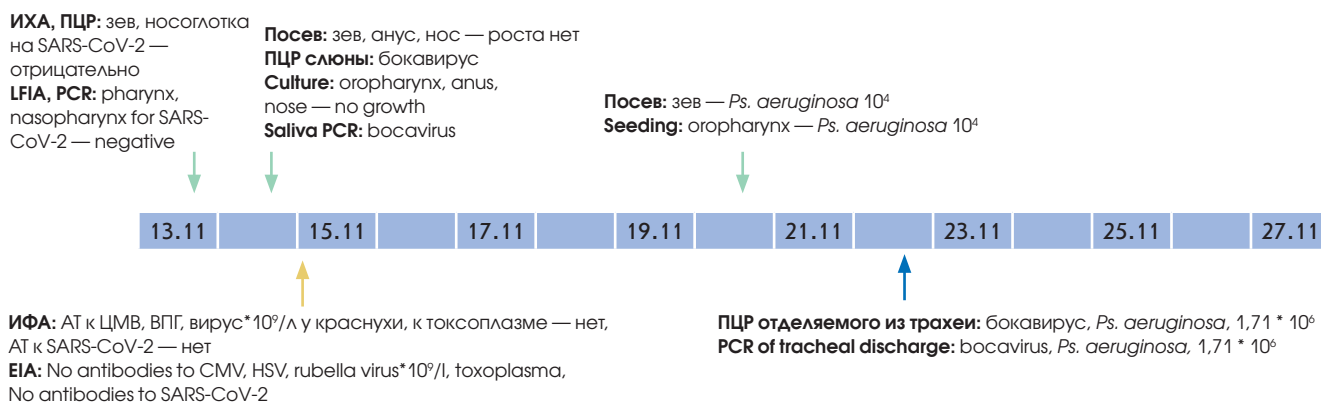


Рисунок 4. Динамика результатов исследований различных материалов пациента для расшифровки этиологии заболевания

Figure 4. Dynamics of the results of different patient materials to decipher the etiology of the disease



ронавирусная инфекция не подтвердилась. Также результаты бактериологического анализа материала из трахеи не привели к выделению возбудителя. Методом, позволившим установить этиологию заболевания, стало ПЦР-исследование бронхоальвеолярного лаважа (рис. 4).

С первых часов госпитализации пациентке проводилась комплексная терапия (рис. 5), включавшая антибактериальные средства: цефтриаксон — 100 мг/кг внутривенно в течение трех дней, имипенем/циластатин — 60 мг/кг/сут в течение 10 дней, линезолид — 40 мг/кг/сут в течение 7 дней, флуконазол — 10 мг/кг/сут в течение 5 дней, иммуноглобулин человеческий — внутривенно 5 мл/кг/сут (№ 5).

Искусственная вентиляция легких начата в первые сутки после поступления пациентки в АРО. Инфузионная терапия: глюкозо-солевые растворы и парентеральное питание с 13 по 27 ноября. Гемотрансфузия: эритроцитарная взвесь № 3, свежезамороженная плазма. Кардиотоническая терапия: допамин, норадреналин, адреналин. Симптоматическая терапия: бронхолитики, диуретики, муколитик.

Несмотря на проводимое лечение, состояние оставалось тяжелым из-за выраженных дыхательных нарушений на фоне тотального поражения легких. С момента поступления — «жесткие» параметры ИВЛ, стойкая гипоксемия. На фоне со-

храняющегося некупируемого нарушения газообмена в тканях и органах с 24 ноября наблюдалось нарастание лактатацидоза, 25 ноября — нарушение толерантности к питанию, в связи с чем ребенок был снят с энтеральной нагрузки.

С 27 ноября зафиксировано резкое ухудшение состояния на фоне присоединения клиники шока, развития спонтанного пневмоторакса, некорректируемых нарушений водно-электролитного обмена. Несмотря на проводимые мероприятия, 27 ноября в 21:45 отмечена критическая брадикардия с переходом в асистолию. Выполнялись реанимационные мероприятия в полном объеме в течение трех минут с положительным эффектом: сердечная деятельность была восстановлена. В 22:30 27 ноября зафиксирована повторная асистолия. Проводились реанимационные мероприятия в полном объеме в течение 30 минут без эффекта. В 23:00 констатирована биологическая смерть.

Таким образом, окончательный диагноз пациентки в возрасте четырех месяцев, находившейся в АРО для детей с 13 по 27 ноября: внебольничная пневмония. Шок. Синдром полиорганной недостаточности (дыхательная недостаточность III степени, острая сердечно-сосудистая недостаточность, острая почечная недостаточность, острая печеночная недостаточность). Спонтанный пневмоторакс справа (27 ноября).

Рисунок 5. Терапия, проводимая пациентке в АРО

Figure 5. Therapy given to a patient in anesthesia and intensive care unit

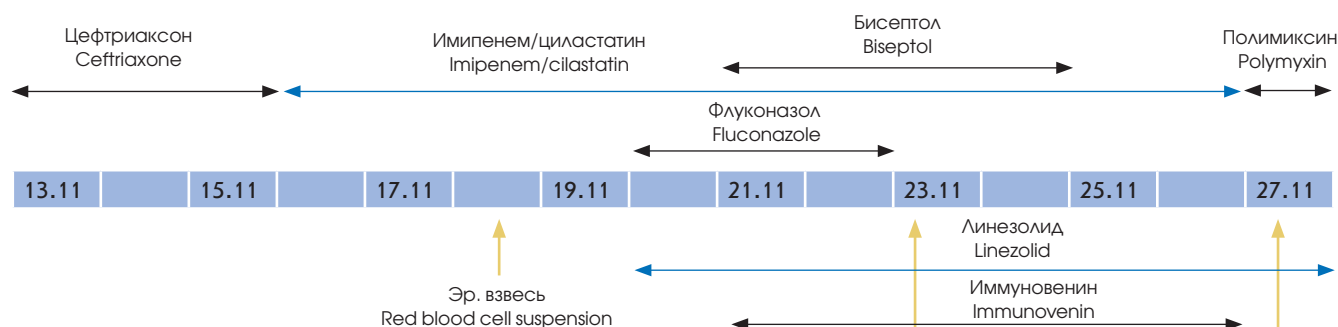
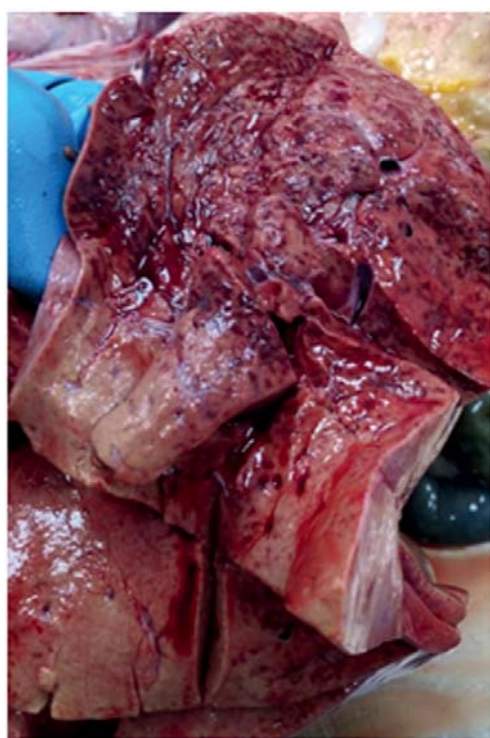


Рисунок 6. Макроскопическая картина. Аутопсия

Figure 6. Macroscopic picture. Autopsy



На вскрытии описана картина тотальной вирусно-бактериальной пневмонии, легкие тонули в воде. Выявлены признаки полиорганной недостаточности (дыхательной, сердечно-сосудистой, церебральной, кишечной, коагулопатии). Заключение по вскрытию: диагноз основной — двусторонняя тотальная серозно-геморрагическая (вирусная) пневмония. Осложнения: острый респираторный дистресс-синдром. Отек головного мозга. Постаноксическая энцефалопатия (рис. 6).

В клиническом примере описан случай первичного вирусного поражения легких, вызванного сезонным бокавирусом, с развитием субтотальной внебольничной пневмонии, присоединением нозокомиальной инфекции (*Pseudomonas aeruginosa*), осложнившейся синдромом полиорганной недостаточности, шоком и спонтанным пневмотораксом. Продемонстрировано тяжелое течение инфекции

нижних дыхательных путей у ребенка с отягощенным преморбидным фоном, не получавшего противовирусную терапию с первых дней от начала заболевания в период пандемии COVID-19. По клинической картине проводился дифференциальный диагноз с COVID-19, однако с использованием методов молекулярной диагностики был установлен этиологический диагноз даже на поздних сроках от начала болезни.

Обсуждение

Острые респираторные инфекции, протекающие с поражением нижних дыхательных путей у детей, требуют дифференциального диагноза с COVID-19 и являются важной проблемой в период пандемии.

С 1 января 2020 по 31 декабря 2021 года на базе АРО получили лечение 339 пациентов в возрасте от одного месяца до 17 лет с тяжелым течением внебольничных пневмоний. В 2020-м летальный исход зафиксирован у 1% от всех поступивших в Химкинскую областную больницу с таким диагнозом. Это составило 1,58% прошедших через АРО пневмоний. В 2021 году при том же количестве летальных случаев у детей (по данным АРО) доля пациентов с внебольничной пневмонией увеличилась до 2,9% от всех поступивших в стационар с таким диагнозом. Это составило 8,6% прошедших через АРО пневмоний. Среди летальных случаев у пациентов с внебольничной пневмонией преобладали дети младше одного года (9/16) — 58%.

Респираторная инфекция, вызванная бокавирусом, встречается достаточно редко. В статье, посвященной особенностям hBoV у детей, отмечается значительное число случаев hBoV-инфекции в сочетании с другими вирусными возбудителями острых респираторных заболеваний и частотой обнаружения бокавируса от 5 до 83% [18]. Наиболее часто hBoV выявляется в сочетании с РС-вирусом (1,3–53%), риновирусом (3–42%), аденовирусом (2–10,3%). С меньшей частотой обнаруживается с метапневмовирусом, вирусами парагриппа, гриппа А и В, коронавирусом. Бокавирус может усугублять тяжесть течения респираторных вирусных инфекций [19].

Трудности диагностики инфекций сочетанной этиологии связаны с тем, что в большинстве стационаров не проводится этиологической расшифровки ОРВИ: выделения нуклеиновых кислот респираторных вирусов и бактериальных патогенов методом ПЦР, а посевы на бактериальную флору выполняются длительно (до 5–7 дней). Эмпирическое назначение антибактериальной терапии максимально расширенного спектра в подобных случаях приводит к усилению антибиотикорезистентности и отсутствию эффекта от лечения при наличии у пациента *Ps. aeruginosa*, устойчивой к большинству препаратов.

На момент поступления ребенка в стационар антигены и РНК SARS-CoV-2 в материале мазков из ротоглотки при неоднократном тестировании выделены не были. В аспирате из трахеи методом ПЦР на 5-е сутки от начала заболевания обнаружена ДНК бокавируса.

Схожесть клинической картины вирусного поражения нижних дыхательных путей у детей раннего возраста делает невозможной дифференциальную диагностику этиологии данного состояния только по клиническим критериям. Однако этиологическая расшифровка респираторной инфекции на таком сроке заболевания уже не повлияла на тактику лечения и исход. Внутривенное введение иммуноглобулинов на поздних сроках болезни в данном случае оказалось неэффективным.

У ребенка отмечалось сочетанное поражение органов респираторного и желудочно-кишечного тракта, характерное в том числе и для бокавирусной инфекции. Это во многом определяло тяжесть и исход заболевания.

По литературным данным, сочетание поражения верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта встречается при многих вирусных инфекциях. Бокавирус является одним из возбудителей, который вызывает это состояние, так же как и SARS-CoV-2. В работе Е.В. Каннер описано, что почти в трети случаев (27,7%) бокавирусная инфекция протекает с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного тракта.

Бронхообструктивный синдром, клиническая картина «жестких» легких, «жестких» параметров ИВЛ характерна для бокавируса у пациентов с иммунодефицитными состояниями. При COVID-19 нарушаются вентиляционно-перфузионные соотношения. Пациент требует «жестких» параметров ИВЛ. В описанном случае легкие девочки были нерекрутируемыми, «резиновыми», что напоминало поражение при новой коронавирусной инфекции.

Инфекции нижних дыхательных путей вирусной этиологии являются серьезной проблемой педиатрии в связи с тяжелым течением и нередкими неблагоприятными исходами. Лечение включает противовирусную терапию в первые 48 часов от начала заболевания, патогенетические и симптоматические подходы. В рассмотренном клиническом случае начало терапии ОРВИ ребенку с отягощенным преморбидным фоном было проведено симптоматическими средствами (жаропонижающими и противокашлевыми). На фоне этого отмечалось быстрое ухудшение состояния, потребовавшее перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Тяжелое течение ОРВИ с поражением нижних дыхательных путей у детей раннего возраста не-

редко требует терапии в условиях ОРВИ. Задачами подобного лечения становятся восстановление жизненно важных функций, купирование интоксикации, проведение посиндромной терапии, восстановление перфузии органов и тканей.

Одним из препаратов, применяемых в ОРВИ в качестве патогенетической терапии внебольничных пневмоний у детей старше одного года жизни, является реамберин. За период с 1 января 2020 по 31 декабря 2021 года он был использован у 32 пациентов с внебольничной пневмонией старше одного года. Все они выписаны с выздоровлением.

Основным действующим веществом является меглюмина натрия сукцинат. Препарат обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием, оказывая положительный эффект на аэробные процессы в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая энергетический потенциал клеток. Он активирует ферментативные процессы цикла Кребса. Способствует утилизации жирных кислот и глюкозы клетками и нормализует кислотно-щелочной баланс и газовый состав крови.

Его детоксикационное действие основано на повышении утилизации кислорода, тканевой перфузии, гемодилуции и диуреза, стабилизации клеточных мембран.

Антиоксидантное действие базируется на снижении уровней маркеров гипоксии (лактат, пируват, цитрат), увеличении степени восстановленности коэнзима Q, уменьшении продукции свободных радикалов и других проявлений перекисного окисления липидов, мембранопротекции [20, 21, 22].

Применение реамберина в комплексной терапии гриппа [23] способствовало повышению антиоксидантного потенциала сыворотки крови, активации торможения гиперактивности системы перекисного окисления липидов, достоверно улучшало клиническое состояние пациентов, демонстрировало кардиопротекторные свойства — восстановление функции миокарда к периоду ранней реконвалесценции. Препарат достоверно способствует уменьшению длительности интоксикации, лихорадки и катаральных проявлений, тем самым сокращая сроки инфекции.

В работе по изучению эффективности реамберина при ОРВИ у детей [24] было продемонстрировано достоверное уменьшение продолжительности тяжелого состояния и стационарного лечения, а также показателей эндогенной интоксикации. Проанализировано течение заболевания у 70 пациентов от 2 до 6 лет. Основную группу составили 40 детей, которым назначали базисную терапию — реамберин. Группа контроля (30 человек) получала только базисную терапию. В исследовании достоверно снизились сроки лихорадки (38 °C и выше) на первые сутки, длительность инфузионной терапии — на двое суток, сроки госпитализации — на 2 койко-дня. При лечении гриппа у детей, получавших реамберин, уровни ЛИИ и СРБ были достоверно ниже на 5-е сутки госпитализации, чем в группе контроля.

Проведены исследования по включению данного препарата в схему лечения при подтвержденной новой коронавирусной инфекции у взрослых. Было показано, что реамберин сдерживает развитие синдрома системного воспалительного ответа [25]. Кро-

ме того, способствует значимому снижению частоты тромбоэмболических событий [26] и скорейшей нормализации вентиляционно-перфузионных соотношений [27], что сокращает сроки лечения в ОРИТ.

Введение данного препарата в схемы терапии тяжелых пневмоний как бактериального, так и вирусного характера могло бы положительно сказаться на выживаемости, сроках пребывания в реанимации, продолжительности купирования интоксикации, способствовать более быстрому улучшению кислотно-основного состава крови, уменьшению длительности ИВЛ и респираторной поддержки в целом.

Выводы

Таким образом, в течение 2020–2021 годов во всем мире произошло изменение этиологической структуры острых респираторных инфекций с преобладанием возбудителей, вызывающих поражение нижних дыхательных путей у детей, в том числе и раннего возраста [28, 29, 30]. Данное обстоятельство требует проведения дифференциального диагноза между поражением легких, вызванным SARS-CoV-2, и сезонными респираторными вирусами, такими как риновирус, бокавирус, метапневмовирус и *M. pneumoniae*.

По данным Жимкинской областной больницы, за период с 1 января 2020 по 31 декабря 2021 года на базе детского инфекционного отделения зарегистрировано увеличение доли пациентов с острыми респираторными инфекциями, протекающими с поражением нижних дыхательных путей и не связанными с SARS-CoV-2. Также зафиксирована более высокая летальность (по данным АРО) за 2021-й

среди пациентов с внебольничными пневмониями по сравнению с 2020-м. Несмотря на исключение этиологической роли SARS-CoV-2 в развитии данного состояния у детей, поражение легких вирусной этиологии развивалось стремительно и протекало тяжело.

В представленном клиническом случае описано тяжелое течение внебольничной пневмонии сочетанной вирусно-бактериальной этиологии у девочки в возрасте четырех месяцев с отягощенным преморбидным фоном в виде гипоксии в родах и задержки ВУР по гипотрофическому типу. Клиническое течение заболевания требовало проведения дифференциального диагноза с новой коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. Противовирусная терапия на ранних сроках болезни отсутствовала. На основании данных ПЦР-исследования аспирата из трахеи была установлена сочетанная этиология заболевания: бокавирус и присоединение внутрибольничной бактериальной флоры *Pseudomonas aeruginosa*. На более поздних сроках инфекционного процесса, несмотря на комплексную интенсивную терапию, применение иммуноглобулинов, смену антибактериальной терапии по результатам посевов, тканевая гипоксия стала ведущим фактором танатогенеза.

На основании клинического опыта и результатов проведенных исследований рекомендовано назначение противовирусной терапии детям с поражением нижних дыхательных путей на фоне ОРВИ в самые ранние сроки от начала заболевания, а также своевременное проведение дезинтоксикационной, мембраностабилизирующей терапии с использованием меглюмина натрия сукцината. Подобные меры помогают облегчить течение болезни и улучшить ее исход.

Литература/References

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году. Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. 254 с. [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2018. National report. Moscow: the Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare, 2019. 254 p. (In Russ.).]
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году. Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. 256 с. [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2020. National report. Moscow: The Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare, 2021. 256 p. (In Russ.).]
3. Яцышина С.Б., Спичак Т.В., Ким С.С. и др. Выявление респираторных вирусов и атипичных бактерий у больных пневмонией и здоровых детей за десятилетний период наблюдения. Журнал педиатрии им. Сперанского. 2016; 2 (95): 43–50. [Yatsyshina S.B., Spichak T.V., Kim S.S. et al. Detection of respiratory viruses and atypical bacteria in patients with pneumonia and healthy children over a ten-year follow-up period. Journal of Pediatrics. Speransky. 2016; 2 (95): 43–50. (In Russ.).]
4. Yun K.W., Wallihan R., Desai A. et al. Clinical characteristics and etiology of community-acquired pneumonia in US children, 2015–2018. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2022; 41 (5): 381–387.
5. Mazur N.I., Martínón Torres F., Baraldi E. et al. Lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: current management and new therapeutics. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3: 888–900.
6. Foley D.A., Yeoh D.K., Minney Smith C.A. et al. The interseasonal resurgence of respiratory syncytial virus in Australian children following the reduction of coronavirus disease 2019 — related public health measures. *Clin. Infect. Dis.* 2021; 73 (9): e2829–e2830.
7. Кремлевская С.П., Музыка А.Д., Солдатова Е.Ю. и др. Особенности течения и терапии респираторного микоплазмоза у детей в эпидемический сезон 2020–2021 гг. Вопросы практической педиатрии. 2021; 16 (3): 37–46. [Kremlevskaya S.P., Musica A.J., Soldatova E.Y. et al. Features of the course and therapy of respiratory mycoplasmosis in children in the epidemic season 2020–2021. *Issues of Practical Pediatrics.* 2021; 16 (3): 37–46. (In Russ.).]
8. Li L., Wang H., Liu A. et al. Comparison of 11 respiratory pathogens among hospitalized children before and during the COVID-19 epidemic in Shenzhen, China. *Virology.* 2021; 18 (1): 202.
9. Vittucci A.C., Piccioni L., Coltella L. et al. The disappearance of respiratory viruses in children during the COVID-19 pandemic. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021; 18: 9550.
10. Chiu Y.-T., Tien N., Lin H.-C. et al. Detection of respiratory pathogens by application of multiplex PCR panel during early period of COVID-19 pandemic in a tertiary hospital in Central Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2021; S1684-1182(21)00199-7.
11. Hodjat P., Christensen P.A., Subedi S. et al. The reemergence of seasonal respiratory viruses in Houston, Texas, after relaxing COVID-19 restrictions. *Microbiol. Spectr.* 2021; 9: e00430–21.
12. Fears illnesses other than COVID-19 will mar 2021 as RSV cases rise in south-east Queensland. URL: <https://www.abc.net.au/news/2021-02-24/rsv-cases-surgin-in-south-east-queensland/13186788>.
13. Allander T., Tammi M.T., Eriksson M. et al. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005; 102: 12891–6.

14. Каннер Е.В., Каннер И.Д., Лапкин Н.М. и др. Острые вирусные инфекции с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного тракта — бич современности? Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (6): 8–14. [Kanner E.V., Kanner I.D., Lapkin N.M. et al. Acute viral infections with combined lesions of the respiratory and gastrointestinal tract — the current problem? G.N. Speransky Pediatrics. G.N. Speransky. 2021; 100 (6): 8–14. (In Russ.)].
15. Li Z.-J., Zhang H.-Y., Ren L.-L. et al. Chinese Centers for Disease Control and Prevention (CDC) etiology surveillance study team of acute respiratory infections. Broad impacts of COVID-19 pandemic on acute respiratory infections in China: an observational study. Clin. Infect. Dis. 2021.
16. Abdelqader R., Hasan H., Alanagreh L. Epidemiology of human bocavirus in the Middle East and North Africa: systematic review. Pathogens. 2021; 10 (11): 1456.
17. Hedberg P., Karlsson Valik J., van der Werff S. et al. Clinical phenotypes and outcomes of SARS-CoV-2, influenza, RSV and seven other respiratory viruses: a retrospective study using complete hospital data. Thorax. 2022; 77 (2): 154–163.
18. Каннер Е.В., Крутихина С.Б., Горелов А.В. Бокавирусная инфекция у детей на современном этапе (обзор литературы). Медицинский совет. 2017; 5: 34–37. [Kanner E.V., Krutikhina S.B., Gorelov A.V. Bocavirus infection in children at the present stage (literature review). Medical Board. 2017; 5: 34–37. (In Russ.)].
19. Кондратьева Т.Ю., Швец Е.Ю., Евсеева Е.Л. и др. Эпидемиологические аспекты бокавирусной инфекции у детей. Инфекционные болезни. 2008; 2 (6): 10–16. [Kondratieva T.Y., Shvets E.Y., Evseeva E.L. et al. Epidemiological aspects of bocavirus infection in children. Infectious Diseases. 2008; 2 (6): 10–16. (In Russ.)].
20. Инструкция по применению лекарственного препарата РЕАМБЕРИН® (раствор для инфузий, 1,5%) Министерства здравоохранения РФ. [Instructions for administration of the drug REAMBERIN®, solution for infusion 1,5% of the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.)].
21. Шахмарданова С.А., Гулевская О.Н., Хананашвили Я.А. и др. Препараты янтарной и фумаровой кислот как средства профилактики и терапии различных заболеваний. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2016; 3. [Shakhmardanova S.A., Gulevskaya O.N., Khananashvili Y.A. et al. Preparations of succinic and fumaric acids as means of prevention and therapy of various diseases. Journal of Fundamental Medicine and Biology. 2016; 3. (In Russ.)].
22. Афанасьев В.В. Клиническая фармакология реамберина: пособие для врачей. СПб, 2005. 44 с. [Afanasiev V.V. Clinical pharmacology of reamberine: a manual for doctors. St. Petersburg, 2005. 44 p. (In Russ.)].
23. Исаков В.А., Водейко Л.П., Каболова И.В. и др. Клиническая эффективность реамберина в терапии гриппа. Терапевтический архив. 2010; 11: 1–4. [Isakov V.A., Vodeiko L.P., Kabolova I.V. et al. Clinical efficacy of reamberin in influenza therapy. Therapeutic Archives. 2010; 11: 1–4. (In Russ.)].
24. Михайлова Е.В., Данилов А.Н., Чудакова Т.К. и др. Острые респираторные вирусные инфекции у детей: клиника, гемореологические нарушения и методы их коррекции. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013; 3 (76). [Mikhailova E.V., Danilov A.N., Chudakova T.K. et al. Acute respiratory viral infections in children: clinic, hemorheological disorders and methods of their correction. Experimental and clinical pharmacology. 2013; 3 (76). (In Russ.)].
25. Симутис И.С., Бояринов Г.А., Юрьев М.Ю. и др. Возможности коррекции гипервоспаления при COVID-19. Антибиотики и химиотерапия. 2021; 66: 3–4. [Simutis I.S., Boyarinov G.A., Yuriev M.Y. et al. Possibilities of correction of hyperinflammation in COVID-19. Antibiotics and Chemotherapy. 2021; 66: 3–4. (In Russ.)].
26. Симутис И.С., Бояринов Г.А., Юрьев М.Ю. и др. Первый опыт применения меглюмина натрия сукцината в коррекции COVID-19-ассоциированной коагулопатии. Общая реаниматология. 2021; 17: 3. [Simutis I.S., Boyarinov G.A., Yuriev M.Y. et al.

Реамберин®

НАВСТРЕЧУ ЖИЗНИ



- ➔ Сбалансированный сукцинатсодержащий кристаллоидный раствор
- ➔ Нормализует кислотно – основное состояние ^{1,2}
- ➔ Оказывает дезинтоксикационное, антиоксидантное и антигипоксическое действия ¹
- ➔ Снижает частоту осложнений, сроки госпитализации и летальность ³



Форма выпуска: Раствор для инфузий 1,5 %, в бутылках стеклянных 400 мл, в контейнерах из многослойной полиолефиновой пленки по 250 или 500 мл. Р N 001048/01 от 06.09.2007. Реклама.

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата РЕАМБЕРИН® раствор для инфузий 1,5 % МЗ РФ

² Герасимов Л.В., Марченко Ю.В. и соавт. «Возможности коррекции метаболических нарушений с использованием Реамберина в остром периоде травмы», Анестезиология и реаниматология, 2015 № 6 стр. 50-54

³ Шахмарданова С.А., Гулевская О.Н., соавт., «Препараты янтарной и фумаровой кислот как средства профилактики и терапии различных заболеваний», «Журнал фундаментальной медицины и биологии», 2016, №3

- First experience with the use of meglumine sodium succinate in the correction of COVID-19-associated coagulopathy. *General Resuscitation*. 2021; 17: 3. (In Russ.).
27. Симулис И.С., Бояринов Г.А., Юрьев М.Ю. и др. Новый взгляд на коррекцию COVID-19-опосредованных нарушений легочного газообмена. *Казанский медицинский журнал*. 2021; 102. [Simutis I.S., Boyarinov G.A., Yuriev M.Y. et al. A new look at COVID-19-mediated correction of pulmonary gas exchange disorders. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102. (In Russ.).]
 28. Файзуллина Р.М., Шангареева З.А., Самигуллина Н.В. Функциональные методы в диагностике и мониторинге бронхиальной астмы у детей разного возраста (обзор литературы). *Медицинский оппонент*. 2019; 4 (8): 39–43. [Fayzullina R.M., Shangareyeva Z.A., Samigullina N.V. Functional methods in the diagnostics and monitoring of bronchial asthma in children of different ages. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent*. 2019; 4 (8): 39–43. (In Russ.).]
 29. Мелехина Е.В., Николаева С.В., Музыка А.Д. и др. COVID-19 у госпитализированных детей: клиничко-лабораторные особенности. *Медицинский оппонент*. 2020; 4 (12): 24–31. [Melekhina E.V., Nikolaeva S.V., Muzyka A.D. et al. COVID-19 in hospitalized children: clinical and laboratory features. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent*. 2020; 4 (12): 24–31. (In Russ.).]
 30. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Бурцева Е.И. и др. Этиотропная терапия острых респираторных вирусных инфекций у детей: все ли решено? *Медицинский оппонент*. 2018; 1 (1): 55–63. [Zaplatnikov A.L., Girtseva E.I., Lepiseva I.V. et al. Etiotropic therapy of acute respiratory viral infections in children: is everything decided? *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent*. 2018; 1 (1): 55–63 (In Russ.).]

Вклад авторов. Т.С. Сабина, Е.В. Мелехина, Д.В. Усенко, Г.С. Тархивили, Н.Г. Сугян, Д.В. Новиков: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Авторы выражают благодарность С.Б. Яцышиной, заведующей лабораторией молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций дыхательных путей Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, и М.А. Тихоновой, медицинскому технологическому лабораторию, за проведение ПЦР-исследований по определению этиологии инфекции.
Authors contributions. T.S. Sabinina, E.V. Melekhina, D.V. Usenko, G.S. Tarhishvili, N.G. Sugyan, D.V. Novikov: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.
The authors are grateful to S.B. Yatsyshina, head of the laboratory of molecular diagnostics and epidemiology of respiratory tract infections at the Central Research Institute for Epidemiology, Rospotrebnadzor, and M.A. Tikhonova, medical technologist at the laboratory, for performing PCR diagnostics to determine the etiology of the infection.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 10.03.2022.
Принята к публикации: 12.04.2022.
Article received: 10.03.2022.
Accepted for publication: 12.04.2022.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сабина Татьяна Сергеевна, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации для детей, ГАУЗ МО «Химкинская областная больница». Адрес: 141400, Московская область, г. Химки, Куркинское ш., д. 11. Телефон: +7 (495) 571-20-25. E-mail: himob_KhimkiOB@mosreg.ru. Младший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора*. ORCID: 0000-0001-9896-1798.
Мелехина Елена Валериевна, д.м.н., доцент, врач-педиатр высшей категории, врач-инфекционист, врач-гастроэнтеролог ГАУЗ МО «Химкинская областная больница». Адрес: 141407, Московская область, г. Химки, Куркинское ш., вл. 11. Телефон: +7 (495) 571-20-25. E-mail: himob_KhimkiOB@mosreg.ru. Ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора*. ORCID: 0000-0002-9238-9302.
Усенко Денис Валериевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора*. Телефон: +7 (495) 672-11-58. ORCID: 0000-0001-5232-7337.
Тархивили Георгий Сергеевич, к.м.н., заведующий патолого-анатомическим отделением ГАУЗ МО «Химкинская

областная больница». Адрес: 141407, Московская область, г. Химки, Куркинское ш., вл. 11. Телефон: +7 (495) 574-15-89. E-mail: himob_KhimkiOB@mosreg.ru. ORCID: 0000-0002-9895-5432.

Сугян Нарине Григорьевна, к.м.н., доцент, заместитель главного врача по педиатрии ГАУЗ МО «Химкинская областная больница». Адрес: 141407, Московская область, г. Химки, Куркинское ш., вл. 11. Телефон: +7 (495) 571-20-25. E-mail: himob_KhimkiOB@mosreg.ru. ORCID: 0000-0002-2861-5619.
Новиков Дмитрий Валерьевич, заведующий отделением, врач — анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации для детей ГАУЗ МО «Химкинская областная больница». Адрес: 141407, Московская область, г. Химки, Куркинское ш., вл. 11. Телефон: +7 (495) 571-20-25. E-mail: himob_KhimkiOB@mosreg.ru. ORCID: 0000-0001-8622-2998.
 * Адрес: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская д. 3а. E-mail: crie@pcr.ru.

AUTHORS INFORMATION

Sabinina Tatiana Sergeevna, Anesthesiologist-resuscitator of the Department of Anesthesiology and Resuscitation for Children, Khimki Regional Hospital. Address: 141400, Moscow region, Khimki, 11, Kurkinskoye road. Phone: +7 (495) 571-20-25. E-mail: himob_KhimkiOB@mosreg.ru. Junior Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology of the Central Research Institute of Epidemiology of the Rospotrebnadzor*. ORCID: 0000-0001-9896-1798.
Melekhina Elena Valeryevna, MD, PhD, Associate Professor, Pediatrician of the Highest Category, Infectious Disease Doctor, Gastroenterologist of the State Autonomous Institution of Higher Professional Education «Khimki Regional Hospital». Address: 141400, Moscow region, Khimki, 11, Kurkinskoye road. Phone: +7 (495) 571-20-25. E-mail: himob_KhimkiOB@mosreg.ru. Leading Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology of the Central Research Institute of Epidemiology of the Rospotrebnadzor*. ORCID: 0000-0002-9238-9302.
Usenko Denis Valerievich, MD, PhD, Leading Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology of the Central Research Institute of Epidemiology of the Rospotrebnadzor*. Phone: +7 (495) 672-11-58. ORCID: 0000-0001-5232-7337.
Tarhishvili Georgij Sergeevich, PhD, Head of Pathology-Anatomy Department of State Autonomous Institution of Health of Khimki Regional Hospital. Address: 141400, Moscow region, Khimki, 11, Kurkinskoye road. Phone: +7 (495) 574-15-89. E-mail: himob_KhimkiOB@mosreg.ru. ORCID: 0000-0002-9895-5432.
Sugyan Narine Grigorievna, PhD, Associate Professor, Deputy Chief Physician for Pediatrics, Khimki Regional Hospital. Address: 141400, Moscow region, Khimki, 11, Kurkinskoye road. Phone: +7 (495) 571-20-25. E-mail: himob_KhimkiOB@mosreg.ru. ORCID: 0000-0002-2861-5619.
Novikov Dmitrij Valerievich, Head of the Department, Anesthesiologist-resuscitator of the Department of Anesthesiology and Resuscitation for Children, Khimki Regional Hospital. Address: 141400, Moscow region, Khimki, 11, Kurkinskoye road. Phone: +7 (495) 571-20-25. E-mail: himob_KhimkiOB@mosreg.ru. ORCID: 0000-0001-8622-2998.
 * Address: 111123, Moscow, 3a Novogireevskaya St. E-mail: crie@pcr.ru.

УДК 616-002.5-004-831.9-071

Проблемы поликистоза почек у детей с туберозным склерозом на современном этапе

С.Л. Морозов^{1, 2}, к.м.н., доцент, О.Р. Пирузиева¹, М.Ю. Дорофеева¹, к.м.н., О.В. Катышева¹, О.В. Тарасова², к.м.н., доцент, Е.С. Сахарова^{1, 2}, д.м.н., В.В. Длин¹, д.м.н., профессор

¹ ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

UDC 616-002.5-004-831.9-071

Problems of Polycystic Kidney Disease in Children with Tuberous Sclerosis at the Present Stage

S.L. Morozov^{1, 2}, O.R. Piruzieva¹, M.Yu. Dorofeeva¹, O.V. Katysheva¹, O.V. Tarasova², E.S. Sakharova^{1, 2}, V.V. Dlin¹

¹ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Federal State Educational Institution of Higher Professional Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

РЕЗЮМЕ. Туберозный склероз (ТС) является редким мультисистемным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующимся образованием гамартром во многих органах и тканях, включая кожу, головной мозг, почки, легкие и сердце. Имеет разнообразные клинические проявления. Особое место в поражении почек при туберозном склерозе является появление множественных кист — как изолированных, так и в сочетании с ангиомиолипомами, которые вносят существенный вклад в тяжесть течения болезни. Важным моментом развития туберозного склероза с поражением почек считается формирование вторичных осложнений, возникающих на фоне основного заболевания. В представленном обзоре показана актуальность проблемы поликистоза почек при ТС, рассмотрен его патогенез, представлены основные принципы и перспективы лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ТУБЕРОЗНЫЙ СКЛЕРОЗ, ПОЛИКИСТОЗ ПОЧЕК, АНГИОМИОЛИПОМЫ, ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ, МТОР, АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Морозов С.Л., Пирузиева О.Р., Дорофеева М.Ю. и соавт. Проблемы поликистоза почек у детей с туберозным склерозом на современном этапе. Медицинский оппонент. 2022; 3 (19): 45–50.

SUMMARY. Tuberous sclerosis is a rare multisystem disease with autosomal dominant inheritance, characterized by the formation of hamartomas in many organs and tissues, including the skin, brain, kidneys, lungs and heart, with a variety of clinical manifestations. A special place in kidney damage in tuberous sclerosis is the development of multiple cysts, both isolated and in combination with angiomyolipomas, which make a significant contribution to the severity of the disease. An important point in the course of tuberous sclerosis with kidney damage is the formation of secondary complications that occur against the background of the underlying disease. The presented review shows the relevance of the problem of polycystic kidney disease in tuberous sclerosis, considers the pathogenesis of the disease, presents the basic principles and prospects for treatment.

KEYWORDS: CHILDREN, TUBEROUS SCLEROSIS, POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE, ANGIOMYOLIPOMAS, TARGETED THERAPY, MTOR, ARTERIAL HYPERTENSION

FOR CITATION: Morozov S.L., Piruzieva O.R., Dorofeeva M.Yu. et al. Problems of polycystic kidney disease in children with tuberous sclerosis at the present stage. *Meditsinskiy opponent* = *Medical Opponent*. 2022; 3 (19): 45-50.

Введение

Туберозный склероз — редкое аутосомно-доминантное заболевание, которое характеризуется поражением многих органов и систем организма. В настоящее время распространенность ТС оценивается как 1 на 7–20 тыс. населения.

В мире этим заболеванием страдают около 2 млн человек [1, 2]. Несмотря на то что оно относится к орфанным, большое значение имеют неблагоприятные исходы в результате прогрессирования туберозного склероза, приводящие к тяжелой инвалидизации пациентов. Кроме того, отмечено, что в большин-

стве своем педиатры и другие специалисты в недостаточной степени осведомлены о проблеме ТС, зачастую трактуя типичную клиническую симптоматику ошибочно [3, 4]. Между тем своевременное назначение таргетной терапии в значительной степени улучшает качество жизни пациентов, позволяя избежать грозных осложнений течения ТС [4, 5].

Патогенез ТС достаточно сложен. Развитие туберозного склероза связывают с гетерозиготными мутациями в генах *TSC1* или *TSC2*. В связи с чем в мировой литературе условно выделяют 1-й (ОМIM #191100) и 2-й (ОМIM #613254) типы ТС. Представленные гены кодируют туберин (*TSC1*) и гамартрин (*TSC2*) — белки, участвующие в образовании гетеродимерного комплекса с белком TBC1D7, который через малую ГТФазу Rheb регулирует активность mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1) [5]. Мутации в генах туберозного склероза полностью приводят к утрате функции белков, провоцируя повышение активности mTORC1. Это активирует целый каскад реакций, которые, увеличивая трансляцию белка, ускоряют рост клеток, усиливают синтез нуклеотидов, снижают аутофагию, вызывают неконтролируемую пролиферацию сосудов, активный рост сосудистых опухолей. Кроме того, сигнальный каскад mTOR играет важную роль в обеспечении возбудимости нейронов и процессах синаптогенеза. Следовательно, его избыточная активация повышает риск эпилепсии, умственной отсталости и симптомов аутистического спектра [6].

Клиническая картина заболевания

Исходя из патогенеза болезни у пациентов, страдающих ТС, наблюдается типичная клиническая картина заболевания с поражением центральной нервной системы, сердца, легких, кожи и почек (тяжелое). В 2012 году на Международной согласительной конференции по туберозному склерозу определены критерии постановки диагноза [7]. Он устанавливается на основании наличия двух первичных (больших) или одного первичного и двух (и более) вторичных (малых) признаков (табл. 1).

Одной из самых больших проблем у пациентов с туберозным склерозом является прежде всего поражение почек, которое в структуре патологии встречается более чем в 80% случаев. Заболевание в виде множественных кист и ангиомиолипом имеет прогрессирующий характер течения с формированием хронической почечной недостаточности, развитием таких осложнений, как артериальная гипертензия (АГ), нефросклероз, рецидивирующие инфекции мочевой системы, обструктивные уропатии, кровотечения [8]. Ретроспективное когортное исследование показало, что поражение почек при туберозном склерозе способствует активации факторов прогрессирования хронического почечного повреждения: АГ, протеинурии/микроальбуминурии и гиперфльтрации [9, 10]. Так, по данным клиники Mayo, более чем 1 млн пациентов с ТС в мире страдает хронической почечной недостаточностью. Причем в структуре смертности при туберозном склерозе она занимает второе место после патологии со стороны поражений нервной системы [11].

Особенностью поражения почек при ТС является развитие множественных кист, как изолированных, так и в сочетании с ангиомиолипомами. Они вносят существенный вклад в тяжесть течения заболевания. Если рассматривать патогенез ТС, реализуемый посредством активности mTORC1, то можно сказать, что предпосылок для образования таких кист нет. Однако отмечена непосредственная связь генов туберозного склероза с генами, определяющими развитие аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек (АДПБП), поскольку *PKD1* и *TSC2* тесно расположены (48 пар оснований друг от друга) на хромосоме 16. В том случае, если мутация затрагивает оба гена, формируется сочетание клинической картины ТС и АДПБП (ОМIM #600273).

Таблица 1. Клинические признаки постановки диагноза «туберозный склероз»

Table 1. Clinical features of the diagnosis of tuberous sclerosis

Большие критерии Large criteria	Малые критерии Small criteria
Гипопигментированные пятна (≥3), не менее 5 мм Hypopigmented spots (≥3), at least 5 mm	Пятна типа конфетти на коже Confetti-like skin stains
Ангиофибромы (≥3) или бляшки на голове Angiofibromas (≥3) or plaques on the head	Дефекты эмали зубов (≥3) Tooth enamel defects
Ногтевые фибромы (≥2) Nail fibromas (≥2)	Фибромы полости рта (≥2) Oral fibromas (≥2)
Множественные гамартомы сетчатки Multiple retinal hamartomas	Множественные кисты почек Multiple renal cysts
Кортикальная дисплазия (≥3) Cortical dysplasia (≥3)	Непочечная гамартома Nonrenal hamartoma
Субэпендимальные узлы (≥2) Subependymal nodes (≥2)	Депигментированные пятна сетчатки Depigmented retinal spots
Пятна «шагреновой кожи» / множественная коллагенома Shagreen skin spots / multiple collagenoma	
Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома Subependymal giant cell astrocytoma	
Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) Lymphangiomyomatosis (LAM)	
Рабдомиома сердца Cardiac rhabdomyoma	
Ангиомиолипомы почек (≥2) Renal angiomyolipomas (≥2)	

Примечание: для несомненного диагноза достаточно наличие только выявленной мутации *TSC1* или *TSC2* (независимо от количества признаков).
Note: the presence of any detected *TSC1* or *TSC2* mutation (regardless of the number of features) is sufficient for making an unequivocal diagnosis.

Таблица 2. Структура поражения почек при tuberозном склерозе

Table 2. Structure of kidney disease in tuberous sclerosis

Тип поражения Type of disease	Пациенты, n = 223 Patients, n = 223
Ангиомиолипомы + кисты Angiomyolipomas + cysts	36 (61%)
Ангиомиолипома Angiomyolipoma	34 (15%)
Кисты Cysts	9 (4%)
Поликистоз Polycystic disease	14 (7%)
Прочие поражения почек Other kidney diseases	7 (3%)
Отсутствие поражения почек No kidney disease	21 (10%)

В табл. 2 представлена структура поражения почек при tuberозном склерозе (по данным центра факоматозов и научного отдела наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М.С. Игнатовой Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова).

Как видно из табл. 2, кисты при ТС встречаются более чем в 70% случаев. Это не может не отражаться на особенностях течения недуга в виде формирования вторичных осложнений и темпов прогрессирования хронической болезни почек (ХБП). При анализе

Таблица 3. Сравнительная характеристика кистозного поражения почек при tuberозном склерозе (в зависимости от генотипа заболевания)

Table 3. Comparative characteristics of cystic kidney disease in tuberous sclerosis (depending on the genotype of the disease)

Тип поражения Type of disease	Мутация гена TSC1 (n = 36) TSC1 gene mutation (n = 36)	Мутация гена TSC2 (n = 75) TSC2 gene mutation (n = 75)
Одна киста One cyst	66,7%	0
2–3 кисты 2–3 cysts	0	8,7%
4 и более 4 or more	16,7%	66,7%
Сочетание кист почек с ангиомиолипомами Combination of renal cysts with angiomyolipomas	5,6%	66,7%
Двустороннее поражение Bilateral lesion	16,7%	52,2%

ассоциаций развития кист с генотипом заболевания установлено, что их наличие при tuberозном склерозе типично для 2-го типа (OMIM #613254) (табл. 3).

Кистозное поражение почек отличается значительной вариабельностью. Может определяться как в виде микрокистоза, который не выявляется при стандартных ультразвуковых методах обследования, так и в виде гигантских кист. Последние наблюдаются уже при внешнем осмотре больного. На рис. 1 представлена фотография пациента К. в возрасте 14 лет с гигантскими кистами почек при tuberозном склерозе.

Кисты могут развиваться в любом отделе нефрона, быть как единичными, так и множественными. Отличительной их особенностью при ТС яв-

Рисунок 1. Пациент К. с гигантскими кистами почек при tuberозном склерозе

Figure 1. Patient K. with giant renal cysts in tuberous sclerosis



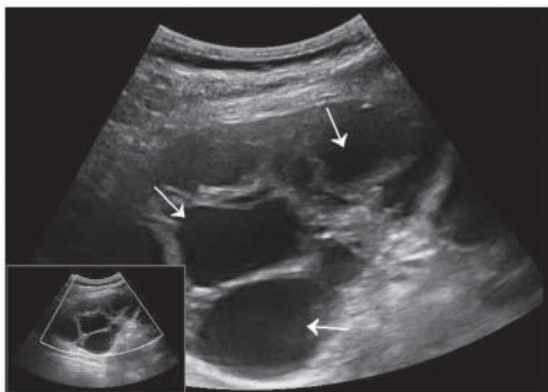
ляется гиперплазия клеток кольцевого эпителия. Она не встречается при других видах кист и имеет специфические черты: плотную эозинфильную цитоплазму, крупное гиперхромное ядро с неровными контурами и выделяющимся ядрышком. Гиперплазия и пролиферация этих клеток ведет к замедлению тока ультрафильтраата плазмы и расширению вышележащих отделов нефрона [12].

Сегодня продолжают дискуссии о роли в образовании кист нарушений, вызванных функциями ресничек тубулярного эпителия почек, которые называются цилиопатиями [13, 14]. Так, установлена связь между гамартином, туберином, полицистином-1 и состоянием длины ресничек в клетках-предшественницах нефротелия [14]. Отмечено, что при мутации генов tuberозного склероза наблюдаются укорочение цилий тубулярного эпителия почки, нарушение их полярности, замедление тока жидкости в канальцах и их кистозной деформации. Также установлено, что полицистин-1 и туберин связываются между собой через гидроксильные группы. При этом считается, что туберин может контролировать перемещение полицистина-1 на поверхность клеточных мембран, регулируя его функцию [15].

Как отмечалось выше, у больных ТС наблюдаются изменения в почках, аналогичные тем, кото-

Рисунок 2. Крупные множественные кисты почек при туберозном склерозе у ребенка Н. в возрасте 10 лет (УЗИ)

Figure 2. Large multiple renal cysts with tuberous sclerosis in child N. at age 10 (kidney ultrasound)



рые возникают при АДПБП, что объясняется тесным соседством генов *TSC2* и *PKD1* [16]. Поликистоз почек при туберозном склерозе может диагностироваться внутриутробно. Как правило, он протекает более тяжело по сравнению с АДПБП уже в раннем возрасте.

Особенностью течения поликистоза почек при туберозном склерозе является то, что другие признаки ТС (ангиомиолипомы, кожные проявления и др.) возникают в более позднем возрасте, что приводит к ошибочной трактовке состояния пациентов. Единственным методом установки диагноза в таком случае будет проведение молекулярно-генетического исследования. Еще одной особенностью поликистозной болезни почек при ТС является интенсивный рост кист. Это приводит к развитию вторичной артериальной гипертензии, обструктивной уропатии, хронической почечной недостаточности уже в подростковом возрасте [17].

Диагностика кист почек при туберозном склерозе обычно не вызывает трудностей. Для этого достаточно использование стандартных диагностических методов визуализации, таких как ультразвуковые исследования (УЗИ), компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная томография.

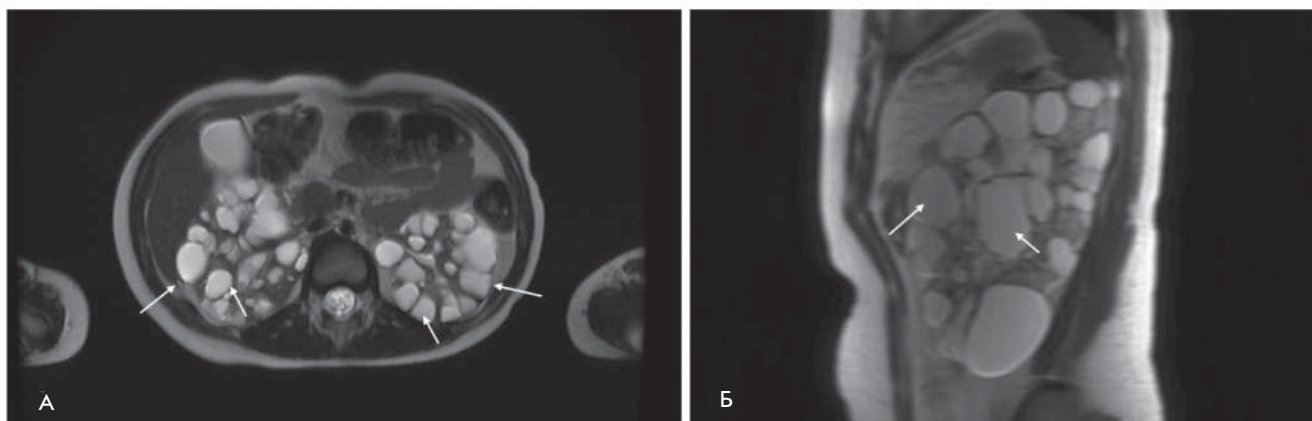
На рис. 2 приведен пример УЗИ почек ребенка Н. в возрасте 10 лет с поликистозом при туберозном склерозе.

На рис. 3 показаны компьютерные томограммы детей, Р., 6 лет (А), и Ш., 12 лет (Б), с поликистозом почек при ТС.

Особое значение в прогрессировании ХБП при ТС имеет не только непосредственное поражение почек в виде кист и ангиомиолипом. Играть роль и те осложнения, которые развиваются в результате основного заболевания. Ретроспективное когортное исследование показало, что поражение почек при туберозном склерозе способствует появлению факторов прогрессирования хронического почечного повреждения, таких как артериальная гипертензия, протеинурия/микроальбуминурия и гиперфильтрация. Кроме того, интересным является факт, когда в экспериментальных работах продемонстрированы различные сосудистые аномалии, например стенозы крупных артерий [18, 19]. К сожалению, подробного анализа развития вторичных осложнений при туберозном склерозе с поражением почек в литературе не представлено. Лишь немногочисленные данные свидетельствуют о возникновении артериальной гипертензии на ранних стадиях хронической болезни почек примерно у 18% детей. Если проводить аналогию с развитием АГ у юных пациентов с аутосомно-доминантной болезнью почек, то сведения будут относительно сопоставимы. По данным крупного ретроспективного многоцентрового исследования, проведенного в 22 европейских центрах по амбулаторному мониторингу артериального давления у пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом почек в возрасте до 18 лет, распространенность артериальной гипертензии у детей с АДПБП оценивалась в диапазоне от 20 до 35% [20].

Рисунок 3. Компьютерные томограммы почек детей, Р., 6 лет (А), и Ш., 12 лет (Б), с поликистозом при туберозном склерозе

Figure 3. Computed tomography scans of the kidneys of children R., age 6 (A), and Sh., age 12 (B), with polycystic kidney disease in tuberous sclerosis



Терапия заболеваний почек при туберозном склерозе

До недавнего времени консервативная терапия заболеваний почек при ТС была только симптоматической: постоянный прием гипотензивных средств (препараты выбора — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина-1), посиндромная терапия хронической почечной недостаточности, а в дальнейшем — программный гемодиализ и трансплантация почек [21, 22, 23]. Хирургические методы применялись при наличии кист или ангиомиолипом большого объема. Наиболее перспективным хирургическим способом лечения считалась чрескожная эмболизация для ангиомиолипом или склерозирование для кист почек [24]. Однако, несмотря на перспективность таких оперативных вмешательств, оставался огромный риск инфаркта нормальной окружающей почечной паренхимы и вторичных послеоперационных осложнений в виде постэмболизационного синдрома, острой почечной недостаточности, инфицирования. Кроме того, эмболизация одного очага не предотвращает прогрессирование других [24].

Благодаря изучению регулирующей роли туберина и гамартина в генезе образования ангиомиолипом и кист почек (рост и пролиферация клеток и их выживаемость) в связи с их супрессивным действием на mTOR1-фактор стало возможным применение ингибитора mTOR-рапамицина в качестве патогенетического лечения ТС [25, 26].

Другой потенциальной группой препаратов в терапии ТС могут быть ингибиторы фарнезилтрансферазы, которая необходима для активации Rheb-фактора — главного регулятора киназной ак-

тивности mTOR. В настоящее время проводятся исследования по эффективности применения препарата у пациентов.

При сочетанной мутации в генах *TSC2* и *PKD1* возможно изучение действия средств, направленных на уменьшение роста кист в почках. К ним относятся антагонисты V2-рецепторов вазопрессина (толваптан), модуляторы клеточного гомеостаза Ca^{++} (триптолид), ингибиторы тирозинкиназы (роскови-тин), аналоги соматостатина (октреотид).

Выводы

Несмотря на небольшую частоту распространения в популяции туберозного склероза, данное заболевание заслуживает особого внимания ввиду мультисистемности поражения различных органов и систем. У пациентов с ТС поражаются не только почки, но в первую очередь центральная нервная система, вызывая формирование фармакорезистентной эпилепсии, выраженной задержки психического развития. Поражение сердца ведет к ремоделированию миокарда, развитию аритмий и сердечной недостаточности. Каждый метод лечения поражения почек при туберозном склерозе имеет свои преимущества (в зависимости от клинической ситуации). Однако предпочтительным способом признана консервативная терапия. Ее можно комбинировать с малоинвазивными нефронсберегающими операциями. К большому сожалению, появление таргетной терапии в настоящее время не смогло решить проблему окончательно. Это связано с наличием множества серьезных нежелательных явлений в виде изъязвления слизистой оболочки ротовой полости, развития пневмоцистной пневмонии, вторичных иммунодефицитных состояний, анафилактических реакций, что является поводом для поиска новых методов лечения туберозного склероза.

Литература/References

- Nair N., Chakraborty R., Mahajan Z. et al. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex. *J. Kidney Cancer VHL*. 2020; 7 (3): 5–19.
- Schepis C. The tuberous sclerosis complex [Internet]. In: Abramovits W., Graham G., Har-Shai Y., Strumia R., ed. *Dermatological cryosurgery and cryotherapy*. London: Springer London; 2016: 615–617.
- Дорофеева М.Ю. Туберозный склероз. Москва: АДАРЕ, 2017. 287 с. [Dorofeeva M.Ju. Tuberous sclerosis. Moscow: ADARE, 2017. 287 p. (In Russ.)].
- Морозов С.Л., Пирузиева О.Р., Длин В.В. Эффективность таргетной терапии поражения почек при туберозном склерозе у ребенка (клинический случай). *Нефрология*. 2021; 4 (25): 90–94. [Morozov S.L., Piruzieva O.R., Dlin V.V. Effectiveness of targeted therapy for kidney damage in tuberous sclerosis in a child (clinical case). *Nephrology*. 2021; 4 (25): 90–94. (In Russ.)].
- Морозов С.Л., Пирузиева О.Р., Дорофеева М.Ю. и др. Ангиомиолипомы почек у детей при туберозном склерозе — современное состояние проблемы. *Практическая медицина*. 2022; 2 (20): 45–49. [Morozov S.L., Piruzieva O.R., Dorofeeva M.Ju. et al. Angiomyolipomas of the kidneys in children with tuberous sclerosis — the current state of the problem. *Practical Medicine*. 2022; 2 (20): 45–49. (In Russ.)].
- Napolioni V., Moavero R., Curatolo P. Recent advances in neurobiology of tuberous sclerosis complex. *Brain Dev*. 2009; 31 (2): 104–113.
- Northrup H., Krueger D.A. International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr. Neurol*. 2013; 49 (4): 243–254.
- O’Callaghan F.J., Noakes M.J., Martyn C.N., Osborne J.P. An epidemiological study of renal pathology in tuberous sclerosis complex. *BJU Int*. 2004; 94 (6): 853–857.
- Dixon B.P., Hulbert J.C., Bissler J.J. Tuberous sclerosis complex renal disease. *Nephron Exp. Nephrol*. [Internet]. 2011; 118 (1): e15–e20.
- Seyam R.M., Alkhdair W.K., Kattan S.A. et al. The risks of renal angiomyolipoma: reviewing the evidence. *J. Kidney Cancer VHL*. 2017; 4 (4): 13–25.
- Stillwell T.J., Gomez M.R., Kelalis P.P. Renal lesions in tuberous sclerosis. *J. Urol*. 1987; 138 (3): 477–481.
- Siroky B.J., Yin H., Bissler J.J. Clinical and molecular insights into tuberous sclerosis complex renal disease. *Pediatr. Nephrol. Berl. Ger*. 2011; 26 (6): 839–852.
- Игнатова М.С. Кистозы почек у детей с позиций цилиопатий. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2012; 3 (91): 110–116. [Ignatova M.S. Cystic kidney disease in children from the standpoint of ciliopathy. *Pediatrics. G.N. Speransky Magazine* 2012; 3 (91): 110–116. (In Russ.)].
- Magaki S.D., Vinters H.V. Tuberous sclerosis complex [Internet]. In: Adle-Biassette H., Harding B.N., Golden J., ed. *Developmental neuropathology*. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Ltd., 2018: 117–131.
- Kleymenova E., Ibraghimov-Beskrovnaya O., Kugoh H. et al. Tuberin-dependent membrane localization of polycystin-1: a functional link between polycystic kidney disease and the *TSC2* tumor suppressor gene. *Mol. Cell*. 2001; 7 (4): 823–832.
- Sampson J.R., Maheshwar M.M., Aspinwall R. et al. Renal cystic disease in tuberous sclerosis: role of the polycystic kidney disease 1 gene. *Am. J. Hum. Genet*. 1997; 61 (4): 843–851.

17. Hildebrandt F. Genetic kidney diseases. *Lancet Lond. Engl.* 2010; 375 (9722):1287–1295.
18. Skrzypczyk P., Wabik A.M., Szyszka M. et al. Early vascular aging in children with tuberous sclerosis complex. *Front. Pediatr.* 2021; 9: 767394.
19. Janssens P., Van Hoeve K., De Waele L. et al. Renal progression factors in young patients with tuberous sclerosis complex: a retrospective cohort study. *Pediatr. Nephrol.* [Internet]. 2018; 33 (11): 2085–2093.
20. Massella L., Mekahli D., Paripović D. et al. Prevalence of hypertension in children with early-stage ADPKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* [Internet]. 2018; 13 (6): 874–883.
21. Franz D. Everolimus in the treatment of subependymal giant cell astrocytomas, angiomyolipomas, and pulmonary and skin lesions associated with tuberous sclerosis complex. *Biol. Targets Ther.* [Internet]. 2013; 211.
22. Яцык С.П., Русаков А.А., Буркин А.Г. Радионуклидная оценка транспортной функции мочеточника при obstructивных уропатиях у детей. *Медицинский оппонент.* 2021; 4 (16): 33–37. [Yatsyk S.P., Rusakov A.A., Burkin A.G. Radionuclide assessment of ureter transport function in obstructive uropathies in children. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent.* 2021; 4 (16): 33–37. (In Russ.)].
23. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Просяников М.Ю. и др. Повреждение почек при новой коронавирусной инфекции. Обзор литературы. *Медицинский оппонент.* 2021; 2 (14): 34–40. [Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Prosyannikov M.Yu. et al. Kidney damage from new coronavirus infection. Literature review. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent.* 2021; 2 (14): 34–40. (In Russ.)].
24. Sooriakumaran P., Gibbs P., Coughlin G. et al. Angiomyolipomata: challenges, solutions, and future prospects based on over 100 cases treated: management of angiomyolipoma. *BJU Int.* [Internet]. 2010; 105 (1): 101–106.
25. Bissler J.J., Kingswood J.C., Radzikowska E. et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* [Internet]. 2013; 381 (9869): 817–824.
26. Kingswood J.C., Belousova E., Benedik M.P. et al. Renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex: findings from the tuberous sclerosis registry to increase disease awareness. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. — Eur. Ren. Assoc.* 2019; 34 (3): 502–508.

Вклад авторов. С.Л. Морозов, О.Р. Пирузиева, М.Ю. Дорофеева, О.В. Катышева, О.В. Тарасова, Е.С. Сахарова, В.В. Длин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors contributions. S.L. Morozov, O.R. Piruzieva, M.Yu. Dorofeeva, O.V. Katysheva, O.V. Tarasova, E.S. Sakharova, V.V. Dlin: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 14.03.2022.

Принята к публикации: 18.04.2022.

Article received: 14.03.2022.

Accepted for publication: 18.04.2022.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Морозов Сергей Леонидович, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М.С. Игнатовой Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева*. Доцент кафедры госпитальной педиатрии № 2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения РФ. ORCID: 0000-0002-0942-0103.

Пирузиева Оксана Рашидовна, врач-нефролог отделения нефрологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева*. ORCID: 0000-0001-7663-6070.

Дорофеева Марина Юрьевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева*. ORCID: 0000-0001-7879-315X.

Катышева Ольга Викторовна, врач-нефролог отделения нефрологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева*.

Тарасова Ольга Владимировна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии № 2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения РФ. ORCID: 0000-0001-6434-7159. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. Телефон: +7 (495) 434-86-19. E-mail: rsmu@rsmu.ru.

Сахарова Елена Станиславовна, д.м.н., главный научный сотрудник отдела неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева*. Профессор

кафедры госпитальной педиатрии № 2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения РФ. ORCID: 0000-0003-2675-230X.

Длин Владимир Викторович, д.м.н., профессор, руководитель отдела наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М.С. Игнатовой, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева*. ORCID: 0000-0002-3050-77-48.

* Адрес: 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2. Телефон: +7 (495) 484-02-92. E-mail: niki@pedklin.ru.

AUTHORS INFORMATION

Morozov Sergey Leonidovich, PhD, Leading Researcher of the Department of Hereditary and Acquired Kidney Diseases named after Professor M.S. Ignatova, The Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Y.E. Veltischev*. Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics № 2, Faculty of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: 0000-0002-0942-0103.

Piruzieva Oksana Rashidovna, a Nephrologist at the Department of Nephrology, The Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Y.E. Veltischev*. ORCID: 0000-0001-7663-6070.

Dorofeeva Marina Yurievna, PhD, Leading Research Associate of the Department of Psychoneurology and Epileptology at the Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Y.E. Veltischev*. ORCID: 0000-0001-7879-315X.

Katysheva Olga Viktorovna, a Nephrologist at the Department of Nephrology, Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Y.E. Veltischev*.

Tarasova Olga Vladimirovna, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics № 2, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: 0000-0001-6434-7159. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovitjanova St. Phone: +7 (495) 434-86-19. E-mail: rsmu@rsmu.ru.

Sakharova Elena Stanislavovna, MD, PhD, Chief Researcher at the Department of Neonatology and Pathology of Young Children of the Veltischev Research Clinical Institute of Pediatrics. Professor, Department of Hospital Pediatrics № 2, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: 0000-0003-2675-230X.

Dlin Vladimir Viktorovich, MD, PhD, Full Professor, Head of the Department of Hereditary and Acquired Kidney Diseases named after Professor M.S. Ignatova, Deputy Director for Scientific Work at the Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Y.E. Veltischev*. ORCID: 0000-0002-3050-77-48.

* Address: 1254122, Moscow, Taldomskaya St. Phone: +7 (495) 484-02-92. E-mail: niki@pedklin.ru.

ПРОГРАММА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА

Куда можно обратиться?

Для направления пациента на диагностику
Вы можете обратиться на горячую линию:

8-800-100-31-87

Горячая линия программы работает по будням,

с 04:00 до 19:00 (Мск)

Что включает в себя диагностика?

В рамках программы пациенту проводится исследование на наличие мутаций в генах *TSC1* и *TSC2* методом таргетного параллельного секвенирования. В случае, если результат исследования окажется отрицательным, лаборатория дополнительно проведет определение делеций в генах *TSC1* и *TSC2* методом MLPA. Повторной сдачи биоматериала при этом не требуется.

Тестирование проводится на базе МГНЦ имени академика Н.П. Бочкова при финансовой поддержке «Новартис» и является бесплатным для пациента, врача и лечебного учреждения.

Кто может пройти тестирование?

Пройти тестирование на туберозный склероз могут пациенты, соответствующие всем трем критериям включения в программу:

Возраст до 18 лет

Пациенту назначен эверолимус
для лечения туберозного склероза

Генетическое тестирование на наличие мутаций
в генах *TSC1* и *TSC2* ранее не проводилось

Если у пациента имеются клинические проявления туберозного склероза, он ранее проходил тестирование на наличие мутаций *TSC1/2* методом секвенирования, но результат оказался отрицательным, то в рамках программы пациент может пройти тестирование методом MLPA.

Материал подготовлен компанией ООО «Новартис Фарма». Только для медицинских и фармацевтических работников.
Для распространения на территории Российской Федерации в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий и в предназначенных для медицинских и фармацевтических работников специализированных печатных изданиях.

ООО «Новартис Фарма», 2022; 125315, г. Москва, пр-кт Ленинградский, д. 70.
Тел.: +7 (495) 967 12 70. Факс: +7 (495) 967 12 68. www.novartis.ru

489984/AFI/DIG/07.22/0

УДК 616.98

COVID-19 и система органов пищеварения у детей (обсуждение последних данных)

Л.А. Харитонов¹, д.м.н., профессор, К.И. Григорьев¹, д.м.н., профессор, А.А. Плоскирева^{1,2}, д.м.н., профессор, Л.В. Богомаз¹, к.м.н., доцент, Т.В. Кучеря¹, к.м.н., доцент, А.В. Лукьянов¹, Э.Р. Галлямова¹, И.Д. Сидорова¹, А.М. Ибрагимова¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

² ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) продолжает развиваться, хотя в отдельных частях света наметились положительные сдвиги. В определенной степени эпидемия затронула детское население. Тропность SARS-CoV-2 к эпителиоцитам желудочно-кишечного тракта, наличие и длительность сохранения вируса в кале, частое выявление гастроинтестинальной симптоматики у инфицированных пациентов, нередкое вовлечение в патологический процесс печени и поджелудочной железы обуславливают важность клинической и лабораторной оценки состояния пищеварительной системы ввиду ее несомненного влияния на текущий статус, течение и прогноз болезни в целом. В статье подводятся итоги последних наблюдений, касающихся развития нового заболевания, его диагностики, лечебных возможностей с применением современных лекарственных средств (при сочетании с диспепсическим синдромом и другими гастроэнтерологическими симптомами). Подчеркивается роль использования стандартов, в частности клинических рекомендаций Минздрава России.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, SARS-COV-2, ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ, ЛЕЧЕНИЕ, ДЕТИ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Харитонов Л.А., Григорьев К.И., Плоскирева А.А. и соавт. COVID-19 и система органов пищеварения у детей (обсуждение последних данных). Медицинский оппонент. 2022; 3 (19): 52–60.

SUMMARY. The novel coronavirus infection (COVID-19) continues to evolve, although some parts of the world are seeing positive developments. To a certain extent, the epidemic has affected the children's population. The tropism of the SARS-CoV-2 virus to epithelial cells of the gastrointestinal tract, the presence and duration of the virus in the feces, the frequent detection of gastrointestinal symptoms in infected patients, the frequent involvement of the liver and pancreas in the pathological process determine the importance of clinical and laboratory assessment of the state of the digestive system due to its undoubted influence on the current status, course and prognosis of the disease as a whole. The article summarizes the latest observations regarding the development of a new disease, its diagnosis, treatment options using modern medicines (in combination with dyspeptic syndrome and other gastroenterological symptoms). The role of the use of standards, in particular the clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia, is emphasized.

KEYWORDS: COVID-19, SARS-COV-2, GASTROENTEROLOGY, TREATMENT, CHILDREN

FOR CITATION: Kharitonova L.A., Grigoriev K.I., Ploskireva A.A. et al. COVID-19 and the digestive system in children (discussion of the latest data). Meditsinskiy opponet = Medical Opponent. 2022; 3 (19): 52–60.

UDC 616.98

COVID-19 and the Digestive System in Children (Discussion of the Latest Data)

L.A. Kharitonova¹, K.I. Grigoriev¹, A.A. Ploskireva^{1,2}, L.V. Bogomaz¹, T.V. Kucherya¹, A.V. Lukyanov¹, E.R. Galliamova¹, I.D. Sidorova¹, A.M. Ibragimova¹

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

² Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rosпотребнадзор), Moscow, Russia

Введение

Мир противостоит пандемии COVID-19 более двух лет, неся серьезные медицинские издержки и экономические потери. Причины

ажиотажа вполне объективны. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на 27 апреля 2022 года во всем мире было зарегистрировано 510,9 млн (в России — 18,2 млн) подтвержденных случаев заболевания COVID-19, в том числе 6,2 млн

случаев смерти (в России — 375 тыс.). Но является ли инфекция истинной угрозой человечеству? Это до сих пор вызывает сомнения, поскольку вероятность заболеть наносит подчас больший вред, чем само заболевание.

Пандемия COVID-19 выявила наличие существенных белых пятен в эпидемиологии как раз тогда, когда в медицинском сообществе утвердилось суждение, что эпидемические катастрофы остались в далеком прошлом. По подсчетам специалистов, уже введено свыше 11 млрд вакцинных доз против COVID-19-инфекции, а полной уверенности, что распространение болезни удалось остановить, нет.

Среди пациентов с COVID-19 детское население составляет около 5%. Половина — это подростки в возрасте 10–18 лет, а каждый четвертый — дети первых двух лет жизни. Передача COVID-19 в детской популяции осуществляется главным образом в семейных очагах со вторичным распространением.

Причинами глобального распространения SARS-CoV-2 называют наличие высокой трансмиссивности вируса, которая стала возможной по причине большей, чем у близкородственных видов, величины энергии связывания SI-белка вируса с его рецептором ACE2, более эффективного проникновения агента в эндосомы клетки, работы репликационно-транскрипционного комплекса, противодействующего врожденному защитному клеточному ответу. Пресимптоматическая передача SARS-CoV-2 — ключевая в пандемическом распространении COVID-19. Она является следствием опаздывающего обнаружения вируса врожденной иммунной системой организма. Заболевший человек вначале становится заразным для окружающих, а лишь потом у него появляются симптомы болезни [1].

Серьезность положения определила взрыв научных изысканий. За срок чуть менее двух лет по теме COVID-19 опубликованы десятки тысяч статей. Интерес запредельный. Например, M. Hoffmann и соавторов [2], которые представили материалы ведущих немецких, австрийских и российских университетов, описавшие патогенез развития заболевания, за 25 месяцев после публикации процитировали в научных журналах 13 985 раз, а результаты успешного окончания 3-й фазы испытаний вакцины «Спутник V», опубликованные в окончательном виде в журнале *Lancet* 20 февраля 2021 года [3], уже успели процитировать 1 139 раз.

Много говорится об эволюции пандемии COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в том числе вариантами «дельта», «омикрон». Последние вызывают дополнительную обеспокоенность. Имеются сведения, указывающие на их повышенную трансмиссивность (способность передавать SARS-CoV-2), более высокий риск госпитализации, низкую эффективность применяемых вакцин после частичной вакцинации и т. д. [4, 5].

Особую роль приобрела проблема вакцинопрофилактики. Она вылилась в борьбу зарегистрированных на Западе вакцин Pfizer/BioNTech, AstraZeneca и Moderna, одобренных ЕМА, с российским препаратом «Спутник V». Политический подсчет очков затмил все эпидемиологические и медицинские данные [6]. Приходится считаться со своеобразной оценкой эффективности, новыми методами учета оценки эффектов вакцинации. Так, польские авто-

ры используют контент-анализ социальной сети Telegram и с помощью «глубокого обучения» создают мнение, что ничего, кроме побочных эффектов, российской вакциной «Спутник V» достичь не удастся [7]. Ничего, кроме боли, лихорадки и усталости. Побочные эффекты легкие, но это просто фон.

Сформировавшееся в начале пандемии представление о том, что COVID-19 не касается в полной мере детей, к настоящему времени подверглось существенному пересмотру. Заболевание у детского населения вовсе не всегда протекает легко или бессимптомно. Процент госпитализированных к началу 2022 года явно касается социально значимого количества пациентов [8].

Дети восприимчивы к инфекции SARS-CoV-2 в меньшей степени, чем взрослые. Ясно, что многие маленькие пациенты переносят заболевание в легкой форме или остаются бессимптомно инфицированными. Несмотря на то что тяжелое течение болезни у детей действительно встречается, летальные исходы, обусловленные COVID-19, регистрируют редко. Суть трансмиссивности маленьких пациентов по сравнению со взрослыми до конца не ясна, хотя предполагается, что они вносят значительный вклад в распространение инфекции [9].

Проводится интенсивное изучение особенностей клинического течения симптоматики COVID-19 у детей с подтвержденным диагнозом. Выработка оптимального диагностического и лечебного алгоритмов в отношении инфекции явно не закончена. Большой вклад в этой работе принадлежит крупным отечественным лечебным центрам помощи маленьким пациентам с COVID-инфекцией. Одно из таких учреждений создано в Москве на базе ДГКБ им. З.А. Башляевой. Центр включает 260 коек, функционирующих при необходимости как красная зона (обычно это не менее 140 коек), и 10 коек в ОРИТ.

При пандемии COVID-19 основное внимание сосредоточено на респираторных симптомах заболевания как у детей, так и у взрослых. Тем не менее количество пациентов с развитием диспепсического синдрома и иной гастроэнтерологической симптоматики, по данным публикаций, прежде всего китайских исследователей — наиболее информативных, достигает 2–40% случаев [10]. Поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при COVID-19 не следует недооценивать [11].

Доля детей, больных COVID-19 с диареей, существенно варьирует в зависимости от применяемых в исследованиях критериев диагностики. При этом учет таких симптомов как вероятных проявлений COVID-19 чрезвычайно важен для оценки эпидемической обстановки и имеет основополагающее значение для своевременной постановки диагноза во время роста заболеваемости COVID-19 [12].

Первоначально не обращали особого внимания на желудочно-кишечные симптомы пациентов с COVID-19. Обычно наблюдали за лихорадкой и контролировали респираторный синдром. Тем не менее, как показывает практика, у некоторых пациентов могут манифестироваться желудочно-кишечные симптомы с небольшим количеством других проявлений. Такие больные оставались незамеченными, что приводило к серьезным последствиям для них и развитию инфекции [13]. У детей дебют COVID-19 может заключаться в эпизодах ди-

ареи с дальнейшим распространением симптомов заболевания на другие органы.

В комплексной терапии коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19, при возникновении гастроинтестинальных симптомов и повышении уровня печеночных трансаминаз представляется целесообразным применение современных энтеросорбентов, например энтеросгеля — полиметилсилоксана полигидрата. Стандартная доза — 22,5 г (один пакет, или 1,5 столовой ложки) три раза в сутки. С учетом механизма действия препарата его использование может способствовать более быстрому купированию диареи, уменьшению интоксикационного синдрома и нормализации уровня трансаминаз [14].

Важно, чтобы врач помнил, что COVID-19 порой проявляется преимущественно желудочно-кишечными симптомами.

К сожалению, анализ мазков, полученных из дыхательных путей, не позволяет выявлять все случаи инфекции. Нередко при отрицательных результатах фарингеальных проб у больных с наличием типичной клинической респираторной симптоматики (одышки, сухого кашля) получали положительный анализ кала на SARS-CoV-2. «Пропущенные» случаи привели в последующем к заражению и заболеванию контактных лиц с доказанной (до 79%) в будущем инфекцией COVID-19 [15].

Гетерогенность клинических проявлений, особенности иммунного ответа определяют COVID-19 как системный недуг. У вируса обнаружено огромное количество антигенных детерминант, имеющих сходство с антигенами человека, результатом чего является запуск механизма молекулярной мимикрии, выработки аутоантител и развития реакций аутоагрессии против различных систем и органов организма. Описаны идентичные аминокислотные последовательности, участки гликопептидов у SARS-CoV-2 и некоторых тканей организма. Это, вероятно, может вызвать аутоиммунные реакции из-за синтеза аутоантител и аутоагрессии [16].

Активно обсуждаются уже выявленные аутоиммунные заболевания после перенесенной коронавирусной инфекции. Среди них — первичная тромбоцитопения, СКВ, IgA-васкулит, синдром Гийена — Барре, иммунная гемолитическая анемия. Уже имеются публикации о поражении органов пищеварения при COVID-19 на фоне течения перечисленных болезней [17, 18].

COVID-19 и механизмы поражения ЖКТ

Воротами возбудителя является не только эпителий верхних дыхательных путей, но и эпителиоциты ротовой полости, желудка и кишечника. Рецептором для адгезии и вхождения в клетки-мишени коронавируса SARS-CoV-2 служит ангиотензинпревращающий фермент-2 (АПФ2/ACE2). Он расположен на слизистых оболочках дыхательных путей и на эпителиальных клетках полости рта и ЖКТ, преимущественно в верхних отделах пищевода, а также в подвздошной и толстой кишке. SARS-CoV-2 использует рецептор SARS-CoV-ACE2 для входа и сериновую протеазу TMPRSS2 для праймирования S-белка. После связи рецептора, распознающего белок вируса,

с клеточным рецептором для адгезии вирус путем эндоцитоза проникает в клетку хозяина и начинает размножаться. Это объясняет, почему РНК SARS-CoV-2 обнаруживается не только в аспирате из носоглотки, но в слюне и в кале [19]. Ингибитор TMPRSS2, блокирующий проникновение вируса, одобрен для клинического применения и рассматривается как особый вариант лечения. Сыворотка выздоравливающих пациентов с SARS перекрестно нейтрализует попадание вирусов, связанных с SARS.

Проникновение SARS-CoV-2 в эпителий слизистой оболочки ЖКТ может приводить к его гибели с последующим развитием повышенной проницаемости и транслокацией факторов агрессии, включая патогенные микроорганизмы из просвета полого органа, попадающие в слизистую оболочку, подслизистый слой и далее. Вирус вырабатывает специфический белок 7a, приводящий к апоптозу клеток через каспазозависимый путь, в различных органах, в том числе в легких, почках и печени. Формируются воспалительные очаги различной степени выраженности. Провоспалительные цитокины, продукты оксидативного стресса, образующиеся в зоне воспаления, связываются с чувствительными и моторными рецепторами энтеральной нервной системы. Это в конечном счете формирует гастроэнтерологические симптомы [20]. У более половины пациентов обнаруживают вирусные нуклеиновые кислоты в образцах стула, что позволяет утверждать, что вирус непосредственно повреждает слизистую оболочку кишечника, вызывая диарею и другие симптомы.

SARS-CoV-2 индуцирует выраженную провоспалительную активность через Toll-подобные рецепторы и активацию Т-лимфоцитов-киллеров, которые приводят к апоптозу и некрозу инфицированных вирусом клеток. Обычно в рамках цитокинового шторма. Продукты цитолиза могут также усиливать воспалительный ответ через систему Toll-подобных рецепторов. Истощение пула Т-лимфоцитов ослабляет контроль за инфекционными агентами, которые вызывают увеличение активности макрофагов и вторичные воспалительные реакции. Все большее высвобождение цитокинов при этом приводит к нарастанию степени апоптоза и некрозу клеток, замыкая таким образом «порочный круг» и усиливая степень повреждения внутренних органов [21].

Прерывание подобного «порочного круга» также возможно путем использования энтеросорбента. Так, в работе С. Howell (2017) продемонстрирована способность энтеросгеля адсорбировать из буферных растворов *in vitro* эндотоксина в течение первых 30 минут инкубации. Препарат может удалять более 1 100 СЭ (~165 нг) эндотоксина на грамм массы вещества [22].

Кроме того, энтеросгель способен оказывать эффект, свойственный пробиотикам, восстанавливая поврежденную микрофлору. Так, в 2020 году в Загребе (Хорватия) было проведено открытое рандомизированное клиническое контролируемое исследование у 149 детей в возрасте от 6 до 36 месяцев с острым ротавирусным гастроэнтеритом. 75 пациентов лечили пробиотиком *L. reuteri*, 74 — энтеросгелем. В обеих группах выздоровление наступило в течение 6 дней, а побочные эффекты отсутствовали. Было доказано, что энтеросгель обладает аналогичной эффективностью с пробиотиком *L. reuteri* [23].

Респираторная передача вируса, несомненно, рассматривается как основная в распространении и проявлении заболевания. Пищеварительный тракт может быть нетрадиционным или дополнительным путем передачи и проявления COVID-19, скорее всего, из-за присутствия ACE2 в ЖКТ. Кроме того, SARS-CoV-2 приводит к повреждению печени через прямое связывание с рецептором ACE2 в холангиоцитах, антителозависимому усилению инфекции, синдрому системного воспалительного ответа, воспалительным цитокиновым бурям, ишемическому/реперфузионному нарушению и побочным эффектам лекарственных препаратов [24].

Идентификация вирусов в поверхностных эпителиальных клетках желудка, тонкой и толстой кишки, атипичное проявление клинических гастроэнтерологических симптомов и длительное выделение вируса или вирусных фрагментов с калом инфицированных лиц вызывают опасения относительно того, служит ли ЖКТ хранилищем для будущих повторных заражений.

Существует еще одно звено — функция кишечной микробиоты. В результате воспалительного процесса и гипоксии существенно снижается продукция антимикробных пептидов. Опосредованно SARS-CoV-2 меняет гормонально-иммунные связи в цепочке «микробиота кишечника — мозг». Нарушения микробиоты коррелируют с тяжестью заболевания, а ее измененный состав сохраняется и после разрешения респираторных симптомов и элиминации SARS-CoV-2, определяя ход восстановительного периода [25].

Частота поражения кишечника при COVID-19 в общей популяции

Частота желудочно-кишечных симптомов является предметом споров, при этом в ряде наблюдений анорексия была указана как самый распространенный (39,9–50,2%). Тогда как в большинстве сообщений доминировал диспепсический синдром в виде диареи как у детей, так и у взрослых — 2–49,5% [26].

Интересные данные касаются оценки возрастных изменений гастроэнтерологических проявлений у маленьких пациентов с коронавирусной инфекцией.

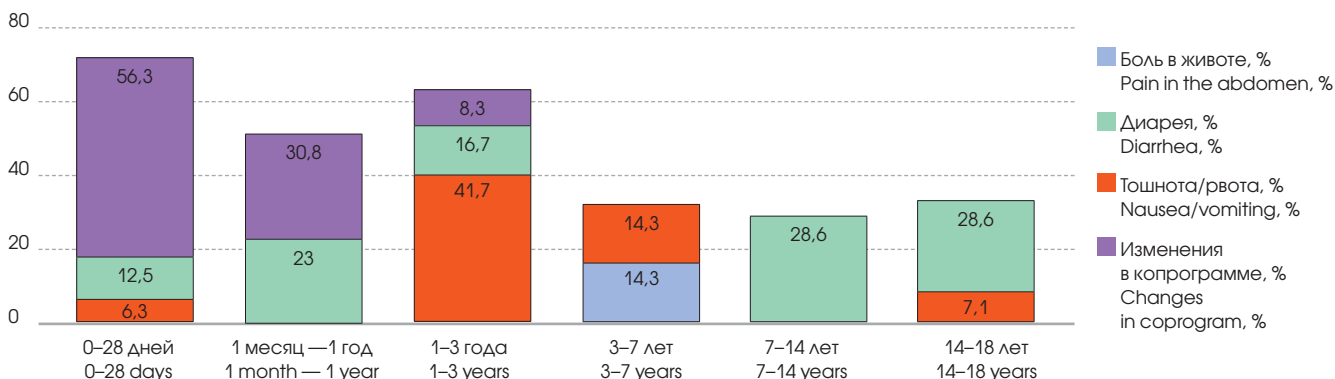
У детей первого месяца жизни регистрируются преимущественно диарея (12,5%) и рвота (6,3%), изменения в копрограмме в виде повышения количества лейкоцитов и слизи в кале (56,3%). У пациентов в возрасте от одного месяца до одного года чаще отмечаются диарея (23%) и изменения в копрограмме (30,8%), от года до трех лет — тошнота, рвота (41,7%), диарея (16,7%), а изменения в копрограмме уменьшаются (8,3%), от 3 до 7 лет — диарея и тошнота встречаются еще реже (по 14,3%). У детей и подростков 7–18 лет наиболее частым симптомом была диарея (28,6%). У подростков отмечалась еще и тошнота, но не часто (7,1%) (рис. 1) [27]. При этом у пациентов в возрасте от восьми месяцев до 17 лет диарея фиксировалась обычно с четырех-пятих суток заболевания и продолжалась от 3 до 5 дней. Стул был жидким, слизистым, в единичных случаях — с прожилками крови (14% от общего числа детей). Частота стула у большинства пациентов — до 5 раз в сутки, максимально — до 8 раз. Абдоминальный болевой синдром был выражен у 57% (боли в животе оценивали только у детей старше трех лет), по срокам появления и продолжительности соответствовал диарейному синдрому. Рвоты не отмечено ни в одном случае. Тошнота обнаруживалась у детей, жаловавшихся на боли в животе [28].

Средняя продолжительность диареи, если суммировать данные разных авторов, составляет 4 ($\pm 2,5$) дня (межквартильный интервал: 3–6 дней), самая короткая — один день, а самая длинная — 9 дней [29]. По данным M.L. Holshue и соавторов, первыми проявлениями коронавирусной инфекции были тошнота и рвота длительностью 2–3 дня. На третий день заболевания развивалась диарея, беспокоили абдоминальные боли в течение двух дней.

Фекалии пациентов с COVID-19 потенциально заразны. Подтверждением является не только обнаружение SARS-CoV-2 в эпителиальных клетках желудочно-кишечного тракта, но и факт выявления инфекционных вирусных частиц в кале. Тестирование ПЦР фекалий считается столь же точным, как и обнаружение ПЦР в образцах дыхательных путей, если не выше. В 36% случаев ПЦР кала стала положительной на 2–5 дней позже положительной ПЦР мокроты. Выделение вирусов с калом сохранялось после исчезновения их обнаружения в мокроте у 23% пациентов в течение 1–11 дней [30].

Рисунок 1. Гастроинтестинальные симптомы у детей различного возраста с COVID-19, n = 69

Figure 1. Gastrointestinal symptoms in children of various ages with COVID-19, n = 69



Разброс величин достаточно широкий и в том, и в другом случае. Примечательно, что D. Fang и соавторы [31] подтверждают, что свыше 50% зарегистрированных случаев диареи возникали после госпитализации и начала противовирусной терапии, а 22% больных жаловались на жидкий стул до постановки диагноза COVID-19.

Не принимая во внимание анорексию как неспецифическое явление, примерно у 20% пациентов желудочно-кишечные симптомы обычно ухудшаются по мере прогрессирования заболевания, в ряде случаев указывают на возможность более тяжелого течения болезни. В литературе также имеются сообщения об остром геморрагическом колите и желудочно-кишечном кровотечении при коронавирусной инфекции.

Количественная оценка влияния COVID-19 на пищеварительную систему детей дана в классическом метаанализе китайских ученых [32]. Так, совокупная распространенность диареи составила 10% (95%-ный ДИ: 7–14; I₂ = 84%), тошноты или рвоты — 7% (95%-ный ДИ: 5–11; I₂ = 77%), абдоминальной боли — 4% (95%-ный ДИ: 2–9; I₂ = 79%). Лица с вовлеченностью пищеварительного тракта в инфекционный процесс имеют больше шансов прогрессировать до тяжелого или критического состояния, с худшим прогнозом и более высоким риском смерти [33].

Обобщая данные о вовлеченности кишечника при COVID-19, нельзя не рассмотреть роль фекально-орального заражения SARS-CoV-2 в эпидемиологическом процессе распространения заболевания. Обнаружение SARS-CoV-2 в стуле инфицированных пациентов — свидетельство высокой вероятности передачи инфекции фекально-оральным путем, что позволяет правильно принять меры предосторожности по предотвращению распространения инфекции во время процедур желудочно-кишечной эндоскопии и т. д.

Когда мы анализируем статистику поражения ЖКТ, то подразумеваем один источник заболеваний — коронавирусную инфекцию. Не сочетание болезней, не коинфекции. Хотя исключить возможность обострения хронического заболевания на фоне острого процесса нельзя. Тем не менее это, по всей видимости, встречается редко, если судить о частоте коинфекций COVID-19 и ОРВИ, которая составляет 4,2% [34].

COVID-19 и поражение печени

При SARS-CoV-2-инфекции следует контролировать функцию печени. Особенно в тяжелых случаях заболевания. При COVID-19 лабораторные признаки поражения печени наблюдаются довольно часто. Совокупная распространенность нарушений функции этого органа (12 исследований, n = 1 267) составила 19% (9–32; диапазон: 1–53%) [35].

Повышение общего билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) регистрируется у 29% больных [36]. Совокупная частота увеличения уровня АЛТ составила 8% (95%-ный ДИ: 5–15; I₂ = 46%). Совокупная частота повышения уровня АСТ — 15% (95%-ный ДИ: 9–26; I₂ = 66%) при сводной частоте выздоровления 97% (95%-ный ДИ: 94–100; I₂ = 86%) и смерт-

ности — 1% (95%-ный ДИ: 1–4; I₂ = 48%). В некоторых выборках у пациентов с COVID-19 также регистрировались увеличение маркеров холестаза (γ-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы) и снижение общего альбумина. При исследовании функции печени в подгруппах старше и младше 5 лет частота повышения АСТ и АЛТ была выше в старшей группе. Длительность увеличения печеночных трансаминаз в среднем составляла 21 (±2) день [37].

Воздействие SARS-CoV-2 на печень неизбежно. Присутствие рецепторов АПФ2/ACE2 в холангиоцитах поддерживает ретроградный характер повреждения этого органа после проникновения вируса в клетки желчного тракта. В биоптатах печени обнаружено наличие вирусной РНК. Выявлены атипичные признаки повреждения холангиоцитов внутрипеченочных желчных протоков и гепатоцитов, такие как клеточный апоптоз, наряду с баллонированием, ацидофильными тельцами и лобулярным воспалением. Это подтверждение прямого вирусного повреждения. Секвенирование РНК SARS-CoV-2 у двух независимых когорт выявило значительное повышение экспрессии рецепторов ACE2 на холангиоцитах (59,7% клеток), в меньшей степени — на гепатоцитах (2,6% клеток).

Отклонения функции печени более характерны для тяжелой формы новой коронавирусной инфекции. У них уровни СОЭ, С-реактивного белка, сывороточного ферритина и D-димера выше, чем у пациентов с COVID-19 и нормальными печеночными показателями. Высокий уровень ферритина в сыворотке может использоваться как потенциальный маркер риска поражения печени. Кроме того, у больных с показателями поражения этого органа отмечены значительно более высокие уровни гемоглобина и сывороточной глюкозы, чем у пациентов с нормальной функцией печени [38].

Гиперферментемия может наблюдаться после вакцинации против COVID-19 [39]. «Сложное уравнение с простыми переменными» решается однозначно: преимущества вакцинации против COVID-19 перевешивают все известные и потенциальные риски. Среди вакцинированных не исключено инфицирование SARS-CoV-2, однако для невакцинированных от COVID-19 остается одно — неизбежно заболеть.

Повреждение печени также может быть вызвано лечением, поскольку пациентам с COVID-19 регулярно назначают лекарства, в том числе агрессивные по отношению к этому органу. Например, антибиотики, НПВС и антиретровирусные препараты. Выброс провоспалительных цитокинов сопровождается сердечно-легочными осложнениями, тканевой гипоксией и тромбозами. Они могут вызвать или усугубить основное повреждение печени.

COVID-19- ассоциированные заболевания поджелудочной железы

COVID-19 может инфицировать все ткани, экспрессирующие ACE2. Поджелудочная железа

не исключение. ACE2 превращает ангиотензин II в ангиотензин 1–7. Когда вирус блокирует ACE2, деградация ангиотензина II уменьшается, а его уровень увеличивается. Наоборот, снижается уровень ангиотензина 1–7, оказывающего противовоспалительный эффект. Ангиотензин II повышает резистентность к инсулину и повреждение бета-клеток. При этом ангиотензин 1–7 предотвращает резистентность к инсулину.

Первые сообщения о поражении поджелудочной железы, связанные с COVID-19, появились еще в 2020 году. В качестве маркеров использовались повышение уровней амилазы и липазы крови. Считается, что панкреатит является следствием прямой причинно-следственной связи между инфекцией вирусом SARS-CoV-2 и тканью поджелудочной железы [40].

Острый панкреатит у пациентов с COVID-19 протекает в более тяжелой форме, чем у больных без COVID-19. У некоторых симптомы COVID-19 и боль в животе появляются в начале заболевания. У других острый панкреатит возникает через несколько дней после заражения и когда инфекция COVID-19 диагностирована [41].

Другой механизм — воздействие через нарушение работы натрий-протонного обменника (NHE), представляющего собой мембранный белок, который транспортирует Na^+ в клетку, а H^+ из клетки. NHE присутствует во всех тканях, а ткань поджелудочной железы богата изоформой NHE2. При COVID-19 происходит активация NHE, что в экстремальной ситуации повреждает эндокринную ткань поджелудочной железы. При COVID-19 это может быть вызвано непосредственно вирусным повреждением железы или вторичным из-за нарушения оттока ферментов.

Большой интерес вызвала публикация R. Pal и M. Banerjee «COVID-19 и эндокринная система: изучение неизведанного» [42]. В статье авторы обсуждают эффекты COVID-19 на ткань поджелудочной железы и регуляцию уровня глюкозы. Поскольку диабет связан с более низким внутриклеточным pH, это может способствовать заражению COVID-19. Авторы рассуждают о воздействии вируса через повреждение эндокринной функции поджелудочной железы, о нарушении регуляции глюкозы путем воздействия на обменник Na^+/H^+ и лактатный путь обмена.

Секреция инсулина снижается при дефиците NHE2. Однако устойчивая активация NHE вызывает резистентность к инсулину и повреждение бета-клеток из-за усиления окислительного стресса.

У больных сахарным диабетом может быть повышен уровень лактата. При COVID-19 гипоксия и лизис клеток вызывают повышение уровня лактата. Чтобы уменьшить его чрезмерно повышенное содержание, переносчики монокарбоксилатов транспортируют лактат и ион H^+ внутрь клетки. Это событие далее увеличивает активацию NHE [43]. С другой стороны, поскольку лактат быстро вступает в цикл глюконеогенеза в печени, увеличивается выход глюкозы из этого органа. Данная ситуация может создать порочный круг. Если инфекция COVID-19 протекает тяжело и длительно, то выше возможность серьезного поражения эн-

докринной части поджелудочной железы и, следовательно, усугубления тяжести патологического процесса.

Клинические рекомендации

Минздрав России опубликовал 15-ю версию временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Документ призван обеспечить оказание медицинской помощи пациентам с COVID-19 по единым протоколам на всей территории РФ.

В новую версию методических рекомендаций вошел ряд дополнений. Прежде всего это касается информации о новом варианте коронавируса «омикрон» в разделах «Эпидемиологическая характеристика» и «Клинические особенности».

В раздел «Этиотропное лечение», в котором рассматривается вопрос противовирусного лечения COVID-19, добавлена информация о новых препаратах, таких как молнупиравир, синтетическая малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (миРНК; двухцепочечная; торговое название нового российского препарата «Мир 19»), нирматрелвир и ритонавир. Актуализированы сведения об использовании фавипиравира, который теперь может применяться и в виде внутривенных инфузий. Представлена подробная информация о препаратах противовирусных моноклональных антител для пациентов риска тяжелого течения заболевания. Уточнены особенности назначения антикоагулянтов [44]. При выраженной интоксикации, дискомфорте в животе, тошноте и/или рвоте показаны энтеросорбенты (полиметилсилоксана полигидрат и др.).

Большое значение имеет раздел «Медицинская реабилитация при COVID-19». Согласно опыту отечественных стационаров, из числа всех госпитализированных в реабилитации нуждаются не менее 50% детей, перенесших COVID-19. По мнению S. Y. Kim и соавторов [45], до 60–70% пациентов требуются реабилитационные процедуры. Преимущество отдается методам физиотерапии, ЛФК, санаторно-курортному лечению, диетотерапии и способам психологического воздействия. К лекарственным средствам, которые можно рекомендовать для улучшения самочувствия и укрепления общего здоровья, относятся и энтеросорбенты, например энтеросгель (полиметилсилоксана полигидрат). Препарат рекомендуется принимать по 1 столовой ложке на 50 мл воды 3 раза в день [46].

Приветствуется индивидуализированное междисциплинарное комплексное лечение больных с учетом ведущей системы поражения, прежде всего для пациентов с COVID-19, имевших желудочно-кишечные расстройства [47, 48, 49].

Выводы

Частота диареи у детей с COVID-19 в большинстве случаев недооценивается. У каждого пятого больного это состояние является первым симптомом болезни (со средней продолжительностью 3–5 дней). Может возникать также повреждение печени, хотя причины многофакторные. Лабораторные

признаки поражения этого органа в виде повышения уровня трансаминаз и гипербилирубинемии встречаются одинаково часто как у детей, так и у взрослых и зависят от тяжести течения болезни.

Развитие диареи при отсутствии респираторных симптомов усложняет своевременную диагностику COVID-19, может привести к недоучету случаев заболевания. Дети с COVID-19 и гастроэнтерологическими симптомами требуют дополнительных мер лечения и реабилитации, организации диспансерного наблюдения не менее одного года.

Наличие диареи у маленьких пациентов в период пандемии COVID-19 требует исключения инфекции,

вызванной SARS-CoV-2, адекватными методами лабораторной диагностики. Диарейный синдром более трех недель определяет показание к обследованию ребенка на антитела к COVID-19 для выявления атипичных форм коронавирусной инфекции. Соответственно, на этапах комплексной терапии и реабилитации показано назначение энтеросорбентов в возрастных дозировках в течение двух-трех недель.

Хотя характер возникновения патологических процессов в ЖКТ при COVID-19 в большей степени расшифрован, нужны дальнейшие исследования, в том числе это касается методов лечения и профилактики.

Литература/References

1. Супотницкий М.В. Пандемия COVID-19 как индикатор «белых пятен» в эпидемиологии и инфекционной патологии. Вестник войск РХБ защиты. 2020; 3 (4): 338–373. [Supotnitsky M.V. The COVID-19 pandemic as an indicator of «blank spots» in epidemiology and infectious pathology. Bulletin of the RCB Protection Troops. 2020; 3 (4): 338–373. (In Russ.)].
2. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020; 181 (2): 271–280.e8.
3. Logunov D.Y., Dolzikhova I.V., Shcheblyakov D.V. et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. Lancet. 2021; 397 (10275): 671–681.
4. Намазова-Баранова Л.С., Садеки Н.М.Я., Эфендиева К.Е. Новые данные по эволюции пандемии COVID-19: обзор литературы. Педиатрическая фармакология. 2021; 4 (18): 314–319. [Namazova-Baranov L.S., Sadeki N.M.Ya., Efendieva K.E. New evidence on the evolution of the COVID-19 pandemic: a literature review. Pediatric Pharmacology. 2021; 4 (18): 314–319. (In Russ.)].
5. Григорьев К.И., Радченко О.М., Ширококов Я.Е. Детские проблемы коронавирусной инфекции (обсуждение последних данных). Медицинская сестра. 2022; 2 (24): 35–41. [Grigoriev K.I., Radchenko O.M., Shirobokov Ya.E. Children's problems of coronavirus infection (discussion of the latest data). Nurse. 2022; 2 (24): 35–41. (In Russ.)].
6. Holt E. Countries split from EU on COVID-19 vaccines. Lancet. 2021; 397 (10278): 958.
7. Jarzynowski A., Semenov A., Kamiński M., Belik V. Mild adverse events of Sputnik V vaccine in Russia: social media content analysis of Telegram via deep learning. J. Med. Internet Res. 2021; 23 (e30529): 1–5.
8. Martin B., DeWitt P.E., Russell S. et al. Characteristics, outcomes, and severity risk factors associated with SARS-CoV-2 infection among children in the US national COVID cohort collaborative. JAMA Netw. Open. 2022; 5 (2): e2143151.
9. Gaythorpe K.A.M., Bhatia S., Mangal T. et al. Children's role in the COVID-19 pandemic: a systematic review of early surveillance data on susceptibility, severity, and transmissibility. Nature. 2021; 11: 13903.
10. Xu K., Cai H., Shen Y. et al. Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2020; 49 (1): 147–157.
11. Ермоленко К.Д., Гончар Н.В., Скрипченко Н.В. Поражение органов желудочно-кишечного тракта при новой коронавирусной инфекции у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 6 (99): 135–140. [Ermolenko K.D., Gonchar N.V., Skripchenko N.V. The defeat of the organs of the gastrointestinal tract with a new coronavirus infection in children. G.N. Speransky Pediatrics. 2020; 6 (99): 135–140. (In Russ.)].
12. Харитоновна Л.А., Османов И.М., Плоскирева А.А. и др. Поражения органов пищеварения при COVID-19 у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 1 (185): 53–66. [Kharitonova L.A., Osmanov I.M., Ploskireva A.A. et al. Lesions of the digestive system in children with COVID-19. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021; 1 (185): 53–66. (In Russ.)].
13. Luo S., Zhang X., Xu H. Don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2020; 18: 1636–1637.
14. Павлов А.И., Хованов А.В., Бакирова В.Э. и др. К вопросу лечения интоксикации и диарейного синдрома при коронавирусной инфекции. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16 (24): 92–98. [Pavlov A.I., Khovanov A.V., Bakirova V.E. and others. On the issue of the treatment of intoxication and diarrheal syndrome in coronavirus infection. Effective Pharmacotherapy. 2020; 16 (24): 92–98. (In Russ.)].
15. Zhao S., Chen H. Modeling the epidemic dynamics and control of COVID-19 outbreak in China. Quantitative Biology. 2020; 8 (1): 11–19.
16. Карпович Г.С., Куимова И.В., Шестаков А.Е. и др. Поражения желудочно-кишечного тракта при различных вариантах течения COVID-19 у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 6 (190): 18–28. [Karpovich G.S., Kuimova I.V., Shestakov A.E. et al. Gastrointestinal tract lesions in various variants of COVID-19 in children. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021; 6 (190): 18–28. (In Russ.)].
17. Finsterer J., Scorza F.A., Fiorini AC. SARS-CoV-2-associated Guillain — Barre syndrome in 62 patients. Eur. J. Neurol. 2021; 28 (1): e10-e12.
18. Pascolini S., Vannini A., Deleonardi G. et al. COVID-19 and immunological dysregulation: can autoantibodies be useful? Clin. Transl. Scien. 2021; 14 (2): 502–508.
19. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S. et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. N. Engl. J. Med. 2020; 382 (10): 929–936.
20. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. Gastroenterology. 2020; 158 (6): 1518–1519.
21. Щикота А.М., Погоженкова И.В., Турова Е.А. и др. Поражение желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы при COVID-19. Доказательная гастроэнтерология. 2021; 1 (10): 30–37. [Shchikota A.M., Pogonchenkova I.V., Turova E.A. et al. The defeat of the gastrointestinal tract, liver and pancreas with COVID-19. Evidence-based Gastroenterology. 2021; 1 (10): 30–37. (In Russ.)].
22. Howell C.A., Mikhailovsky S., Markaryan, E.N., Khovanov A.V. Investigation of the adsorption capacity of the enterosorbent Enterosgel for a range of bacterial toxins, bile acids and pharmaceutical drugs. Scientific Reports. 2019; 9 (1): 5629.
23. Markovinovic L., Knezovic I., Kniewald T. et al. Enteroadsorbent polymethylsiloxane polyhydrate vs probiotic *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in the Treatment of Rotaviral Gastroenteritis in Infants and Toddlers, a Randomized Controlled Trial. Front. Pediatr. 2020; 8: 553960.
24. Mohamed D.Z., Ghoneim M.E., Abu-Risha S.E. et al. Gastrointestinal and hepatic diseases during the COVID-19 pandemic: manifestations, mechanism and management. World J. Gastroenterol. 2021; 27 (28): 4504–4535.
25. Liang W., Feng Z., Rao S. et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. Gut. 2020; 69 (6): 1141–1143.
26. Османов И.М., Мазанкова Л.Н., Самитова Э.Р. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей. Практика педиатра. 2021; (3): 8–13. [Osmanov I.M., Mazankova L.N., Samitova E.R. et al. New coronavirus infection (COVID-19) in children. Practice of the pediatrician. 2021; (3): 8–13. (In Russ.)].

- Samitova E.R. et al. New coronavirus infection (COVID-19) in children. *Pediatrician's Practice*. 2021; (3): 8–11 (In Russ.).
27. Шахмаева М.А., Чернова Т.М., Тимченко В.Н. и др. Особенности новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста. *Детские инфекции*. 2021; 2 (20): 5–9. [Shakmaeva M.A., Chernova T.M., Timchenko V.N. et al. Features of a new coronavirus infection in children of different ages. *Childhood Infections*. 2021; 2 (20): 5–9. (In Russ.).]
 28. Попова Р.В., Руженцова Т.А., Хавкина Д.А. и др. Нарушения функции желудочно-кишечного тракта при COVID-19 у детей. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; 3: 154–157. [Popova R.V., Ruzhentsova T.A., Khavkina D.A. et al. Gastrointestinal disorders in children with COVID-19. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020; 3: 154–157. (In Russ.).]
 29. Sultan S., Lim J.K., Altayar O. et al. AGA rapid recommendations for gastrointestinal procedures during the COVID-19 pandemic. *Gastroenterology*. 2020; 159 (2): 739–758.e4.
 30. Tian Y., Rong L., Nian W., He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2020; 51: 843–851.
 31. Fang D., Ma J.D., Guan J.L. Manifestations of Digestive system in hospitalized patients with novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a single-center, descriptive study. *Chinese Journal of Digestion*. 2020; 40 (12): 151–156.
 32. Wang J., Yuan X. Digestive system symptoms and function in children with COVID-19: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100 (11): e24897.
 33. Esfehiani R.J., Aelami M.H., Kalat A.R. et al. SARS-CoV-2 liability: the hidden mystery behind its presentation in children. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2021; 1353: 225–241.
 34. Мазанкова Л.Н., Самитова Э.Р., Османов И.М. и др. Сочетанные формы COVID-19 с острыми респираторными вирусными инфекциями у детей. *Детские инфекции*. 2022; 1 (21): 16–22. [Mazankova L.N., Samitova E.R., Osmanov I.M. et al. Combined forms of COVID-19 with acute respiratory viral infections in children. *Childhood Infections*. 2022; 1 (21): 16–22. (In Russ.).]
 35. Chai X., Hu L., Zhang Y. et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *BioRxiv*. 2020.
 36. Parri N., Magistà A.M., Marchetti F. et al. Characteristic of COVID-19 infection in pediatric patients: early findings from two Italian Pediatric Research Networks. *Eur. J. Pediatr*. 2020; 179 (8): 1315–1323.
 37. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2020; 5 (5): 428–30.
 38. Abdelrahman M.M., Abdel-Baset A.A., Younis M.A. et al. Liver function test abnormalities in COVID-19 patients and factors affecting them — a retrospective study. *Clin. Exp. Hepatol*. 2021; 7 (3): 297–304.
 39. Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г., Тотолян Г.Г. и др. Гиперферментемия после вакцинации против COVID-19: сложное уравнение с простыми переменными. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; 10 (194): 159–164. [Ilchenko L.Yu., Fedorov I.G., Totolyan G.G. et al. Hyperenzymemia after COVID-19 vaccination: a complex equation with simple variables. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021; 10 (194): 159–164. (In Russ.).]
 40. Inamdar S., Benias P.C., Liu Y. et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of hospitalized patients with COVID-19 presenting as acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2020; 159: 2226–2228.e2.
 41. De-Madaria E., Capurso G. COVID-19 and acute pancreatitis: examining the causality. *Nature Reviews Gastroenterol. Hepatol*. 2021; 18: 3–4.
 42. Pal R., Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *J. Endocrinol. Invest*. 2020; 43 (7): 1027–1031.
 43. Cure E., Cure M.C. Can dapagliflozin have a protective effect against COVID-19 infection? A hypothesis. *Diabetes Metab. Syndr*. 2020; 14 (4): 405–406.
 44. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 15. URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2022/02/22/18436-minzdrav-rossii-utverdil-novuyu-versiyu-vremennyh-metodicheskikh-rekomendatsiy-po-lecheniyu-covid-19> (27.12.2021). [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19). Version 15. URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2022/02/22/18436-minzdrav-rossii-utverdil-novuyu-versiyu-vremennyh-metodicheskikh-rekomendatsiy-po-lecheniyu-covid-19> (27.12.2021). (In Russ.).]
 45. Kim S.Y., Kumble S., Patel B. et al. Managing the rehabilitation wave: rehabilitation services for COVID-19 survivors. *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 2020; 101 (12): 2243–2249.
 46. Тутельян В.А., Никитин М.В. Комплексные оздоровительные программы и система питания в медицинских организациях и домашних условиях для пациентов, перенесших COVID-19. Методические рекомендации. Москва, 2021. 52 с. [Tutelyan V.A., Nikitin M.V. Comprehensive wellness programs and nutrition system in medical organizations and at home for patients who have undergone COVID-19. *Methodological recommendations*. Moscow, 2021. 52 p. (In Russ.).]
 47. Макарова С.Г., Фисенко А.П., Лазуренко С.Б. и др. Профилактика ожирения у детей как комплексная медицинская и психолого-педагогическая проблема. *Медицинский оппонент*. 2021; 4 (16): 25–32. [Makarova S.G., Fisenko A.P., Lazurenko S.B. et al. Prevention of obesity in children as a complex medical, psychological and pedagogical problem. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent*. 2021; 4 (16): 25–32. (In Russ.).]
 48. Мелехина Е.В., Николаева С.В., Музыка А.Д. и др. COVID-19 у госпитализированных детей: клинико-лабораторные особенности. *Медицинский оппонент*. 2020; 4 (12): 24–31. [Melekhina E.V., Nikolaeva S.V., Muzyka A.D. et al. COVID-19 in hospitalized children: clinical and laboratory features. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent*. 2020; 4 (12): 24–31. (In Russ.).]
 49. Лобзин Ю.В., Черкашина И.В., Самойлова И.Г. Медицинская реабилитация детей, перенесших COVID-19. *Журнал инфектологии*. 2020; 3 (12): 64–68. [Lobzin Yu.V., Cherkashina I.V., Samoilova I.G. Medical rehabilitation of children who have undergone COVID-19. *Journal of Infectology*. 2020; 3 (12): 64–68. (In Russ.).]

Вклад авторов. Л.А. Харитонова, К.И. Григорьев, А.А. Плоскирева, Л.В. Богомаз, Т.В. Кучеря, А.В. Лукьянов, Э.Р. Галлямова, И.Д. Сидорова, А.М. Ибрагимова: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions. L.A. Kharitonova, K.I. Grigoriev, A.A. Ploskireva, L.V. Bogomaz, T.V. Kucherya, A.V. Lukanov, E.R. Galliamova, I.D. Sidorova, A.M. Ibragimova: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 31.03.2022.

Принята к публикации: 12.05.2022.

Article received: 12.03.2022.

Accepted for publication: 12.05.2022.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Харитонова Любовь Алексеевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования*. Scopus Author ID: 7004072783.

Григорьев Константин Иванович, д.м.н., профессор кафедры педиатрии с инфекционными заболеваниями у детей факультета дополнительного профессионального образования*. Scopus Author ID: 56848239000.

Плоскирева Антонина Александровна, д.м.н., заместитель директора по клинической работе, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора. Адрес: 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. Телефон: +7 (495) 974-96-46. E-mail: crie@pcr.ru. Профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования*.

Богомаз Людмила Васильевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии с инфекционными заболеваниями у детей факультета дополнительного профессионального образования*. ORCID: 0000-0002-0786-1909.

Кучеря Татьяна Викторовна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии с инфекционными заболеваниями у детей факультета дополнительного профессионального образования*. ORCID: 0000-0003-0208-5290.

Лукьянов Александр Вадимович, ассистент кафедры педиатрии с инфекционными заболеваниями у детей факультета дополнительного профессионального образования*.

Галлямова Эльвира Римовна, клинический ординатор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования*. ORCID: 0000-0002-5145-2897.

Сидорова Ирина Дмитриевна, клинический ординатор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования*. ORCID: 0000-0003-1070-9059.

Ибрагимова Амина Магомедрасуловна, клинический ординатор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования*. ORCID: 0000-0001-9058-1061.

* Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. Телефон: +7 (495) 434-86-19. E-mail: rsmu@rsmu.ru.

AUTHORS INFORMATION

Kharitonova Lyubov Alexeyevna, MD, PhD, Full Professor, Head of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children, Faculty of Additional Professional Education*. Scopus Author ID: 7004072783.

Grigoriev Konstantin Ivanovich, MD, PhD, Professor of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children of the

Faculty of Additional Professional Education*.

Scopus Author ID: 56848239000.

Ploskireva Antonina Aleksandrovna, MD, PhD, Deputy Director for Clinical Work, Central Research Institute of Epidemiology, Rospotrebnadzor. Address: 3a Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia.

Phone: +7 (495) 974-96-46.

E-mail: crie@pcr.ru. Professor at the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children, Faculty of Additional Professional Education*.

Bogomaz Lyudmila Vasilievna, PhD, Associate Professor, Pediatrics with Infectious Diseases in Children, Faculty of Additional Professional Education*.

ORCID: 0000-0002-0786-1909.

Kucherya Tatiana Viktorovna, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children, Faculty of Additional Professional Education*.

ORCID: 0000-0003-0208-5290.

Lukyanov Alexander Vadimovich, Assistant of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children, Faculty of Additional Professional Education*.

Gallyamova Elvira Rimovna, Clinical Resident of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children of the Faculty of Additional Professional Education*.

ORCID: 0000-0002-5145-2897.

Sidorova Irina Dmitrievna, Clinical Resident of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children, Faculty of Additional Professional Education*.

ORCID: 0000-0003-1070-9059.

Ibragimova Amina Magomedrasulovna, Clinical Resident at the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children, Faculty of Additional Professional Education*.

ORCID: 0000-0001-9058-1061.

* Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation. Phone: 7 (495) 434-36-90. E-mail: dekanatlf@rsmu.ru.



Приглашаем Вас 8 и 9 сентября 2022 года принять участие в IV Всероссийской научно-практической конференции «Осенние Филатовские чтения — важные вопросы детского здоровья», которая состоится в Смоленском государственном университете!

Улучшение оказания медицинской помощи детям и формирование здорового образа жизни — главная цель ежегодных «Филатовских чтений»!

В научной программе — самые актуальные вопросы детского здоровья:

вакцинопрофилактика в педиатрической практике, новое в лабораторной и инструментальной диагностике детских болезней, современные подходы в неонатологии, детской кардиологии, неврологии, аллергологии, гастроэнтерологии, неонатологии, психиатрии, в ведении детских инфекций, а также достижения в области реабилитации, диетологии, диагностики и лечения редких болезней.

В рамках конференции состоится «Школа детских аллергологов» (совместно с Ассоциацией детских аллергологов и иммунологов России — АДАИР), а также «Школа неонатологов» (совместно с Российской организацией неонатологов).

Параллельно с теоретической программой запланирована «Школа медицинских сестер» (9 сентября), посвященная сестринскому делу в педиатрии, диетологии, особенностям ухода за детьми с различными заболеваниями.

Насыщенная научно-образовательная программа основана на результатах самых современных исследований и актуальности обсуждаемых проблем!

Авторитетный состав спикеров позволит слушателям значительно повысить уровень профессиональных знаний!

В мероприятии примут участие эксперты ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, представляющие элиту педиатрической науки и практики нашей страны, известные ученые, врачи, общественные деятели.

С дополнительной информацией Вы можете ознакомиться на сайте: www.nczd.ru

Регистрация участников: <https://zdravdeti.org/filatov-conf>



УДК 578.834.1

Дерматологические феномены в клинике COVID-19: описание случая медикаментозной токсидермии у пациентки с подтвержденным диагнозом «новая коронавирусная инфекция»

А.А. Плоскирева^{1,2}, д.м.н., профессор, **А.В. Лукьянов¹**

¹ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. В данной работе описан клинический случай медикаментозной токсидермии, наблюдавшийся через 6 дней после начала лечения у пациентки в возрасте 60 лет с подтвержденным диагнозом «новая коронавирусная инфекция» (НКИ).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, ЭКЗАНТЕМА, ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ФЕНОМЕНЫ, ТОКСИДЕРМИЯ, МАЛОСИМПТОМНЫЕ ФОРМЫ COVID-19

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Плоскирева А.А., Лукьянов А.В. Дерматологические феномены в клинике COVID-19: описание случая медикаментозной токсидермии у пациентки с подтвержденным диагнозом «новая коронавирусная инфекция». Медицинский оппонент. 2022; 3 (19): 61–64.

UDC 578.834.1

Dermatological Phenomena in the COVID-19 Clinic: Description of a Case of Drug-induced Toxiderma in a Patient with a Confirmed Diagnosis of New Coronavirus Infection

A.A. Ploskireva^{1,2}, A.V. Lukyanov¹

¹ Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rosпотребнадзор), Moscow, Russia

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY. This paper describes a clinical case of drug-induced toxidermia that started 6 days after the start of treatment in a 60-year-old patient with a confirmed diagnosis of a new coronavirus infection.

KEYWORDS: COVID-19, EXANTHEMA, DERMATOLOGICAL PHENOMENA, TOXIDERMIA, PAUCISYPTOMATIC FORMS OF COVID-19

FOR CITATION: Ploskireva A.A., Lukyanov A.V. Dermatological phenomena in the COVID-19 clinic: description of a case of drug-induced toxiderma in a patient with a confirmed diagnosis of new coronavirus infection. Meditsinskiy opponet = Medical Opponent. 2022; 3 (19): 61–64.

Введение

COVID-19 — болезнь, появившаяся в китайском Ухане в 2019 году, которая быстро стала серьезным вызовом для глобального здравоохранения. Уже известно, что клиническое течение инфекции крайне неоднородно: от малосимптомного до тяжелых случаев с летальным исходом.

Большое значение для городских агломераций и мегаполисов имеют малосимптомные формы, которые нередко ошибочно называют бессимптомными. Головная боль, усталость, легкий насморк,

субфебрильная температура, изменения обоняния или аллергическая сыпь зачастую не расцениваются как симптомы болезни, однако могут быть первыми признаками COVID-19.

Кожные экзантемы — от эритемы и аллергической крапивницы до геморрагической сыпи — являются как одной из характеристик малосимптомной формы COVID-19, так и предикторами развития тяжелых форм болезни [1, 2, 3, 4].

В данной работе описан клинический случай медикаментозной токсидермии, наблюдавшийся через

6 дней после начала лечения у пациентки в возрасте 60 лет с подтвержденным диагнозом «новая коронавирусная инфекция».

Пациенты и методы

У пациентки С. в возрасте 60 лет отмечались симптомы ОРВИ: повышение температуры тела до 37,5 °С, редкий кашель, усталость. Мазок из рото- и носоглотки на второй день болезни на COVID-19 методом ПЦР — отрицательный. В этот же день начато лечение НКИ: назначены фавипиравир, ривароксабан. Принято решение добавить левофлоксацин. На 6-й день лечения (8-й день болезни) пациентка отметила появление зудящей пятнисто-папулезной сливливной сыпи на внутренней стороне бедер и на ягодицах. Прекратила противовирусную терапию, начала принимать цетиризин. На 10-й день болезни выполнено КТ ОГК: КТ-1. Пациентка госпитализирована. В стационаре начата противовирусная (ремдесевиром), антикоагулянтная, симптоматическая, гормональная терапия. На второй день приема пациентка отметила усиление экзантемы на глюконат кальция. Препарат был отменен. На третий день приема пациентка заявила об усилении экзантемы на хлоропирамин. Препарат тоже был отменен. На фоне проводимой терапии общее состояние с улучшением. Пациентка была выписана на 8-й день госпитализации. Женщина отметила появление зудящей пятнисто-папулезной сливливной сыпи розового цвета в паховой области, верхней трети внутренней части бедер и под молочными железами после начала приема фавипиравира, ривароксабана и левофлоксацина. Кроме этого, также ее беспокоили повышение температуры тела до 38 °С, редкий сухой кашель, усталость.

Анамнез жизни: хронические заболевания пациентка не отметила, наследственность не отягощена. От гриппа, НКИ не привита. Вредные привычки не отмечены.

Аллергические реакции на неуточненные антибактериальные препараты. Аллергия проявляется сыпью. Последний эпизод высыпаний был в 2009 году по окончании антибактериальной терапии после экстирпации матки.

Перенесенные оперативные вмешательства: экстирпация матки в 2009-м, холецистэктомия в 2015-м.

Эпидемиологический анамнез не отягощен: из Москвы не выезжала, соблюдала масочно-перчаточный режим, в окружении все здоровы.

Клинические данные представлены в **табл. 1**.

Наблюдение

20.12.2021: состояние пациентки средней тяжести, SpO₂ на атмосферном воздухе — 94%. В паховых складках, на внутренней части обоих бедер и в области ягодиц — яркая пятнисто-папулезная сыпь.

21.12.2021: состояние пациентки средней тяжести, SpO₂ на атмосферном воздухе — 94%. В паховых складках, на внутренней части обоих бедер и в области ягодиц — яркая пятнисто-папулезная сливливная сыпь с тенденцией к сливанию.

22.12.2021: состояние пациентки средней тяжести, SpO₂ на атмосферном воздухе — 95%. На коже паховых областей, лобка, верхней трети бедра, а так-

же под молочными железами — обильная пятнисто-папулезная сливливная сыпь, отмечается появление экссудативного компонента (**рис. 1, 2, 3**). Наблюдаются отечность и покраснение губ. На слизистой полости рта видимой экзантемы нет, но пациентка ощущала жжение, дискомфорт в области языка.

Таблица 1. Показатели лабораторной диагностики, выходящие за пределы референсных значений

Table 1. Laboratory diagnostic indicators outside the reference values

Показатель Indicator	20	21	22	23	24	27
Ферритин Ferritin	346		366,4		339,6	430,2
СРБ CRP	53,10		27,6	12	7,5	
ГГТП Gamma-glutamyl transpeptidase	51,6					59,1
ЛДГ LDH	643				249,2	279,4
АЛТ ALT						104
АСТ AST						66
IgG к SARS-CoV-2 IgG to SARS- CoV-2		56,31				282,53
IgM к SARS- CoV-2 IgM to SARS- CoV-2		11,28				23,05
АЧТВ APPT		38,6				
Фибриноген Fibrinogen		5,59	4,79			
Протромбиновое время PTT		12,7				
BE		2,1			2	6
sO ₂		84	84		78	
pO ₂		48	49,8			
Лактат Lactate		2,5			3,1	
Количество лейкоцитов White blood cell count			13,6	12,8		10,4
Относительное количество нейтрофилов Relative neutrophil count			90,1	80,1	76	
D-димер D-dimer			618	708		
IgE				116		

Рисунок 1. Экзантема на внутренней поверхности бедра пациентки. 13-й день болезни, 4-й день с момента появления сыпи

Figure 1. Exanthema on the inner surface of the patient's thigh. Day 13 of the disease, day 4 from the onset of the rash



23.12.2021: состояние средней тяжести, SpO₂ на атмосферном воздухе — 97%. Консультирована дерматовенерологом: патологический процесс на коже паховых, субмаммарных складок носил подостровоспалительный характер, был представлен эритематозно-сквамозными, слегка инфильтрированными по периферии крупными очагами розово-синюшного цвета, состоящими из пятнистых, папулезных и в незначительной степени везикулезных элементов, а также чешуек. Медикаментозная токсидермия. Идиопатическая экзема. Не исключалось грибковое поражение гладкой кожи. Рекомендовано было добавить флуконазол. Терапия скорректирована.

24.12.2021: состояние пациентки средней тяжести, SpO₂ на атмосферном воздухе — 97%. Сыпь, по словам женщины, с тенденцией к улучшению, зуд несколько меньше.

28.12.2021: выписана с улучшением (табл. 2).

Терапевтическое вмешательство

Амбулаторный этап:

— 12.12.2021: фавипиравир — 1 800 мг 2 раза в день; ривароксабан и левофлоксацин — в неизвестной дозировке;

— с 13.12.2021 по 17.12.2021: фавипиравир — 800 мг 2 раза в день; ривароксабан и левофлоксацин — в неизвестной дозировке;

— 18.12.2021: отмена использования фавипиравира в связи с появлением экзантемы. Начат самостоятельный прием цетиризина в неизвестной дозировке.

Стационарный этап:

— 20.12.2021: надропарин кальция — 2 850 анти-ХА МЕ (0,3 мл) 2 раза в день подкожно в течение 9

Рисунок 2. Экзантема в области лобка пациентки. 13-й день болезни, 4-й день с момента появления сыпи

Figure 2. Exanthema in the patient's pubic region. Day 13 of the disease, day 4 from the onset of the rash

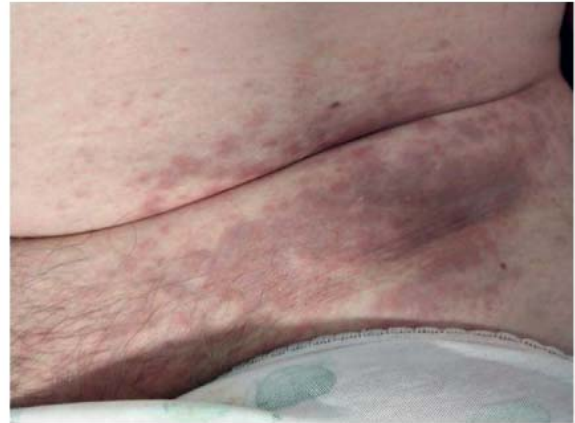


Рисунок 3. Экзантема на внутренней поверхности бедра пациентки. 14-й день болезни, 5-й день с момента появления сыпи

Figure 3. Exanthema on the inner surface of the patient's thigh. Day 14 of the disease, day 5 from the onset of the rash



дней; ремдесевир по схеме (200 мг в первый день, далее — 100 мг в день) внутривенно капельным способом в течение 9 дней; омепразол — 20 мг 2 раза в день перорально в течение 9 дней;

— 21.12.2021: левилимаб — 324 мг внутривенным способом однократно; панкреатин — 1 таблетка 3 раза в сутки перорально в течение 8 дней; преднизолон — 90 мг внутривенно однократно; хлоропирамин — 20 мг внутримышечно однократно; 500 мл 0,9% NaCl + 1 000 мг глюконата кальция (два дня);

— 22.12.2021: активированный уголь — 1 250 мг 3 раза в сутки в течение четырех дней; преднизолон — 120 мг внутривенно 1 раз в сутки в течение

Таблица 2. Сроки начала, развития и окончания заболевания у пациентки С.

Table 2. Timing of the onset, development and termination of the disease in patient С.

10.12.2021	Появление первых симптомов: повышение температуры тела до 38° С, редкий сухой кашель Onset of initial symptoms: increase in body temperature to 38 °C, rare dry cough
12.12.2021	Начало приема фавипиравира, ривароксабана, левофлоксацина Beginning of reception of favipiravir, rivaroxaban, levofloxacin
18.12.2021	Появление первых элементов сыпи. Курс фавипиравира прерван Appearance of first rash elements. Course of favipiravir interrupted
20.12.2021	КТ ОГК: КТ-1, госпитализация Thoracic computed tomography: CT-1, hospitalization
21.12.2021	Обильные высыпания. Проведена биологическая таргетная терапия. Начата гормональная, противоаллергическая терапия Abundant rash. Targeted (biological) therapy was conducted. Hormonal, anti-allergy therapy initiated
23.12.2021	Сыпь с тенденцией к регрессу Rash with tendency to regression
28.12.2021	Выписка из стационара Hospital discharge

трех дней; коррекция преднизолона — 120 мг + 250 мл 0,9% NaCl внутривенно капельным способом в течение одного дня; коррекция хлоропирамина — 20 мг 2 раза в сутки внутримышечно в течение двух дней;

— 23.12.2021: отменен глюконат кальция в связи с подозрением на усиление высыпаний, дезинтоксикационная терапия скорректирована — 500 мл 0,9% NaCl два раза в день внутривенно капельным способом в течение трех дней. По рекомендации дерматовенеролога к терапии добавлен флуконазол — 200 мг внутривенно 1 раз в день в течение 5 дней, а также фуросемид — 20 мг перорально 2 раза в день в течение четырех дней;

— 25.12.2021: хлоропирамин отменен из-за усиления экзантемы;

— 28.12.2021: выписана с этапа стационарного лечения с улучшением.

Выводы

Экзантема у пациентки в данном клиническом случае, скорее всего, имеет ятрогенный характер. Заболевание вызвано отягощенным алергоанамнезом женщины на неизвестные антибактериальные препараты. Однако именно ее появление привело к госпитализации и отмене необоснованно назначенной антибактериальной терапии.

Кожные проявления и сопутствующие COVID-19 экзантемы могут стать важными маркерами некорректного лечения, единственными симптомами малосимптомных форм заболевания или предикторами развития тяжелых вариантов течения болезни.

Литература/References

1. Руженцова Т.А., Хавкина Д.А., Чухляев П.В. и др. Особенности экзантем при COVID-19 у взрослых. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2020; 4: 93–95. [Ruzhentsova T.A., Havkina D.A., Chukhlyayev P.V. et al. Peculiarities of exanthem in COVID-19 in adults. Epidemiology and Infectious Diseases. Current Issues. 2020; 4: 93–95. (In Russ.)].
2. Galván Casas C., Català A., Carretero Hernández G. et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. British Journal of Dermatology. 2020; 183 (1): 71–77.
3. Голоусенко И.Ю., Задюнченко Е.В., Ключникова Д.Е. и др. Аллергические заболевания кожи — проблема номер один у медработников «красной» COVID-зоны. Медицинский оппонент. 2021; 1 (13): 11–16 [Golousenko I. Yu., Zadyunchenko E.V., Klyuchnikova D. E. et al. Allergic skin diseases is hot point problem of red COVID-zone workers. Meditsinskiy opponnet = Medical Opponent. 2021; 1 (13): 11–16. (In Russ.)].
4. Tang K., Wang Y., Zhang H. et al. Cutaneous manifestations of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): a brief review. Dermatol. Ther. 2020; 33 (4): e13528.

Вклад авторов. А.А. Плоскирева, А.В. Лукьянов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors contributions. A.A. Ploskireva, A.V. Lukyanov: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 08.04.2022.

Принята к публикации: 23.05.2022.

Article received: 08.04.2022.

Accepted for publication: 23.05.2022.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Плоскирева Антонина Александровна, д.м.н, заместитель директора по клинической работе ФБУН «Центральный

научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора*. Профессор кафедры Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения РФ. ORCID: 0000-0002-3612-1889.

Лукьянов Александр Вадимович, аспирант ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора*.

* Адрес: 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. Телефон: +7 (495) 974-96-46. E-mail: cri@pcr.ru.

AUTHORS INFORMATION

Ploskireva Antonina Aleksandrovna, MD, PhD, Clinical Services Deputy Director, Federal State Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of Rospotrebnadzor*. Professor of the Department of Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: 0000-0002-3612-1889.

Lukyanov Alexander Vadimovich, PhD student, Federal State Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of Rospotrebnadzor*.

* Address: 111123, Russia, Moscow, 3a Novogireevskaya St. Phone: +7 (495) 974-96-46. E-mail: cri@pcr.ru.

УДК 578.834

Клинико-лабораторные особенности бактериальных осложнений COVID-19 у госпитализированных больных

Е.А. Бурдакова^{1,2}, А.А. Гришаева^{1,2}, Н.Т. Шапиева¹, Л.К. Алимова^{1,2},
А.М. Домкина², К.М.Н., Л.С. Жидков³, Ж.Б. Понежева¹, Д.М.Н., А.В. Агейкин^{1,4}

¹ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва, Россия

² ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, г. Рязань, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», г. Пенза, Россия

UDC 578.834

РЕЗЮМЕ. COVID-19 не теряет своей актуальности в настоящее время. Одним из ключевых осложнений, вносящих вклад в увеличение летальности при новой коронавирусной инфекции (НКИ), является присоединение вторичной бактериальной инфекции (БИ). Длительная иммобилизация больных, использование аппаратов искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и обильное применение патогенетической иммуносупрессивной терапии повышают многократно риск развития бактериальной коинфекции у больных COVID-19. Назначение антибактериальных средств, особенно пациентам с неподтвержденной БИ, приводит к колоссальному росту антибиотикорезистентных штаммов условно-патогенной флоры. Несмотря на наличие известных маркеров присоединения бактериальной инфекции (повышение уровня лейкоцитов и нейтрофилов, прокальцитонина, СРБ), диагностика данных осложнений у больных НКИ затруднительна. Причина — низкая информативность рутинных методов обследования. Нами были проанализированы клинико-лабораторные особенности пациентов с COVID-19 с бактериальными осложнениями (БО), возникшими в процессе госпитализации в стационаре. Дана структура БО и возбудителей с учетом чувствительности к антибактериальным препаратам.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ, ПРОКАЛЬЦИТОНИН

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:
Бурдакова Е.А., Гришаева А.А., Шапиева Н.Т. и соавт. Клинико-лабораторные особенности бактериальных осложнений COVID-19 у госпитализированных больных. Медицинский оппонент. 2022; 3 (19): 65–69.

SUMMARY. COVID-19 infection does not lose its relevance for today. One of the key complications contributing to the increased lethality of NCI (New Coronavirus Infection) is the addition of a secondary bacterial infection. Long-term immobilization of patients, the use of lung ventilation devices and the abundant use of pathogenetic immunosuppressive therapy greatly increases the risk of developing bacterial co-infection in patients with COVID-19. The massive use of antibiotic therapy, especially in patients with unconfirmed bacterial infection, leads to a great increase in antibiotic-resistant strains of opportunistic flora. Despite the presence of known markers of the bacterial co-infection (increased levels of leukocytes and neutrophils, procalcitonin, CRP), the diagnosis of these complications in patients with NCI is difficult due to the low information content of routine examination methods. We have analyzed the clinical and laboratory features of patients with COVID-19 and bacterial complications that arose during treatment in a hospital. The structure of bacterial complications and pathogens is provided, taking into account sensitivity to antibacterial drugs.

KEYWORDS: COVID-19, BACTERIAL COMPLICATIONS, ANTIBIOTIC RESISTANCE, PROCALCITONIN

FOR CITATION: Burdakova E.A., Grishaeva A.A., Shapieva N.T. et al. Clinical and laboratory features of bacterial coinfection among hospitalized patients with COVID-19. Meditsinskiy opponant = Medical Opponent. 2022; 3 (19): 65–69.

Clinical and Laboratory Features of Bacterial Coinfection Among Hospitalized Patients with COVID-19

E.A. Burdakova^{1,2}, A.A. Grishaeva^{1,2},
N.T. Shapieva¹, L.K. Alimova^{1,2},
A.M. Domkina², L.S. Zhidkov³,
Zh.B. Ponezheva¹, A.V. Ageykin^{1,4}

¹ Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia

² State Budget Institution of Healthcare «Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”» of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

³ Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Ministry of Health of the Russian Federation, Ryazan, Russia

⁴ Penza State University, Penza, Russia

Введение

Прошло два года с тех пор, как Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила пандемию COVID-19. В настоящее время зарегистрировано более 500 млн подтвержденных случаев НКИ, а число летальных исходов неуклонно растет (более 6 млн) [1].

Актуальной проблемой ведения пациентов с вирусными инфекциями является развитие вторичных бактериальных осложнений. Известно, что SARS-CoV-2 приводит к возникновению иммуносупрессии, что служит фактором риска присоединения нозокомиальной инфекции [2]. Еще одной вероятностью развития бактериальных осложнений является применение патогенетической иммуносупрессивной терапии: глюкокортикостероидов, ингибиторов ИЛ-6 и его рецепторов [3]. Длительная иммобилизация больных и использование инвазивной вентиляции легких также создают предпосылки для возникновения внутрибольничной пневмонии [4]. Частота развития бактериальных осложнений у пациентов с COVID-19 не превышает 15% (по данным исследовательских работ) [5].

В ряде исследований получены схожие данные, что наиболее частыми бактериальными возбудителями, осложняющими течение COVID-19, были *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* [6], а у больных, находящихся на искусственной вентиляции легких, — представители рода *Acinetobacter* [7]. Описаны случаи коинфекции COVID-19 с *Pseudomonas aeruginosa* и *Haemophilus influenzae* [8].

Согласно результатам исследований, антибиотикотерапию при лечении COVID-19 в 2020 году получили 72% пациентов [9]. Исследовательская работа, проанализировавшая данные из 88 стран, показала, что в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) 70% больных принимали по крайней мере один антибиотик, хотя доля подтвержденной бактериальной коинфекции составила 54% [10]. Массивное использование антибактериальных препаратов на фоне пандемии COVID-19 приводит к значительному росту антибиотикорезистентности во всем мире. Есть данные об увеличении доли карбапенемрезистентного *Acinetobacter baumannii* у пациентов с COVID-19 [11–13], β-лактамазы расширенного спектра имели 10% штаммов *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* [14]. По информации ВОЗ, изоляты семейства *Enterobacteriaceae*, выделенные от больных COVID-19, показывали самую высокую устойчивость к ко-тримоксазолу (74%), пиперациллину (67,5%), цефтазидиму (47,5%) и цефепиму (42,5%). *Staphylococcus aureus* были чувствительны к ванкомицину (100%), но показатели устойчивости к оксациллину, эритромицину и клиндамицину фиксировались выше (90%) [15].

Вместе с тем в реальной клинической практике зачастую бывает трудно вовремя заподозрить и своевременно диагностировать развитие бактериальных осложнений, поскольку на фоне иммуносупрессивной терапии COVID-19 обычные маркеры воспаления (уровень лейкоцитов, СРБ) становятся менее информативными. Это приводит к несвоевременному назначению антимикробных средств.

За период пандемии уже предпринимались попытки оценить имеющиеся маркеры бактериальной инфекции у пациентов с COVID-19 при поступлении

в стационар для более целенаправленного эмпирического применения антибиотиков. Так, в исследовании, проведенном в Китае (г. Ухань), была показана значимость увеличения уровня прокальцитонина у больных при развитии бактериальных осложнений при COVID-19 [16]. Работы американских авторов показали, что прокальцитонин и нейтрофильный лейкоцитоз — ценные маркеры БИ [17]. Было отмечено, что рентгенологические данные при COVID-19 являются гетерогенными [18], а микробиологическое исследование редко выявляет патогенные бактерии [19–22]. И это затрудняет надежную идентификацию коинфекции.

Однако имеются данные об увеличении воспалительных серологических маркеров, включая прокальцитонин, у пациентов с НКИ без сопутствующих бактериальных инфекций. И в настоящее время встает вопрос о достоверности оценки уровня прокальцитонина как маркера БИ. Это диктует необходимость переоценки чувствительности и специфичности маркеров воспаления для диагностики БО при COVID-19.

Цель исследования — изучить клинико-лабораторные особенности бактериальных осложнений у больных COVID-19 и проанализировать структуру возбудителей с учетом резистентности к антибактериальным препаратам.

Пациенты и методы

Был проведен ретроспективный анализ 70 историй болезни пациентов, находившихся на лечении в ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка»» Департамента здравоохранения города Москвы в период с 1 сентября 2021 по 15 февраля 2022 года, в возрасте от 18 до 80 лет. У них диагностировали инфекцию COVID-19, осложненную вторичными БИ.

Клиническое обследование и наблюдение включали анализ историй болезни, сбор и изучение жалоб, анамнеза жизни и заболевания, клинических проявлений и исходов.

Всем больным проводили стандартное обследование, включающее ежедневный осмотр, клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови и коагулограмму, компьютерную томографию органов грудной клетки и пульсоксиметрию. Обще-клиническая лабораторная диагностика проводилась на базе лабораторий ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка»» Департамента здравоохранения города Москвы. Подтверждение этиологии основного заболевания проводили методом ПЦР-исследования мазков или отделяемого слизистой полости рта, носа, мокроты на наличие РНК вируса SARS-CoV-2.

Развитие вторичной бактериальной инфекции диагностировали на основании клинической симптоматики, динамики маркеров системного воспаления (уровень лейкоцитов, С-реактивный белок), диагностически значимого повышения уровня прокальцитонина (>0,5 мкг/л) и по результатам микробиологического изучения различных сред. Для микробиологической диагностики применялся бактериологический метод с исследованием на резистентность к противомикробным препаратам.

Для обработки данных были использованы стандартизированные статистические способы. Проведена оценка относительных и абсолютных показате-

лей: процентное выражение ряда данных (%), расчет среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD).

Результаты исследования и их обсуждение

В исследование включены 70 историй болезни пациентов с коинфекцией COVID-19 и бактериальными патогенами, в том числе 39 женщин (55,7%) и 31 мужчины (44,3%). Возраст больных — от 48 до 74 лет, средний возраст составил 62,6 ($\pm 8,73$) года. Все пациенты поступали в стационар на вторые — двадцатые сутки от момента появления первых симптомов инфекции. В среднем — 7,75 ($\pm 3,94$) дня. При этом 60% (42 пациента) поступили в стационар в состоянии средней тяжести, 40% (28 пациентов) — в тяжелом, а также сразу в отделение реанимации. У всех больных при госпитализации отсутствовали признаки бактериальной инфекции.

При поступлении все пациенты имели сходные клинические проявления: острое начало заболевания, лихорадку, головную боль, слабость, сухой кашель, снижение аппетита. Структура основных симптомов у больных представлена на рис. 1. При исследовании в общем анализе крови отмечалась лейкопения у 8,6%, тромбоцитопения — у 70%. В биохимическом анализе крови наблюдалось повышение СРБ, ЛДГ и ферритина. Средние значения основных показателей гемограммы показаны в табл. 1.

Структура сопутствующей патологии представлена на рис. 2. Наиболее часто встречались артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет и ожирение.

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки, при поступлении пять пациентов (7,14%) имели стадию КТ-0, 17 (24,29%) — КТ-1, 44 (62,86%) — КТ-2, 4 (5,71%) — КТ-3.

Все больные получали лечение в стационаре согласно временным методическим рекомендациям

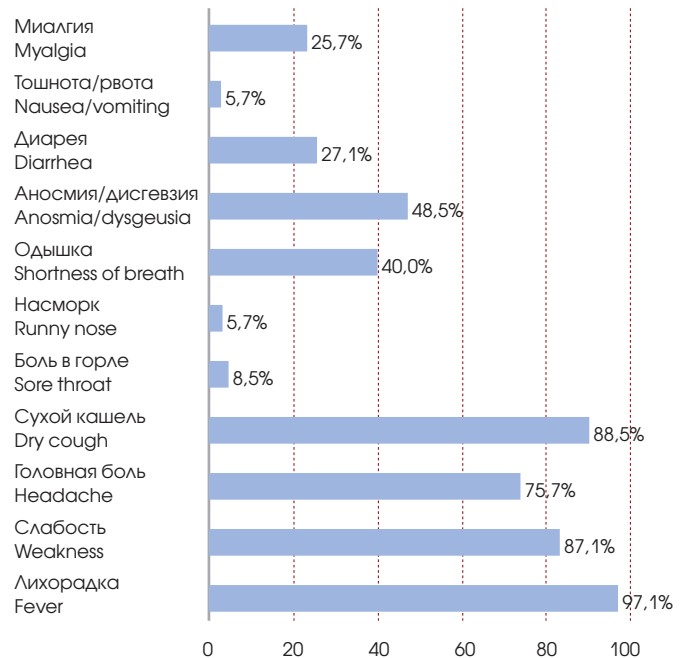
Таблица 1. Уровни наиболее значимых показателей анализов крови при поступлении

Table 1. Levels of the most significant blood test ranges on the day of admission to hospital

Показатели Indicators	Среднее значение Average value
Лейкоциты ($\times 10^9 / \text{л}$) Leukocytes ($\times 10^9 / \text{l}$)	5,73 ($\pm 3,22$)
Лимфоциты ($\times 10^9 / \text{л}$) Lymphocytes ($\times 10^9 / \text{l}$)	1,28 ($\pm 0,04$)
Тромбоциты ($\times 10^9 / \text{л}$) Platelets ($\times 10^9 / \text{l}$)	127 ($\pm 56,88$)
СРБ (мг/л) CRP (mg/l)	167 ($\pm 67,48$)
Ферритин (нг/мг) Ferritin (ng/mg)	236,9 ($\pm 45,07$)
ЛДГ (ед./л) LDH (U/l)	431,4 ($\pm 165,84$)

Рисунок 1. Основные симптомы при поступлении у пациентов с COVID-19

Figure 1. Main symptoms on the day of admission to hospital in patients with COVID-19



по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции. Проводимая противовирусная и патогенетическая терапия представлена на рис. 3.

Бактериальные осложнения выявлялись в среднем на шестой день госпитализации (6,87 ($\pm 3,45$)). Основным симптомом, позволяющим заподозрить вторичную бактериальную инфекцию, являлся рецидив

Рисунок 2. Структура сопутствующей патологии у пациентов с COVID-19

Figure 2. Structure of comorbidity in patients with COVID-19

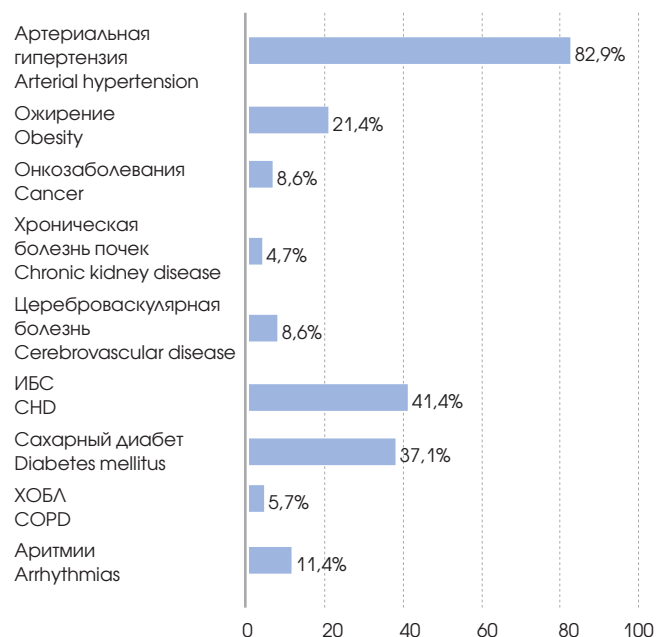


Рисунок 3. Проводимая в условиях стационара терапия COVID-19

Figure 3. Inpatient COVID-19 therapy

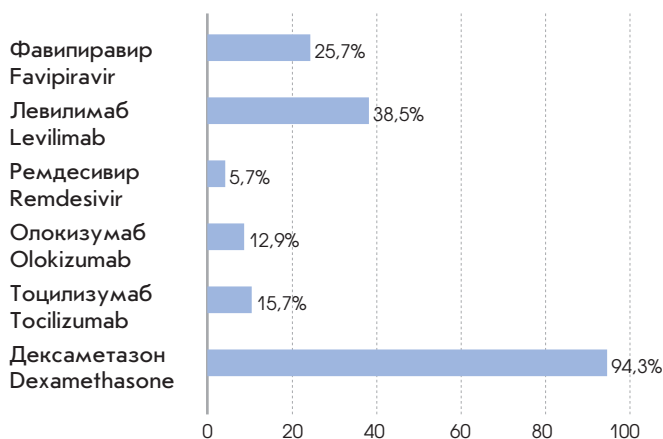
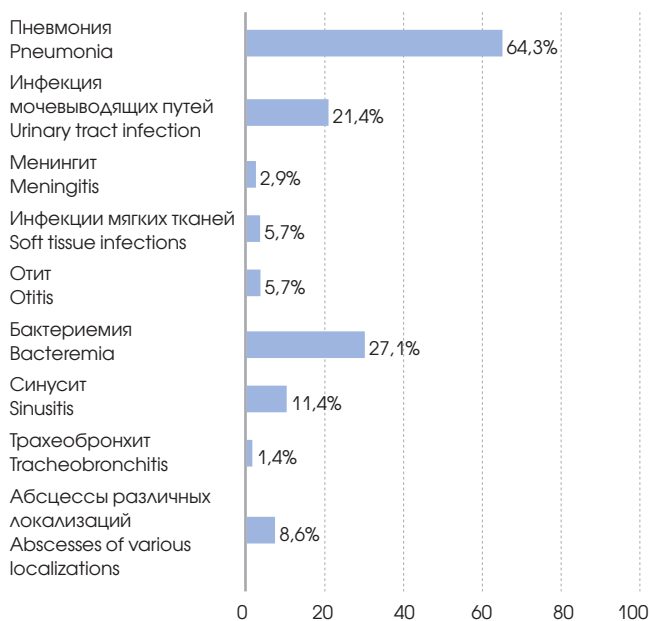


Рисунок 4. Структура бактериальных осложнений у госпитализированных больных новой коронавирусной инфекцией

Figure 4. Structure of bacterial complications in hospitalized patients with new coronavirus infection



Литература/References

1. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
2. Qin C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin. Infect. Dis. 2020; 71 (15): 762–768.
3. Калмансон Л.М., Шлык И.В., Полушин Ю.С. и др. Влияние нозокомиальной инфекции на тяжесть течения и исход заболевания у пациентов с COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2021; 18 (6): 15–21. [Kalmanson L.M., Shlyk I.V., Polushin Y.S. et al. Influence of nosocomial infection on the severity of the course and outcome in patients with COVID-19 of severe and extremely severe course. Bulletin of Anesthesiology and Critical Care Medicine. 2021; 18 (6): 15–21. (In Russ.)].
4. Lansbury L. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. J. Infect. 2020; 81(2): 266–275.

лихорадки (у 34,3% больных). Лишь у 24,3% присоединение бактериальной флоры было подтверждено получением гнойного отделяемого из различных локусов. Нарастание уровня лейкоцитов и нейтрофилов наблюдалась у 54,3% больных, СРБ — у 80%. Прокальцитониновый тест был повышен у 87,1% пациентов.

В структуре бактериальных осложнений преобладали пневмония (64,3%), бактериемия (27,1%) и инфекции мочевыводительных путей (21,4%). Среди других локализаций встречались развитие менингита, трахеобронхита, полисинусита, инфекции мягких тканей, абсцессы различных локализаций. А 22,9% пациентов имели одновременно несколько очагов инфекций. Сепсис был установлен в 25,7% случаев. Структура бактериальных осложнений представлена на рис. 4.

Всем пациентам проводилось бактериологическое исследование материала из различных локусов, однако выделить возбудителя удалось у 91,4% больных. В структуре возбудителей преобладали грам-отрицательные бактерии — *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*, реже выделялись *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus mitis* и др. Летальность среди исследуемых пациентов составила 68,6%.

Стоит отметить, что почти все изоляты *Acinetobacter baumannii* имели резистентность к защищенным пенициллинам, левофлоксацину и цiproфлоксацину, меропенему и цефепиму. А 90% были нечувствительны к имипенему и гентамицину.

Все изоляты *Klebsiella pneumoniae* оказались резистентными к ампициллину, норфлоксацину и хлорамфениколу, а также к группе респираторных фторхинолонов более чем 70% изолятов. А около 90% имели резистентность к защищенным пенициллинам, цiproфлоксацину и цефепиму.

Выводы

Развитие бактериальных осложнений вносит весомый вклад в увеличение смертности от COVID-19. Длительное пребывание в стационаре, применение иммуносупрессивной терапии, наличие сопутствующей патологии создают предпосылки для заражения пациентов внутрибольничной полирезистентной флорой [23, 24]. Диагностика вторичных бактериальных осложнений затруднительна ввиду низкой эффективности классических маркеров, что диктует необходимость поиска новых алгоритмов диагностирования и профилактики осложненного течения новой коронавирусной инфекции.

5. Mahmoudi H. Bacterial coinfections and antibiotic resistance in patients with COVID-19. GMS Hyg. Infect. Control. 2020; 15: Doc35.
6. Yan L., Zhang H.-T., Xiao Y. et al. Prediction of criticality in patients with severe Covid-19 infection using three clinical features: a machine learning-based prognostic model with clinical data in Wuhan. Medrxiv. 2020.
7. Rawson T.M., Moore L.S.P., Zhu N. et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. Clin. Infect. Dis. 2020; 71 (9): 2459–2468.
8. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020; 395: 507–513.
9. Murray A.K. The novel coronavirus COVID-19 outbreak: global implications for antimicrobial resistance. Front Microbiol. 2020; 11: 1020.
10. Getahun H., Smith L., Trivedi K. et al. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. Bull. World Health Organ. 2020; 98 (7):442–442A.
11. Rawson T.M., Moore L.S.P., Zhu N. et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. Clin. Infect. Dis. 2020; 71: 2459–68.

12. Vaughn V.M., Gandhi T., Petty L.A. et al. Empiric antibacterial therapy and community-onset bacterial co-infection in patients hospitalized with COVID-19: a multi-hospital cohort study. *Clin. Infect. Dis.* 2021; 72 (10):e533-e541.
13. Pascale R., Bussini L., Gaibani P. et al. Carbapenem-resistant bacteria in an intensive care unit during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a multicenter before-and-after cross-sectional study. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2022; 43 (4): 461–466.
14. Langford B.J., So M., Raybardhan S. et al. Bacterial coinfection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26: 1622–9.
15. Hoque M.N., Akter S., Mishu I.D. et al. Microbial co-infections in COVID-19: associated microbiota and underlying mechanisms of pathogenesis. *Microb. Pathog.* 2021; 156: 104941.
16. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 497–506.
17. Uyeki T.M., Bernstein H.N., Bradley J.S. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 68 (6): 895–902.
18. Shi H., Han X., Jiang N. et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20: 425–34.
19. Hughes S., Troise O., Donaldson H. et al. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26: 1395–9.
20. Lehmann C.J., Pho M.T., Pittrak D. et al. Community acquired coinfection in COVID-19: a retrospective observational experience. *Clin. Infect. Dis.* 2021; 72 (8):1450–1452.
21. Durán-Manuel E.M., Cruz-Cruz C., Ibáñez-Cervantes G. et al. Clonal dispersion of *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit designed to patients COVID-19. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2021; 15 (1): 58–68.
22. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395 (10229): 1054–1062.
23. Акимкин В.Г., Камзолова С.В. Эпидемиология — наука против эпидемий. *Медицинский оппонент*, 2020; 4 (12): 6–11. [Akimkin V.G., Kamzolova S.V. Epidemiology. Science against epidemics. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent*. 2020; 4 (12): 6–11. (In Russ.).]
24. Хаматханова Е.М., Чучалина Л.Ю., Титков К.В. и соавт. Опыт коммуникативной деятельности с представителями пациентов в условиях госпиталя для лечения больных COVID-19. *Медицинский оппонент*. 2020; 3 (11): 6–11. [Khamatkhanova E.M., Chuchalina L. Yu., Titkov K.V. et al. Experience of communication in a hospital with patients' entitled representatives for treatment of patients with COVID. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent*. 2020; 3 (11): 6–11. (In Russ.).]

Вклад авторов. Е.А. Бурдакова, А.А. Гришаева, Н.Т. Шапиева, Л.К. Алимова, А.М. Домкина, Л.С. Жидков, Ж.Б. Понежева, А.В. Агейкин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions. E.A. Burdakova, A.A. Grishaeva, N.T. Shapieva, L.K. Alimova, A.M. Domkina, L.S. Zhidkov, Zh.B. Ponezheva, A.V. Ageykin: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.
Статья поступила: 01.03.2022.
Принята к публикации: 05.04.2022.
Article received: 01.03.2022.
Accepted for publication: 05.04.2022.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бурдакова Елизавета Александровна, врач-инфекционист ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»» Департамента здравоохранения города Москвы*. Аспирант кафедры инфекционных болезней образовательного центра ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора.
Гришаева Антонина Алексеевна, врач-инфекционист ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»» Департамента здравоохранения города Москвы*. Младший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. ORCID: 0000-0002-1326-9274.
Шапиева Наргиз Тимуровна, лаборант-исследователь клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Адрес: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. Телефон: +7 (495) 974-96-46. E-mail: crie@pcr.ru. ORCID: 0000-0003-4524-2946.
Алимова Лилия Камильевна, врач-инфекционист ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»» Департамента здравоохранения города Москвы*. Лаборант-исследователь клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. ORCID: 0000-0002-1814-6281.
Домкина Анна Михайловна, к.м.н., заведующая эпидемиологическим отделом ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»» Департамента здравоохранения города Москвы*.
Жидков Леонид Сергеевич, студент шестого курса ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9. Телефон: +7 (4912) 97-18-01. E-mail: rzgmu@rzgmu.ru.
Понежева Жанна Бетовна, д.м.н., заведующая клиническим отделом инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Адрес: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. Телефон: +7 (495) 974-96-46. E-mail: crie@pcr.ru. ORCID: 0000-0002-6539-4878.

Агейкин Алексей Викторович, ассистент кафедры микробиологии, эпидемиологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». Адрес: 440026, г. Пенза, ул. Красная, д. 40. Телефон: +7 (8412) 54-56-65. E-mail: meib@pnzgu.ru. Младший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. ORCID: 0000-0001-5092-4744.
 * Адрес: 129301, г. Москва, ул. Касаткина, д. 7. Телефон: +7 (495) 683-80-84. E-mail: mmcc@zdrav.mos.ru.

AUTHORS INFORMATION

Burdakova Elizaveta Alexandrovna, Infectious Diseases Doctor, SBiH «Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”» of the Department of Health of the City of Moscow*. PhD student of Central Research Institute of Epidemiology Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing.
Grishaeva Antonina Alexeyevna, Infectious Diseases Doctor, SBiH «Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”» of the Department of Health of the City of Moscow*. Junior Researcher, Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. ORCID: 0000-0002-1326-9274.
Shapieva Nargiz Timurovna, Laboratory Assistant, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. Address: 111123, Moscow, 3a Novogireevskaya St. Phone: +7 (495) 974-96-46. E-mail: crie@pcr.ru. ORCID: 0000-0003-4524-2946.
Alimova Liliya Kamilyevna, Infectious Diseases Doctor, SBiH «Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”» of the Department of Health of the City of Moscow*. Laboratory Assistant, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. ORCID: 0000-0002-1814-6281.
Domkina Anna Mikhailovna, PhD, Head of the Epidemiological Department, SBiH «Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”» of the Department of Health of the City of Moscow*.
Zhidkov Leonid Sergeevich, student, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 390026, Ryazan, 9, Vysokovoltynaya St. Phone: +7 (4912) 97-18-01. E-mail: rzgmu@rzgmu.ru
Ponezheva Zhanna Betovna, MD, PhD, Leading Researcher, Clinical Department of Infectious Diseases, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. Address: 111123, Moscow, 3a Novogireevskaya St. Phone: +7 (495) 974-96-46. E-mail: crie@pcr.ru. ORCID: 0000-0002-6539-4878.
Ageikin Alexey Viktorovich, Assistant of the Department of Microbiology, Epidemiology and Infectious Diseases of the Penza State University. Address: 40 Krasnaya str., Penza, 440026. Phone: +7 (8412) 54-56-65. E-mail: meib@pnzgu.ru. Junior Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology of the Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebнадзор. ORCID: 0000-0001-5092-4744.
 * Address: 129301, Moscow, Kasatkina St., bld. 7. Telephone: +7 (495) 683-80-84. E-mail: mmcc@zdrav.mos.ru.

УДК 616-053.2:616-082:578.834.1

Сочетанное течение инфекции, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*, и COVID-19 у стационарных больных

Л.В. Феклисова¹, д.м.н., профессор, М.К. Хадисова¹, к.м.н., С.В. Николаева², д.м.н., И.С. Аллахвердиев³, О.А. Пачес³

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, г. Москва, Россия

² ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва, Россия

³ ГБУЗ «Детская городская клиническая больница святого Владимира Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Ведущие клинические проявления в виде поражения респираторного тракта характерны как для новой коронавирусной инфекции, так и для респираторного микоплазмоза. Сочетанное инфицирование может способствовать появлению новых характеристик течения инфекционного процесса, что определяет сложности как клинической, так и лабораторной диагностики. Вышеперечисленное имеет важное значение в связи с необходимостью своевременного подбора этиотропной терапии. Возникающие трудности диагностики и трактовки лабораторных результатов, встречающиеся при сочетанных инфекциях, представлены в данной статье в виде клинических примеров.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, ДЕТИ, РЕСПИРАТОРНЫЙ МИКОПЛАЗМОЗ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Феклисова Л.В., Хадисова М.К., Николаева С.В. и соавт. Сочетанное течение инфекции, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*, и COVID-19 у стационарных больных. Медицинский оппонент. 2022; 3 (19): 70–75.

UDC 616-053.2:616-082:578.834.1

Combined Course of Infection Caused by *Mycoplasma pneumoniae* and COVID-19 in Overnight Patients

L.V. Feklisova¹, M.K. Khadiso¹, S.V. Nikolaeva², I.S. Allakhverdiev³, O.A. Paches³

¹ M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

² Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rosпотребнадзор), Moscow, Russia

³ Moscow State Budgetary Healthcare Institution «St. Vladimir Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department», Moscow, Russia

SUMMARY. Leading clinical manifestations in the form of respiratory tract lesions are specific to both novel coronavirus infection and respiratory mycoplasmosis. Co-infection can contribute to the emergence of new characteristics of the course of the infectious process, which determines the difficulties of both clinical and laboratory diagnosis. The above mentioned is important due to the need for timely selection of etiotropic therapy. Emerging diagnostic difficulties and interpretation of laboratory results in co-infections are presented in this article as clinical examples.

KEYWORDS: COVID-19, CHILDREN, RESPIRATORY MYCOPLASMOSIS

FOR CITATION: Feklisova L.V., Khadiso¹ M.K., Nikolaeva S.V. et al. Combined course of infection caused by *Mycoplasma pneumoniae* and COVID-19 in overnight patients. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2022; 3 (19): 70–75.

Введение

В

условиях продолжающегося эпидемического подъема заболеваемости, вызванной COVID-19, эта вирусная инфекция стала серьезной угрозой здоровью всего населения. При COVID-19 наиболее часто происходит поражение респираторного тракта — от слабовыраженных катаральных явлений верхних дыхательных путей до поражения нижних отделов с развитием пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома [1]. Вместе с тем инфекция характеризуется полиморфной клинической картиной с повреждением различных органов и систем. Согласно предложенной А. В. Гореловым с соавторами классификации, COVID-19 можно подразделить на следующие клинические формы: острую респираторную инфекцию (поражение только верхних отделов дыхательных путей); пневмонию — без острой дыхательной недостаточности (ОДН), с ОДН; аносию/паросмию/какосмию; церебральную форму (менингит, менингоэнцефалит); гастроинтестинальную форму, в том числе гепатит; малосимптомную/бессимптомную форму; сочетанные формы [2]. При относительно легком течении COVID-19 в детской популяции [3, 4] пневмония представляет угрозу как по частоте встречаемости, так и по трудностям своевременного распознавания возможной сочетанной этиологии с другими респираторными инфекциями.

В этиологической структуре острых респираторных заболеваний на долю пневмотропных бактерий, например *Mycoplasma pneumoniae*, приходится до 10–16% всех случаев инфекций респираторного тракта. А доля микоплазменных воспалений легких составляет до 67% среди всех внебольничных пневмоний [5, 6]. Эпидемиологическими особенностями циркуляции *M. pneumoniae* является формирование вспышек инфекции, преимущественно в детских коллективах. При них частота развития пневмонии может достигать 80% [7–9]. Эпидемический подъем заболеваемости *M. pneumoniae*, по данным некоторых авторов, происходит каждые 4–8 лет [10, 11].

Респираторный микоплазмоз не имеет патномоничных клинических признаков. Протекает так же, как и другие инфекции верхних дыхательных путей, в тяжелых случаях — в виде пневмонии. Проявляется недомоганием, умеренной головной болью. Температура тела не превышает субфебрильных значений, однако в последующие дни нередко повышается и может достигать 38–39 °С, интоксикация при этом выражена неярко. Характерен сухой кашель, который может отмечаться в течение длительного времени — до нескольких недель. Он постепенно становится влажным (продуктивным), более редким и сопровождается отделением вязкой слизистой мокроты. В легких выслушиваются мелкопузырчатые влажные хрипы, незвучная крепитация. При рентгенологическом обследовании в легких выявляют двусторонние очаги неомогенной инфильтрации, но могут быть и односторонние инфильтративные тени [12]. Доказано, что, помимо развития респираторных заболеваний, микоплазмы выступают и в роли триггера аутоиммунных ревматических болезней и аллергозов (бронхиальной астмы, синдрома Стивенса — Джонсона), а при сочетанном течении с ОРВИ и герпетическими инфекциями —

геморрагических васкулитов. Доля *M. pneumoniae* среди этиологических факторов ОРИ у детей колеблется от 10 до 45% (в зависимости от возраста, особенностей обследуемого контингента, времени года и эпидемиологической ситуации).

В России, по данным государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году», распространенность внебольничных пневмоний по сравнению с 2019-м снизилась более чем в 5 раз и была равна 6,6%. При этом заболеваемость детского населения уменьшилась по сравнению с 2019 годом на 38% и составила 595,2 на 100 тыс. населения. Максимальный показатель развития внебольничных пневмоний наблюдался в возрастной группе до одного года (1 075,83 на 100 тыс.). Заметное снижение их числа связано с ограничительными мерами по предотвращению распространения коронавирусной инфекции (использованием масок, мытьем рук, отменой массовых мероприятий), в связи с чем дети не посещали детские учреждения во время пандемии [13]. Похожие данные были получены и в Японии, где распространенность пневмонии, вызванной *M. pneumoniae*, также заметно уменьшилась в течение сезона 2020-го по сравнению с периодами 2012 и 2016 годов — из-за принятых карантинных и других мер по предотвращению передачи COVID-19 [14]. Во время пандемии COVID-19 сочетанное течение *M. pneumoniae* и новой коронавирусной инфекции является предметом повышенного внимания клиницистов. Оно описано как у взрослых, так и у детей [15–18]. Так, частота сочетанной инфекции *M. pneumoniae* составила лишь 2,5% пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 [19]. С. Y. Chiu и соавторы, напротив, показали, что из 174 детей с COVID-19, госпитализированных в отделение детской больницы Ухани, сочетанная инфекция с *M. pneumoniae* была подтверждена в 32% случаев. L. Lansbury и соавторы на основании метаанализа 30 исследований с участием 3 834 пациентов всех возрастов показали, что в целом 7% госпитализированных больных COVID-19 имели сопутствующую бактериальную инфекцию (95%-ный ДИ: 3–12%, $n = 2183$, $I^2 = 92,2\%$). Самыми распространенными патогенами были *M. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Haemophilus influenzae*.

V. Gayam и соавторы описали клинико-лабораторные особенности сочетанного течения респираторного микоплазмоза и COVID-19 у 6 пациентов. В дебюте болезни у всех больных регистрировались лихорадка. Пять пациентов (83,3%) жаловались на кашель, одышку и повышенную утомляемость. Также отмечали миалгию (66,6%), желудочно-кишечные симптомы (33,3–50%) и изменение психического статуса (16,7%). У всех пациентов регистрировали изменения лабораторных показателей: лимфопению, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, интерлейкина-6, ферритина сыворотки и D-димера. На рентгенограмме грудной клетки при поступлении у всех обследуемых отмечались двусторонние инфильтраты [20]. Ряд исследований показал, что сочетанная инфекция, вызванная *M. pneumoniae* и SARS-CoV-2, протекает тяжелее соответствующих моноинфекций [21] и связана с более высокой смертностью [22].

COVID-19 и респираторный микоплазмоз у детей имеют неспецифические клинические проявления и протекают по типу острых респираторных инфекций (ОРИ) с поражением верхних и/или нижних дыхательных путей. Сочетанное инфицирование коронавирусом и *M. pneumoniae* может способствовать появлению новых характеристик течения инфекционного процесса, что определяет сложности как клинической, так и лабораторной диагностики, а также частоты ее применений при сочетанных инфекциях [23, 24]. Вышеперечисленное имеет важное значение в связи с необходимостью своевременного подбора этиотропной терапии.

Цель исследования — выявление пневмонии у больных, госпитализированных в многопрофильный детский стационар, и обязательное мониторирование всех (ПЦР-тест) на инфекцию COVID-19 в приемном отделении. В течение нескольких месяцев (март — июль 2020 года) положительные результаты на вирус SARS-2 определены у 70 пациентов.

Воспаление нижних отделов дыхательных путей установлено у 13 больных, преимущественно направленных в пульмонологическое или инфекционное отделение. По клиническим проявлениям доля госпитализированных пациентов с поражением нижних отделов респираторного тракта оказалась самой большой — 32,8% (22 ребенка из 70). В остальных случаях преобладающими синдромами были нарушения пищеварительной системы, мочевого синдром, поражение верхних отделов дыхательных путей или бессимптомное течение коронавирусной инфекции. У всех больных одновременное исследование носоглоточных мазков на маркеры гриппозной инфекции, вызванной вирусами гриппа А и В, показало отрицательный результат. Среди пациентов с поражением нижних отделов респираторного тракта (но с исключением пневмонии — при КТ очаговые и инфильтративные тени не выявлены) диагностированы, лабораторно и инструментально подтверждены бронхиальная астма, обструктивный бронхит или инфекционно-токсические проявления, при которых имелись остро возникающие затруднения в дыхании.

В числе больных с клиническим диагнозом «пневмония» (13 человек) преобладали дети раннего возраста (до трех лет) — 53,8% (7). Девять пациентов (69,2%) с таким установленным диагнозом переводились в специализированные по коронавирусной инфекции медицинские учреждения. Для диагностики пневмонии требовалось дальнейшее наблюдение с регистрацией клинических проявлений, проведением комплекса лабораторных анализов и инструментального исследования. При направлении на госпитализацию только у четырех больных имелось подозрение на это заболевание. При поступлении (5–10-й день болезни) катаральные симптомы воспаления верхних дыхательных путей (гиперемия зева, ринит) выявлены у 8 пациентов. Основанием для госпитализации служило ухудшение состояния. Фебрильная температура (38,4–40,0 °С) отмечена у 11 больных. В двух случаях заболевание протекало без повышения температуры тела. В трети случаев в начальном дебюте у четырех детей была одно- или двукратная рвота, затруднительное дыхание — у 7 человек, сухой (малопродуктивный) кашель — у 9. Комплекс клинических проявлений, сопровождающих пневмонию,

отмечен не у всех. Так, одышка была у 7 детей (респираторная — у 5, смешанная — у одного, экспираторная — у одного), хрипы (сухие, разнокалиберные, влажные, свистящие, проводные) выслушивались у 7 человек, преимущественно на фоне жесткого дыхания. Однако в трети случаев наблюдалась почасовая отрицательная динамика, обусловленная появлением цианоза губ, отеком лица, втяжением уступчивых мест, что требовало проведения экстренных мероприятий для защиты от нарастающей дыхательной недостаточности.

Окончательные решения о диагнозе «пневмония» принимались по результатам КТ-исследования грудной клетки. Выявлены множественность поражений, полисегментарный характер, воспаление по типу матового стекла с массивностью повреждения от 25 до 75% (у всех больных). Менее доказательными были результаты исследований насыщения кислородом крови (сатурация SpO₂ ниже 92% у трех больных), повышенный белок острой фазы (СРБ) — в половине обследований (у 5 из 10) — от 6,9 до 60. Прокальцитонин (ПКТ) в четырех выполненных исследованиях — отрицательный. Результаты общего анализа периферической крови (ОАК) свидетельствовали о вирусной природе болезни. Лейкоциты (от 3,8 до 10) отсутствовали во всех случаях, небольшая нейтрофилия (от 60 до 74) определен у четырех детей, в остальных случаях преобладал лимфоцитоз.

Как отмечено выше, у всех 13 больных с диагнозом «пневмония» при поступлении обнаружен в носоглоточном мазке вирус SARS-CoV-2. Однако не всегда в полном объеме клинические проявления этой болезни могут быть стимулированы и другими возбудителями, например хламидиями или микоплазмами. В нашем исследовании у двух пациентов выявлены одновременно с вирусом SARS-CoV-2 и *M. pneumoniae*. Возникающие трудности диагностики и трактовки лабораторных результатов, встречающиеся при сочетанных инфекциях, представлены в клинических примерах.

Первый клинический пример

Мальчик в возрасте 6 лет находился в инфекционном отделении многопрофильного стационара с 2 по 12 июня 2020 года (10 койко-дней). При поступлении были жалобы на лихорадку, кашель. Направляющий диагноз из приемного отделения: «левосторонняя пневмония. ДН-1 ст.». Из анамнеза жизни известно, что наследственность по линии отца и матери неотягощена. Аллергические проявления, хронические заболевания, оперативные вмешательства не отмечены. Не привит. Перенес ОРВИ, ветряную оспу. В последние две недели из региона не выезжал, контактов с инфекционными больными не имел. Настоящее заболевание началось постепенно. 15 мая появился дискомфорт при мочеиспускании, а также повышение температуры до 38 °С, снизился аппетит, ребенок стал вяловатым. Катаральные симптомы не выражены. Исследование мочи не проводилось. 27 мая отмечен подъем температуры до 39,5 °С, затем появился кашель. 1 июня при КТ-исследовании грудной клетки диагностирована левосторонняя пневмония

язычковых сегментов. Назначен *per os* азитромицин. 2 июня по СМП госпитализирован. При поступлении — состояние средней тяжести. Кожные покровы бледные, без сыпи. Вялый. Нормостеник. Кашель продуктивный, одышки в покое нет. Слизистая полости рта диффузно гиперемирована. Миндалины не увеличены. Дыхание нормальное. ЧДД — 21/мин. В легких прослушивается жесткое дыхание, сзади с обеих сторон влажные хрипы. АД — 80/40 мм рт. ст. ЧСС — 100 ударов в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Стул полуоформленный, без примесей. Область почек не изменена, поколачивание безболезненное. Диурез не нарушен, мочеиспускание сопровождается беспокойством.

ОАК (3 июня): гемоглобин — 133 г/л, лейкоциты — 6,7 x 10⁹ ед/л, тромбоциты — 331, нейтрофилы — 36,1%, лимфоциты — 41,3%, моноциты — 12,2%, эозинофилы — 8,9%. Выполнение анализов расширенной биохимии крови не выявило отклонений от референсных значений. СРБ — 3,58 мг/л, ферритин — 39,1 мкг/л. Показатели клинического анализа мочи соответствовали нормативам, так же как и следующее исследование (от 8 июня). ЭКГ (3 июня): эктопический — средний правопредсердный ритм, 68–85 ударов в минуту. Горизонтальное направление ЭОС. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

Продолжен пероральный прием азитромицина — 300 мг в сутки, добавлены внутривенно ампициллин + сульбактам (3 раза в сутки) и амброксол, умифеновир (положительный результат ПЦР-теста на COVID-19).

КТ-легких (11 июня). КТ-картина неравномерной пневматизации легочной ткани с обеих сторон. В ОАК (от 11 июня) при нормальных показателях сохраняется меньшая вирусная направленность: гемоглобин — 144 г/л, количество лейкоцитов — 10,7 x 10⁹ /л, тромбоцитов — 534 x 10⁹ /л, нейтрофилов — 43,0%, лимфоцитов — 45,0%, моноцитов — 6,5%, эозинофилов — 3%, СОЭ — 3 мм/час.

В динамике наблюдения состояние к выписке удовлетворительное, не лихорадит. Активен, одышки, кашля нет. Дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются. Стационарное лечение завершено 12 июня, ребенок выписывается под наблюдение участкового педиатра с рекомендацией двухнедельной изоляции и приема пробиотиков.

Учитывая положительные результаты на COVID-19 (положительный ПЦР-тест из зева и носа от 5 июня, отрицательные — от 8 и 11 июня, ИФА крови IgM — 3,06, IgG — отрицательно) и положительный результат к *M. pneumoniae* (ИФА IgM — 3,2 от 5 июня), выставлен диагноз сочетанной микоплазменной и короновиральной инфекций.

Второй клинический пример

Больная М., один год семь месяцев, находилась в стационаре с 2 по 10 июня (8 койко-дней). Поступила в инфекционное отделение с диагнозом «острая кишечная инфекция неустановленной этиологии». Эпикриз с токсикозом первой степени. Жалобы при поступлении: лихорадка, жидкий стул, периодические выраженные беспокойства. Из анамнеза

болезни известно, что заболевание началось 29 мая с повышения температуры до 38,5 °С, после приема парацетомола — кратковременное снижение до субфебрильных цифр. В тот же день отмечался жидкий стул 4 раза. В последующие дни продолжала лихорадить. Сохранялся жидкий стул, стало нарастать выраженное беспокойство, что послужило основанием для самообращения в стационар. Из анамнеза жизни известно: наследственные, хронические заболевания отсутствуют. Привита по календарю частично (нет прививки против кори). С 1 июня при ожоге третьей степени левой руки и левой половины груди лечилась в стационарах. Контакты с инфекционными больными отрицали.

При поступлении: температура 37,8 °С, состояние средней тяжести. Вяловатая, капризная. Слева на коже плеча и боковой поверхности грудной клетки — ожоговая поверхность в стадии заживления. Гиперемия небных дужек. Миндалины увеличены до первой степени. Ритм дыхания нормальный, ЧДД — 26 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипы не прослушиваются. Ритм сердца не нарушен, ЧСС — 120 ударов в минуту. На языке белый налет у коня. Живот немного вздут, пальпация безболезненная. Стул жидкий, кашицей, зеленого цвета. Диурез не нарушен.

ОАК: гемоглобин — 121 г/л, количество лейкоцитов — 9,85 x 10⁹ /л, нейтрофилов — 41,6%, лимфоцитов — 35,4%, моноцитов — 22,2%, эозинофилов — 0,3%, тромбоцитов — 232 x 10⁹ /л, СОЭ — 14 мм/час. Метаболиты и электролиты крови в пределах референсных значений. Прокальцитонин — менее 0,5 мг/мл. СРБ — 60,7 мг/л. Копрограмма — лейкоциты в слизи, скоплениями. Анализ мочи — без отклонений.



Лечение и профилактика широкого спектра вирусно-бактериальных заболеваний (ОРВИ и грипп, в том числе осложненные бактериальными инфекциями, герпесвирусные и уrogenитальные инфекции)



Разрешен детям с первых дней жизни и будущим мамам*



Противовирусный препарат №1 для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ у детей с первых дней жизни и беременных женщин*



Входит в клинические рекомендации и федеральные стандарты РФ по оказанию медицинской помощи при инфекционно-воспалительных заболеваниях у детей*



Производится в соответствии с международными стандартами GMP*



P N00201701 P N0014202 P N0014201

* Детям: ВИФЕРОН® Суспензия/Гель — с рождения; ВИФЕРОН® Мазь — с 1 года. Беременные: ВИФЕРОН® Суспензия/Гель — с 14 недели гестации, ВИФЕРОН® Мазь — без ограничений.

* minzdrav.gov.ru; sz.minzdrav.gov.ru; raspt.ru; nidd.ru. Премия SmartPharma Awards 2021. Золотые Медалисты России GMP-2017-2008/1/00 от 16.01.2020.

Для медицинских работников и фармацевтов

9 июня (перед выпиской) отмечена положительная динамика вирусной направленности: лейкоциты — $8,7 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы — 17,3%, лимфоциты — 70,5%, моноциты — 6,3%, эозинофилы — 3,9%, СОЭ — 10 мм/час, СРБ — 11,2 мг/л.

Инструментальное исследование: 2 июня — ЭХО-признаки реактивных изменений паренхимы поджелудочной железы и стенок желчного пузыря, гепатомегалия, в брюшной полости — минимальное количество свободного выпота; ЭХО-признаки диспепсических нарушений.

Спиральная компьютерная томография легких (3 июня): КТ-картина соответствует полисегментарному вирусному поражению правого легкого, степени повреждения — 25% (КТ-1). В динамике (10 июня) — разрешение полисегментарной вирусной пневмонии справа. Мазки ПЦР из носа и ротоглотки на COVID-19 от 2 июня — положительные, от 6 и 9 июня — отрицательные. Антитела (ИФА) к COVID-19 (от 3 июня) IgM, IgG — отрицательные. Антитела (ИФА) к *M. pneumoniae* IgM — 1,5 (положительно больше 1,1), IgG — отрицательно. Антитела к *Chlamydia pneumoniae* IgM и IgG — отрицательно.

Лечение: получала антибактериальную (внутривенно ампициллин + сульбактам, *per os* нифуроксазид), инфузионную (глюкозо-солевые растворы) терапию. В качестве противовирусной терапии пациентке назначен виферон (препарат рекомбинантного интерферона альфа-2b в комплексе с антиоксидантами, витаминами Е и С) — суппозитории ректальные 1 000 000 МЕ два раза в сутки каждые 12 часов. Выписана с диагнозом «правосторонняя полисегментарная пневмония, среднетяжелая; коронавирусная инфекция COVID-19». Состояние при выписке удовлетворительное, стационарное лечение завершено. Выписана под наблюдение участкового педиатра. Полученные результаты подтверждают безопасность и эффективность применения виферона в комбинации с препаратами других групп (в данном случае — с антибиотиками). Виферон — противови-

русное, иммуномодулирующее средство, хорошо зарекомендовавшее себя в комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний у детей.

Выводы

В представленных клинических примерах продемонстрировано течение сочетанной вирусно-бактериальной инфекции — коронавирусной инфекции и респираторного микоплазмоза. На основании клинической картины с самого начала болезни невозможно было заподозрить инфекционный процесс, спровоцированный двумя возбудителями одновременно, поскольку и для COVID-19, и инфекции, вызванной *M. pneumoniae*, в равной степени свойственны такие клинические проявления, как лихорадка, симптомы интоксикации, кашель, а также развитие внебольничной пневмонии. На основании лабораторных обследований не отмечены однозначные признаки, характерные для участия обоих возбудителей в этиологии острого состояния. Лишь проведенные исследования для верификации этиологического патогена и у пациента с пневмонией (первый клинический пример), и у ребенка с клиникой острой кишечной инфекции (второй клинический пример) позволяли выставить диагноз сочетанной инфекции и обосновать назначение комплексной этиотропной терапии: антибактериальной и противовирусной. Подобная терапевтическая тактика способствовала выздоровлению детей с последующей выпиской из стационара под наблюдение участкового педиатра.

Таким образом, резюмируя вышесказанное, важно отметить, что лечение ребенка с сочетанными инфекциями требует индивидуального подхода и должно осуществляться с учетом клинической картины и тяжести течения болезни. Схожесть клинических проявлений острых инфекций респираторного тракта, независимо от вызвавшего болезнью возбудителя, подчеркивает необходимость включения в план обследования этиологической расшифровки.

Литература/References

1. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 15 (22.02.2022). [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary methodological recommendations. Version 15 (22.02.2022). (In Russ.)].
2. Горелов А.В., Плоськирева А.А., Понезева Ж.Б. и др. COVID-19 — многоликий Янус. К вопросу о классификации новой коронавирусной инфекции. *Инфекционные болезни*. 2021; 4 (19): 103–111. [Gorelov A.V., Ploskireva A.A., Ponezheva J.B. et al. COVID-19 — the multifaced Janus. On the classification of a new coronavirus infection. *Infectious Diseases*. 2021; 4 (19): 103–111. (In Russ.)].
3. Горелов А.В., Николаева С.В., Акимкин В.Г. Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей в Российской Федерации. *Инфекционные болезни*. 2020; 3 (18): 15–20. [Gorelov A.V., Nikolaeva S.V., Akimkin V.G. Coronavirus infection COVID-19 in children in the Russian Federation. *Infectious Diseases*. 2020; 3 (18): 15–20. (In Russ.)].
4. Николаева С.В., Горелов А.В., Понезева Ж.Б. и др. COVID-19 у детей в Российской Федерации — итоги года. *Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сборник трудов XIII ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского*, Москва, 24–26 мая 2021 года. М.: Медицинское маркетинговое агентство, 2021. 122 с. [Nikolaeva S.V.,
5. Gorelov A.V., Ponezheva J.B. et al. COVID-19 in children in the Russian Federation — results of the year. *Infectious Diseases in the Modern World: Evolution, Current and Future Threats: Proceedings of the XIII Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases named after Academician V.I. Pokrovsky*, Moscow, May 24–26, 2021. Moscow: Medical Marketing Agency, 2021. 122 p. (In Russ.)].
6. Kutty P.K., Jain S., Taylor T.H. et al. *Mycoplasma pneumoniae* among children hospitalized with community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 68 (1): 5–12.
7. Zhou Y., Wang J., Chen W. et al. Impact of viral coinfection and macrolide-resistant mycoplasma infection in children with refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *BMC Infect. Dis.* 2020; 20 (1): 633.
8. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. 268 с. [On the State of Sanitary and Epidemiological Welfare of the Population in the Russian Federation in 2017: State Report. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2018. 268 p. (In Russ.)].
9. Разуваев О.А., Кокорева С.П., Трушкина А.В.. Особенности микоплазменной инфекции при вспышечной и спорадической заболеваемости у детей. *Лечение и профилактика*. 2015; 4 (16): 5–9. [Razuvaev O.A., Kokoreva S.P., Trushkina A.V. Features of mycoplasma infection in outbreak and sporadic morbidity in children. *Treatment and prevention*. 2015; 4 (16): 5–9. (In Russ.)].

9. Хадисова М.К., Феклисова Л.В., Мескина Е.Р. *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Pneumocystis jirovecii* и герпес-вирусные инфекции у детей с повторными респираторными заболеваниями. Альманах клинической медицины. 2017; 1 (45): 8–13. [Khadisova M.K., Feklisova L.V., Meskina E.R. *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Pneumocystis jirovecii* and herpes virus infections in children with recurrent respiratory diseases. Almanac of Clinical Medicine. 2017; 1 (45): 8–13. (In Russ.)].
10. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J. Infect.* 2020; 81 (2): 266–275.
11. Oliva A., Siccardi G., Migliorini A. et al. Co-infection of SARS-CoV-2 with *Chlamydia* or *Mycoplasma pneumoniae*: a case series and review of the literature. *Infection.* 2020; 48 (6): 871–877.
12. Gayam V., Konala V.M., Naramala S. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes of patients coinfecting with COVID-19 and *Mycoplasma pneumoniae* in the USA. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (10): 2181–2187.
13. Zha L., Shen J., Tefsen B. et al. Clinical features and outcomes of adult COVID-19 patients co-infected with *Mycoplasma pneumoniae*. *J. Infect.* 2020; 81 (3): e12–e15.
14. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. 256 с. [On the State of Sanitary and Epidemiological Welfare of the Population in the Russian Federation in 2020: State Report. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2021. 256 p. (In Russ.)].
15. Cai X., Jiang H., Zhang S. et al. Clinical manifestations and pathogen characteristics in children admitted for suspected COVID-19. *Front. Med.* 2020; 14 (6): 776–785.
16. Chiu C.Y., Chen C.J., Wong K.S. et al. Impact of bacterial and viral coinfection on mycoplasmal pneumonia in childhood community-acquired pneumonia. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2015; 48 (1): 51–6.
17. Plebani A., Meini A., Cattalini M. et al. *Mycoplasma pneumoniae* infection may complicate the clinical course of SARS-CoV-2 associated Kawasaki-like disease in children. *Clin. Immunol.* 2020; 221: 108613.
18. Guo Y., Xia W., Peng X., Shao J. Features discriminating COVID-19 from community-acquired pneumonia in pediatric patients. *Front. Pediatr.* 2020; 8: 602083.
19. Fujita J. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia and respiratory syncytial virus infection in Japan during the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic. *Respir. Investig.* 2021; 59 (1): 5–7.
20. Jiang Z., Li S., Zhu C. et al. *Mycoplasma pneumoniae* infections: pathogenesis and vaccine development. *pathogens.* 2021; 10 (2): 119.
21. De Francesco M.A., Poiesi C., Gargiulo F. et al. Co-infection of *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* with SARS-CoV-2 is associated with more severe features. *J. Infect.* 2021; 19: S0163-4453(21)00031-1.
22. Amin D., McKitish K., Shah P.S. Association of mortality and recent *Mycoplasma pneumoniae* infection in COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2021; 93 (2): 1180–1183.
23. Файзуллина Р.М., Шангареева З.А., Санникова А.В. и др. Клинико-морфологические особенности пневмонии у детей старшего возраста. Медицинский оппонент. 2021; 1 (13): 25–29. [Fayzullina R.M., Shangareeva Z.A., Sannikova A.V. et al. Clinical and morphological features of pneumonia in older children. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2021; 1 (13): 25–29. (In Russ.)].
24. Донников А.Е., Шубина Е.С. Опыт организации ПЦР-скрининга на новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Медицинский оппонент. 2020; 2 (10): 13–18. [Donnikov A.E., Shubina E.S. Experience in organizing PCR screening for the new coronavirus infection COVID-19. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2020; 2 (10): 13–18. (In Russ.)].

Вклад авторов. Л.В. Феклисова, М.К. Хадисова, С.В. Николаева, И.С. Аллаhverдиев, О.А. Пачес: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions. L.V. Feklisova, M.K. Khadisova, S.V. Nikolaeva, I.S. Allakhverdiev, O.A. Pachec: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.
Статья поступила: 05.04.2022.
Принята к публикации: 17.05.2022.
Article received: 05.04.2022.
Accepted for publication: 17.05.2022.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Феклисова Людмила Владимировна, профессор, д.м.н., профессор курса детских инфекционных болезней при кафедре педиатрии Московского областного научно-исследовательского клинического института имени М.Ф. Владимирского. Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1. Телефон: +7 (499) 674-07-09. E-mail: moniki@monikiweb.ru.
Хадисова Марима Касумовна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения детских инфекций Московского областного научно-исследовательского клинического института имени М.Ф. Владимирского. Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1. Телефон: +7 (499) 674-07-09. E-mail: moniki@monikiweb.ru.
Николаева Светлана Викторовна, д.м.н., старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора. Адрес: 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. Телефон: +7 (495) 974-96-46. E-mail: crie@pcr.ru.

Аллаhverдиев Исраил Садрадин Оглы, врач — детский хирург Детской городской клинической больницы святого Владимира Департамента здравоохранения города Москвы. Адрес: 107014, г. Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3, корп. 1. Телефон: +7 (499) 748-04-83. E-mail: dgkbsv@zdrav.mos.ru.

Пачес Олег Александрович, врач — детский хирург Детской городской клинической больницы святого Владимира Департамента здравоохранения города Москвы. Адрес: 107014, г. Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3, корп. 1. Телефон: +7 (499) 748-04-83. E-mail: dgkbsv@zdrav.mos.ru.

AUTHORS INFORMATION

Feklisova Lyudmila Vladimirovna, Professor, MD, PhD, Professor of Pediatric Infectious Diseases, Department of Pediatrics, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute. Address: 129110, Moscow, Shchepkina St., 61/2, Bld. 1. Phone: +7 (499) 674-07-09. E-mail: moniki@monikiweb.ru.
Khadisova Marima Kasumovna, PhD, Senior Research Associate, Department of Pediatric Infections, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute. Address: 129110, Moscow, Shchepkina St., 61/2, Bld. 1. Phone: +7 (499) 674-07-09. E-mail: moniki@monikiweb.ru.
Nikolaeva Svetlana Viktorovna, MD, PhD, Senior Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology of the Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rosпотребнадзор). Address: 111123, Moscow, 3a Novogireevskaya St. Phone: +7 (495) 974-96-46. E-mail: crie@pcr.ru.
Allakhverdiev Israil Sadraddin Ogly, Pediatric Surgeon at St. Vladimir Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department. Address: 107014, Moscow, Rubtsovsko-Dvortsovaya St. 1/3, Bld. 1. Phone: +7 (499) 748-04-83. E-mail: dgkbsv@zdrav.mos.ru.
Pachec Oleg Alexandrovich, Pediatric Surgeon at St. Vladimir Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department. Address: 107014, Moscow, Rubtsovsko-Dvortsovaya St. 1/3, Bld. 1. Phone: +7 (499) 748-04-83. E-mail: dgkbsv@zdrav.mos.ru.

УДК 578.834:616-06

Постковидный синдром. Случай из практики

Х.Г. Омарова¹, к.м.н., **В.В. Макашова**¹, д.м.н., профессор,
Ж.Б. Понежева¹, д.м.н., **А.А. Плоскирева**^{1, 2}, д.м.н., профессор

¹ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Острая фаза COVID-19 представляет собой опасную угрозу, но новая коронавирусная инфекция (НКИ) также может вызывать симптомы, которые остаются длительное время после того, как острая стадия болезни разрешилась. Тяжелобольные пациенты часто сохраняют функциональные ограничения в течение продолжительного периода после выписки из больницы, а иногда — даже на протяжении многих лет. В данной работе представлен случай женщины, перенесшей COVID-19 с последующим формированием длительного постковидного синдрома (ПКС), выражающегося экссудативным перикардитом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ, ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ, МИОКАРДИТ, ПЕРИКАРДИТ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Омарова Х.Г., Макашова В.В., Понежева Ж.Б., Плоскирева А.А. Постковидный синдром. Случай из практики. Медицинский оппонент. 2022; 3 (19): 76–80.

UDC 578.834:616-06

Postcocial Syndrome. Case Report

Kh.G. Omarova¹, **V.V. Makashova**¹,
Zh.B. Ponezheva¹, **A.A. Ploskireva**^{1, 2}

¹ Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rosпотребнадзор), Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY. The acute phase of COVID-19 poses a grave threat, but also the new coronavirus infection (NCI) can cause symptoms that remain long after the acute phase of the disease has passed. In severely ill patients, functional limitations often remain for a long period after discharge from the hospital, and sometimes even for many years. This paper presents a case of a patient who underwent COVID-19 with the subsequent formation of a long-lasting post-COVID-19 syndrome manifested by pericardial effusion.

KEYWORDS: COVID-19, NEW CORONAVIRUS INFECTION, POSTVOID SYNDROME, MYOCARDITIS, PERICARDITIS

FOR CITATION: Omarova Kh.G., Makashova V.V., Ponezheva Zh.B., Ploskireva A.A. Postcocial syndrome. Case report. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2022; 3 (19): 76–80.

Введение

На сегодняшний день пандемия COVID-19 унесла более 6 млн жизней, а всего заболело 505 971 607 человек [1]. Пока невозможно понять полное воздействие этого заболевания на здоровье во всем мире, но, безусловно, оно оказало и еще будет оказывать свое действие. Хотя острая фаза COVID-19 представляет собой опасную угрозу, но новая коронавирусная инфекция также может вызывать симптомы, которые остаются в течение длительного времени после того, как острая стадия

болезни разрешилась [2–11]. Если ковид сохраняется более четырех недель, он называется длительным. Были предложены различия между 4–12 неделями и более после постановки диагноза [12]. Для диагностирования постковидного синдрома должно пройти по крайней мере 6 месяцев [13].

COVID-19 может быть основным фактором продолжающейся болезни еще долго после того, как пандемия разрешится. Однако среднесрочные и долгосрочные исходы НКИ остаются неопределенными, а постоянные симптомы COVID-19 плохо изучены в отношении факторов риска, прогноза и этиологии.

Выживание после перенесенной новой коронавирусной инфекции может означать только преодоление первой стадии долгого и сложного пути. Вполне реальными являются физические, когнитивные и психологические последствия. Нет ничего нового в том, что тяжелобольные пациенты часто сохраняют функциональные ограничения в течение длительного периода после выписки из больницы, а во многих случаях — даже на протяжении долгих лет.

Распространенность миокардита и перикардита, индуцированных новой коронавирусной инфекцией, варьирует и является причиной до 7% смертей [14].

Ch. Chen и соавторы [15] считают, что основная причина фульминантного миокардита — это синдром высвобождения цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИФН- γ и др.), что приводит к массивной активации Т-хелперного ответа. Другой механизм, предложенный Y.-Y. Zheng и соавторами [16], связан с АПФ-2, который широко экспрессируется не только в легких, но и в сердечно-сосудистой системе. M. Grimaud и соавторы [17] сообщили об остром миокардите с признаками сердечно-сосудистой недостаточности у 20 детей с COVID-19, подтвержденными положительным тестом ПЦР или наличием антител. У всех юных пациентов были также симптомы поражения ЖКТ.

В данной работе будет представлен случай перикардита.

Пациенты и методы

Пациентка К., 47 лет. Анамнез: заболела остро 17 апреля 2020 года, когда температура повысилась до 37,8 °С, держалась два дня в пределах 37,4–37,5 °С. Наблюдались першение в горле, слабость. Лечилась самостоятельно, амбулаторно. Принимала циклоферон. Через 5 дней вышла на работу. На 2-й день возникли боли в поясничной области, которые усилились. На 7-й день появились одышка, резкая слабость. Госпитализирована в ИКБ № 2.

Поступила 24 апреля 2020 года с жалобами на чувство удушья, тяжесть в грудной клетке, слабость, головные боли, послабление стула до 3–4 раз в сутки без патологических примесей, субфебрильную температуру, боли в спине и икроножных мышцах.

Эпиданамнез: работает врачом. Постоянный контакт с больными COVID-19.

Перенесенные заболевания: хронический гастрит, ОРВИ.

Аллергологический анамнез: не отягощен.

При поступлении: состояние средней тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, чистые. ЧД — 18 в минуту. В легких дыхание жесткое, единичные влажные хрипы в нижних отделах. Сатурация на атмосферном воздухе — 94%. Тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс — 100 уд/мин. Артериальное давление — 110/70 мм. рт. ст. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Физиологические отправления в норме. Показатели крови и данные рентгенографии легких и КТ органов грудной клетки представлены в **табл. 1**.

Постепенно состояние улучшилось, пациентка была выписана 3 мая 2020 года (койко-день —

9) по собственному желанию с диагнозом «новая коронавирусная инфекция средней степени тяжести». Осложнение: двусторонняя полисегментарная очаговая пневмония (КТ-2). После выписки оставались выраженная астения, слабость, головокружения.

С 14 мая 2020 года появились боли за грудиной, длящиеся до 8 часов, усиливающиеся при ходьбе, уменьшались в горизонтальном положении. Амбулаторно проведены исследования: ЭКГ, эхокардиография, анализ крови на тропонин, КФК-МВ и др. — в пределах нормы. Однако болевой синдром сохранялся, беспокоили одышка и тахикардия. Повторно КТ легких — пневмония в стадии разрешения (КТ-1).

Для исключения острого коронарного синдрома госпитализирована в Городскую клиническую больницу имени Е.О. Мухина, где находилась с 9 по 11 июня 2020 года (2-я госпитализация). 10 июня проведена повторная эхокардиография — фибринозный перикардит. Диагноз при поступлении: ИБС. Нестабильная стенокардия. Перенесенная коронавирусная инфекция. Двусторонняя пневмония. Выписалась по собственной просьбе. Диагноз при выписке: острый перикардит (неуточненный).

По рекомендации кардиолога стала принимать ибупрофен (400 мг 3 раза в день в течение 10 суток). Постепенно боли за грудиной уменьшились, но не прошли. Появились тревога, плохой сон (кошмары). Присоединились панические атаки: сердцебиение, сопровождающееся страхами, потливостью. Постепенно самочувствие несколько улучшилось, пациентка была в отпуске. 25 июня — попытка активизации: вышла на работу.

Однако с августа 2020 года (через 3 месяца после перенесенной НКИ) состояние ухудшилось: вновь усилилась одышка, появились ощущение нехватки воздуха и боли за грудиной. 3 августа — КТ органов грудной клетки. Заключение: единичные мелкие фиброзные некальцинированные очажки в обоих легких. Незначительный выпот в полости перикарда. 27 августа — боли за грудиной, ЧСС — до 110 уд/мин. Предобморочное состояние, кончики пальцев кистей обеих рук — белого цвета. Вызов СМП.

В этот же день проведена эхокардиография. Заключение: пролабирование митрального клапана с регургитацией 1–1,5+, регургитация трикуспидального клапана — до 1+. Перикардальный выпот: сепарация за правыми — 10 мм, за левыми — 5 мм. 27 августа — консультация в Центре им. А.Н. Бакулева. Диагноз: подострый перикардит. Перенесенная коронавирусная инфекция. Назначена гормональная терапия: метипред по схеме и верошпирон. Самочувствие улучшилось, боли уменьшились. Но после отмены ГКС опять появились сердцебиение и одышка, боли за грудиной.

23 сентября 2020 года — скintiграфия легких. Заключение: данных об остром очаговом нарушении перфузии легких (ТЭЛА) не получено.

25 сентября — консультация главного внештатного специалиста-ревматолога Департамента здравоохранения г. Москвы А.И. Загребневой. Заключение: данных о ревматологическом заболевании нет. Поствирусный перикардит и аутоиммунный тиреоидит. Рекомендованы прием гидроксихлорохина (плаквенил) до трех месяцев, консультация психо-

Таблица 1. Клинико-лабораторные данные больной К. при первой госпитализации
Table 1. Clinical and laboratory data of patient K. at the first admission to the hospital

Клинические показатели Clinical indicators		Азитромицин (500 мг 1 раз в день) + плаквенил (200 мг 2 раза в день) + левофлоксацин (500 мг 2 раза в день, в/в капельно) Azithromycin (500 mg once a day) + Plaquenil (200 mg twice a day) + Levofloxacin (500 mg twice a day, IV drip)		Дорипенем (по 0,5 3 раза в день, в/в капельно), пробиотики Doripenem (0,5 3 times a day, IV drip), probiotics		Рентгенография органов грудной клетки Chest X-ray	Компьютерная томография органов грудной клетки Computed tomography of chest organs
		24.04.2020	28.04.20	02.05.20	23.04.2020		
Тяжесть состояния Severity of condition		Средней тяжести Moderately severe				Двусторонняя полисегментарная пневмония среднетяжелого течения, соответствует КТ-2 Bilateral multisegmental pneumonia of moderate severity, corresponds to CT-2	Двусторонняя полисегментарная очаговая пневмония, степень поражения — среднетяжелая (КТ-2). Положительная динамика — уменьшение объема интенсивности инфильтративных изменений Bilateral multisegmental focal pneumonia, degree of involvement — moderate (CT-2). Positive dynamics — reduction of the volume and intensity of pulmonary infiltration
Слабость Weakness		+++		++	++		
Температура Temperature		37,4		37,0	36,5		
Удушье Choking		+++		+	+		
Головная боль Headache		+++		++	+		
Диарея Diarrhea		3–4 раза 3–4 times		1 раз 1 time	Норма Norm		
Показатели крови Blood values		Норма Norm					
Лейкоциты Leukocytes	4,0–9,0 x 10 ⁹ /л 4,0–9,0 x 10 ⁹ /l	2,3	4,1	4,5			
Сегментоядерные нейтрофилы Segmentonuclear neutrophils	47,0–72,0 (%)	46	50,1	52			
Лимфоциты Lymphocytes	19–45 (%)	52	48	47			
Эритроциты Erythrocytes	3,92–5,13	4,6	4,54	4,5			
Тромбоциты, 10 ⁹ /л Platelets, 10 ⁹ /l	180–320	195	236	305			
СРБ CRP	0,0–5,0 мг/л 0,0–5,0 mg/l	1,96	8,0	0			
Прокальцитонин Procalcitonin	0,05	2,0	2,0	<0,5			
Д-димеры (140–255) D-dimers (140–255)	140–255 нг/мл 140–255 ng/ml	270	301	245			
АЛТ/АСТ ALT/AST	40–45 ед. 40–45 units	Норма Norm					
PHK SARS-CoV-2 SARS-CoV-2 RNA	Отриц. Negative	+	Отриц. Negative	Отриц. Negative			
A-SARS-CoV IgM	<2	Отриц. Negative					
A-SARS-CoV IgG	<10	Отриц. Negative					

терапевта (панические атаки) и контроль гормонов щитовидной железы.

При обследовании на УЗИ — признаки диффузных изменений щитовидной железы (тиреоидит). В крови выявлено повышение уровня ТТГ: до 8,0 (N-до — 5,3 мкМЕ/мл) в сентябре, до 9,6 в октябре 2020 года, а также высокие уровни АТ ТПО (365,9 при норме 4,0) и небольшое увеличение АТ ТГ (8,8 при норме 5,7). Назначен эутирокс.

Пациентка постоянно пытается восстановиться: делает дыхательную гимнастику, в августе, во время отпуска, начала тренироваться на свежем воздухе (скандинавская ходьба), но не смогла из-за быстрой утомляемости и возникающей одышки.

В общем анализе крови в августе — сентябре — анемия (Hb — 105 г/л), эритроциты — 3,84 (N — 3,9–4,7), лейкопения — 3,66 (N — 4,0–10,0). В иммунном статусе — снижение Тх — 519 кл/мкл (N — 600–1 900) при нормальном уровне остальных клеток и ИРИ. Необходимо отметить динамику уровня антител к SARS-CoV-2 класса IgG: при выписке из стационара — 106 ед/мл, через месяц — 125, через три — 79, через шесть и девять — 102 и 106, через год наблюдался максимальный титр антител — 130 ед/мл. Антител к SARS-CoV-2 класса IgM не выявляли.

В сентябре 2020 года появляются мышечные боли в нижних конечностях, артралгии мелких и средних суставов рук и ног. Проводится физиотерапия. Самочувствие постепенно улучшается, больная работает, но быстро истощается. Одышка и слабость уменьшаются, но очень медленно.

Январь 2021 года — КТ легких: отсутствие признаков вирусной пневмонии КТ-0.

В настоящее время пациентка ушла на более легкую работу (врач в КДЦ). Остаются небольшая слабость, утомляемость.

Результаты и обсуждение

Пациентка перенесла COVID-19 с последующим формированием длительного ПКС, выражающегося экссудативным перикардитом, а далее — фибринозным перикардитом, развитием аутоиммунного тиреоидита, миалгий и артралгий, СХУ (с выраженным снижением работоспособности), что привело к вынужденной смене работы. Этот случай заставляет задуматься о необходимости обязательного соблюдения домашнего режима в начальном периоде COVID-19 не менее 10–14 дней для профилактики формирования постковидного синдрома со всеми вытекающими последствиями социального значения.

Выводы

Таким образом, данные литературы и собственное наблюдение свидетельствуют о поражении сердца после перенесенного COVID-19, что, вероятно, служит обоснованием для включения в классификацию постковидного синдрома не только фиброза легких после перенесенной пневмонии, поражения желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы с когнитивными проявлениями, но и перикардитов и/или миокардитов.

Литература/References

- URL: <https://yandex.ru/covid19/stat?win=536> (дата обращения: 19 апреля 2022 года). [URL: <https://yandex.ru/covid19/stat?win=536> (accessed April 19, 2022). (In Russ.)].
- Carfi A., Bernabei R., Landi F.G. Against COVID-19 post-19 post-acute care study group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020; 324: 603–605.
- Huang C., Huang L., Wang Y. et al. 6-month consequences of COVID-19 in hospital discharged patients: a cohort study. *Lancet*. 2021; 397 (10270): 220–232.
- Logue J.K., Franko N.M., McCulloch D.J. et al. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Netw. Open*. 2021; 4 (2): e210830.
- Xiong Q., Xu M., Li J. et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27 (1): 89–95.
- Zhao Y.M., Shang Y.M., Song W.B. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *Clinical Medicine*. 2020; 25: 100463.
- Huang Y., Tan C., Wu J. et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 163.
- Venturelli S., Benatti S.V., Casati M. et al. Surviving COVID-19 in Bergamo province: a post-acute outpatient re-evaluation. *Epidemiol. Infect.* 2021; 149: e32.
- Tenforde M.W., Kim S.S., Lindsell C.J. et al. IVY Network Investigators; CDC COVID-19 Response Team; IVY network investigators. symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network — United States, March — June 2020. *Morb. Mortal. Weekly Rep.* 2020; 69 (30): 993–998.
- Руженцова Т.А., Чухляев П.В., Хавкина Д.А. и др. Возможности этиотропной терапии коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у амбулаторных пациентов. *Медицинский оппонент*. 2020; 1 (9): 48–58. [Ruzhentsova T.A., Chukhlyayev P.V., Khavkina D.A. et al. Potential for etiotropic therapy of SARS-CoV-2-induced coronavirus disease in outpatients. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent*. 2020; 1 (9): 48–58. (In Russ.)].
- Голоусенко И.Ю., Задионченко Е.В., Ключникова Д.Е. и др. Аллергические заболевания кожи — проблема номер один у медработников «красной» COVID-зоны. *Медицинский оппонент*. 2021; 1 (13): 11–16 [Golousenko I.Yu., Zadionchenko E.V., Klyuchnikova D.E. et al. Allergic skin diseases is hot point problem of red COVID-zone workers. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent*. 2021; 1 (13): 11–16. (In Russ.)].
- Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *Practice Guideline*. *BMJ*. 2021; 372: n136.
- COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2020.
- Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (5): 846–848.
- Chen Ch., Zhou Y., Wang D.W. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. 2020; 45 (3): 230–232.
- Zheng Y.-Y., Ma Yi.-T., Zhang Jin.-Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020; 17 (5): 259–260.
- Grimaud M., Starck J., Levy M. et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann. Intensive Care*. 2020; 10 (1): 69.

Вклад авторов. Х.Г. Омарова, В.В. Макашова, Ж.Б. Понежева, А.А. Плоскирева: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors contributions. Kh.G. Omarova, V.V. Makashova, Zh.B. Ponezheva, A.A. Ploskireva: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 21.03.2022.

Принята к публикации: 25.04.2022.

Article received: 21.03.2022.

Accepted for publication: 25.04.2022.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Омарова Хадиджат Гаджиевна, к.м.н., руководитель отдела клинических исследований*. ORCID: 0000-0002-9682-2230.

Макашова Вера Васильевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник*.

Понежева Жанна Бетовна, д.м.н., заведующая клиническим отделом инфекционной патологии*.

ORCID: 0000-0002-6539-4878.

Плоскирева Антонина Александровна, д.м.н., заместитель директора по клинической работе*. Профессор кафедры Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения РФ. ORCID: 0000-0002-3612-1889.

* ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора. Адрес: 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а.
Телефон: +7 (495) 974-96-46. E-mail: crie@pcr.ru.

AUTHORS INFORMATION

Omarova Khadizhat Gadzhievna, PhD, Head of the Clinical Research Department*. ORCID: 0000-0002-9682-2230.

Makashova Vera Vasilevna, MD, PhD, Professor, Leading Researcher*.

Ponezheva Zhanna Betovna, MD, PhD, Head of the Clinical Department of Infectious Pathology*.
ORCID: 0000-0002-6539-4878.

Ploskireva Antonina Aleksandrovna, MD, PhD, Deputy Director for Clinical Work*. Professor of the Department of Health of the N.I. Pirogov Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.
ORCID: 0000-0002-3612-1889.

* Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rosпотребнадзор). Address: 3a, Novogireevskaya St., Moscow 111123. Phone: +7 (495) 974-96-46.
E-mail: crie@pcr.ru.

23–25 ноября 2022 года



ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ
МОСКВА

МОСКВА, КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБЕРЕЖНАЯ, Д. 12



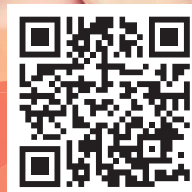
реклама

XV ВСЕРОССИЙСКИЙ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

АНЕСТЕЗИЯ И РЕАНИМАЦИЯ
В АКУШЕРСТВЕ
И НЕОНАТОЛОГИИ



Конгресс-оператор: ООО «МЕДИ Ивент»
+7 (495) 721-88-66 | mail@medievent.ru
Подробнее на сайте medievent.ru



Скайвира — новейший российский комбинированный препарат для лечения коронавирусной инфекции

В настоящее время COVID-19 продолжает представлять серьезную угрозу для здоровья и жизни людей. Подъем уровня заболеваемости вновь актуализировал важность раннего начала направленной этиотропной противовирусной терапии, необходимой для профилактики прогрессирования индуцированных вирусом звеньев патогенеза.

Это особенно важно для коморбидных пациентов, имеющих, согласно современным представлениям, риски тяжелого течения COVID-19. К его факторам относят: возраст старше 60 лет, мужской пол, наличие сердечно-сосудистых болезней, диабет, ожирение, сниженный иммунный статус, хронические легочные, а также онкологические заболевания.

Скайвира (комбинация нирматрелвира, 300 мг, и ритонавира, 100 мг) — препарат, который показан для лечения COVID-19 легкого и среднетяжелого течения у взрослых, в том числе с повышенным риском прогрессирования заболевания до более тяжелого течения, не требующего дополнительной оксигенотерапии.

Лекарственное средство снижает риск госпитализации и смерти на 89% в течение трех дней от появления симптомов и на 88% в течение пяти дней от их возникновения по сравнению с плацебо. В клинических исследованиях не было зарегистрировано случаев смерти у негоспитализированных пациентов высокого риска с COVID-19. Аналогом этого продукта является зарубежный паксловид — тот самый препарат, которым лечили первое лицо одной крупной державы.

Скайвира создана на основе тех же подходов и принципов терапии, но отечественным технологам компании «Промомед» удалось разместить разовую дозу в одной таблетке, тем самым облегчив прием средства. Лечение должно быть начато как можно раньше — после постановки диагноза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и/или в течение пяти дней после появления первых симптомов заболевания. Простой и удобный режим приема — по одной таблетке два раза в день — помогает пациентам выдерживать схему терапии, способствуя проведению полноценного курса лечения.

Ранее компания «Промомед» выпустила препараты «Арепливир» и «Эсперавир», которые уже доказали эффективность и безопасность во время предыдущих волн COVID-19.

ООО «ПРОМОМЭД ДМ»
129090 Москва, проспект Мира,
13, стр. 1, офис 106
Тел.: +7 (495) 640-25-28
Сайт: www.promo-med.ru



СКАЙВИРА РУ ЛП-008056

Информация предназначена для медицинских работников. Имеются противопоказания. Перед применением рекомендуется ознакомиться с инструкцией.

ЭНТЕРОСГЕЛЬ – энтеросорбент №1*

ПОЛИМЕТИЛСИЛОКСАНА ПОЛИГИДРАТ

Для дезинтоксикации при вирусной
инфекции у взрослых и детей.

Временные методические рекомендации
по лечению нового коронавируса **COVID-19**
Министерство здравоохранения
Российской Федерации 2020

*по данным розничного аудита DSM Group, 2020

Энтеросгель®
Паста для приема внутрь, 225 г.
Per. № P N003719/02



Горячая линия
+ 7 495 646 14 33
www.enterosgel.ru

г. Москва, ул. Шипиловская, д. 50, корп. 1, стр. 2
ООО «ТНК СИЛМА»

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ