

Детские проблемы коронавирусной инфекции (обсуждение последних данных)

К.И. Григорьев¹, О.М.Радченко², Я.Е. Ширококов³

¹«Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России», Москва

²Областная детская клиническая больница № 2, Воронеж

³«Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара

Сведения об авторах

1. Григорьев Константин Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии с инфекционными заболеваниями у детей ФДПО, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, e-mail: k-i-grigoryev@yandex.ru, Scopus Author ID: 56848239000

2. Радченко Ольга Михайловна, врач-инфекционист 5-го отделения («красная зона») Областной детской клинической больницы № 2 Воронежа, заслуженный врач России

3. Ширококов Ярослав Евгеньевич, аспирант ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара

Резюме

Пандемия новой тяжелой инфекции, объявленная ВОЗ в прошлом году, продолжает развиваться. В определенной степени эпидемия затронула детское население. Педиатры впервые столкнулись с невероятной ситуацией, когда взрослые люди болеют тяжелее, чем дети. Представлены сводные данные о полученных результатах клинических наблюдений в Тушинской детской городской клинической больнице Москвы, так и по результатам научных источников. В статье подводятся итоги последних наблюдений, касающихся развития нового заболевания, его диагностики, лечебным возможностям с использованием современных лекарственных средств. Подчеркивается роль использования стандартов, в частности клинических рекомендаций МЗ России, 14 версия которой только что размещена на сайте министерства.

Ключевые слова: дети, COVID-19, SARS-CoV-2, клинические особенности, профилактика, «красная» зона.

Для цитирования: Григорьев К.И., Радченко О.М., Ширококов Я.Е. Детские проблемы коронавирусной инфекции (обсуждение последних данных) Медицинская сестра. 2022; 24 (2): 35–41. DOI: <https://doi.org/10.29296/25879979-2022-02-09>

Children's problems of coronavirus infection (discussion of the latest data)

K.I. Grigoriev¹, O.M. Radchenko¹, Ya. E. Shirobokov³

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

²Regional Children's Clinical Hospital № 2, Voronezh

³Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara

Information about the authors

1. Konstantin I. Grigoryev, Doctor of Medicine, Pediatrics with Infectious Diseases in Children Department Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, e-mail: k-i-grigoryev@yandex.ru, Scopus Author ID: 56848239000

2. Olga M. Radchenko, infectious disease specialist of the 5th department ("red zone") Regional Children's Clinical Hospital № 2, Voronezh, Honored Doctor of Russia

3. Yaroslav E. Shirobokov Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Samara

Abstract

The pandemic of a new severe infection, declared by the World Health Organization last year, continues to develop. To a certain extent, the epidemic has affected the children's population. Pediatricians for the first time faced with an incredible situation when adults get sick more severely than children. Summary data are presented on the results of clinical observations in the Tushinskaya Children's City Clinical Hospital in Moscow, and on the results of scientific sources. The article sums up the results of the latest observations regarding the development of a new disease, its diagnosis, therapeutic possibilities using modern medicines. The role of the use of standards is emphasized, in particular, the clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia, the 14th version of which has just been posted on the website of the ministry.

Key words: children, COVID-19, SARS-CoV-2, clinical features, prevention, "red" zone.

For citation: Grigoriev K.I., Radchenko O.M., Shirobokov Ya. E. Children's problems of coronavirus infection (discussion of the latest data). *Meditsinskaya sestra* (The Nurse), 2022; 24 (2): 35–41. DOI: <https://doi.org/10.29296/25879979-2022-02-09>



Человечество сражается против пандемии более двух лет, неся серьезные медицинские издержки и экономические потери. А является ли инфекция истинной угрозой человечеству до сих пор вызывает сомнения, поскольку боязнь заболеть пандемии наносит чаще больший вред, чем само заболевание.

Причины ажиотажа объективные. По данным ВОЗ на 18 февраля 2022 года во всем мире было зарегистриро-

вано 418,7 млн (в России 15,0 млн) подтвержденных случаев заболевания COVID-19 (англ. Corona Virus Disease), в том числе 5,9 млн случаев смерти (в России – 338 тыс.). При этом, среди пациентов с диагностированным COVID-19 дети составили около 5%. Половина — это подростки в возрасте 10–18 лет, а каждый четвертый – дети первых 2-х лет жизни. Передача COVID-19 в детской популяции осуществлялась главным образом в семейных очагах с вторичным распространением.

Пандемия COVID-19 выявила множество «белых пятен» в эпидемиологической науке как раз тогда, когда у человечества появилась уверенность в том, что эпидемические катастрофы остались в далеком прошлом. В мире уже введено 10,2 млрд вакцинных доз против COVID-инфекции, а мы совершенно не уверены, что распространение болезни удалось остановить.

Очевидно, что эпидемия началась гораздо раньше, чем был первый случай заболевания в Китае. Неудачи установления первичного природного резервуара SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) среди позвоночных организмов требуют расширения круга поисков на беспозвоночные организмы. Причинами глобального распространения SARS-CoV-2 называют наличие высокой трансмиссивности вируса, которая стала возможной благодаря большей, чем у вирусов близкородственных видов, величине энергии связывания S1-белка вируса с его рецептором ACE2; более эффективному проникновению вируса в эндосомы клетки; работе репликационно-транскрипционного комплекса, противодействующего врожденному защитному ответу клетки. Пресимптоматическая передача SARS-CoV-2, ставшая ключевой в пандемическом распространении SARS-CoV-2 – следствие опаздывающего обнаружения вируса врожденной иммунной системой. Заболевший человек прежде становится заразным для окружающих, а лишь потом у него появляются симптомы болезни [1, 2].

Дети восприимчивы к инфекции SARS-CoV-2 в меньшей степени, чем взрослые. Ясно, что многие дети переносят заболевание в легкой форме или остаются бессимптомно инфицированными. Несмотря на то, что тяжелое заболевание у детей действительно встречается, летальные исходы, обусловленные COVID-19, регистрируются редко. Трансмиссивность детей (способность передавать SARS-CoV-2) по сравнению со взрослыми до конца не ясна, хотя можно предполагать, что они вносят значительный вклад в вспышки инфекции [3].

Новое заболевание определило взрыв научных изысканий. За срок чуть менее двух лет по теме COVID-19 опубликовано десятки тысяч статей. Интерес запредельный. Например, статью М. Hoffmann'a и соавт. [4], представляющих ведущие немецкие, австрийские и российские университеты, описавших патогенез развития заболевания, за 16 месяцев после публикации процитировали в научных журналах 13103 раза, а фундаментальный обзор польских ученых в американском журнале «Клиническая микробиология» с участием студентов-медиков базируется на 425 научных источниках [5]. Успешное окончание 3-й фазы испытаний Спутник-V, результаты которого были опубликованы в окончательном виде в журнале «Lancet» 20 февраля 2021 года [6], уже успели процитировать 953 раза.

Для решения вопросов патогенеза заболевания важно выяснить роль эритроцитов, его порфиринового обмена и гиперферритинемии в развитии тканевой гипоксии, а также роль тромбоцитов в блокировании вирусемии, контаминации эндотелия сосудов и сердца, антигенпрезентации и активации макрофагов, участие в генерализованной гиперкоагуляции и нарушении взаимодействия с нейтрофильными гранулоцитами. Нужна информация о гистогенезе эндотелина терминальных сосудов и характеристике летальных тромбов, оценке новой системы кинин-калликреин и системы комплемента в индукции гиперкоагуляции и цитокинового шторма. Изучается роль Toll-рецепторов в запуске ИЛ-1 и взаимоотношения синдрома активированных макрофагов и тромботического статуса у больных COVID-19 [7]. Направление исследований определено.

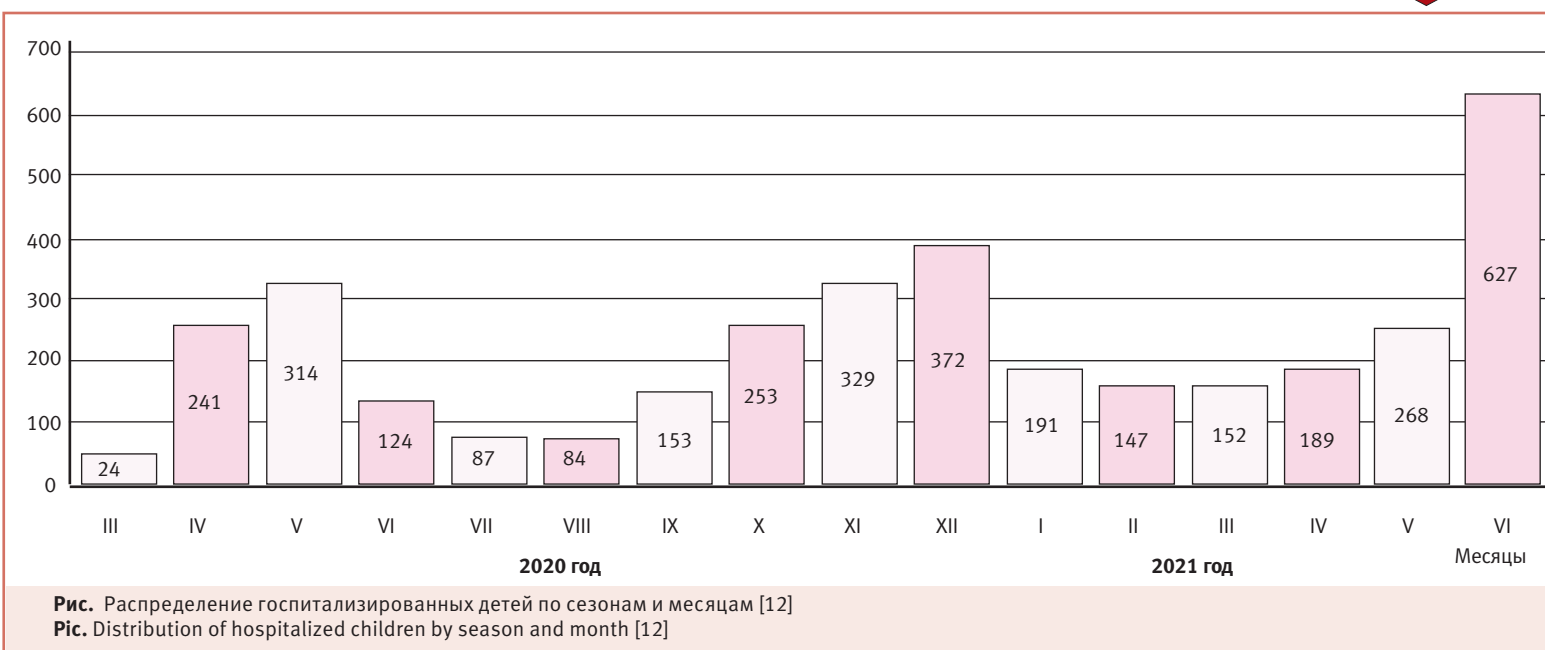
Мировые лидеры, пренебрегая результатами научных достижений, не единожды использовали противокоронавирусные меры в политических целях, в частности откровенно игнорируется факт создания эффективных вакцин в России, не проводится грань между осторожностью/профилактикой и ковидофобией?

Для общества возникли новые объективные трудности. Например, десятки тысяч тонн дополнительных медицинских отходов, образовавшихся в результате мер реагирования на пандемию COVID-19, создали огромную нагрузку на системы утилизации медицинских отходов во всем мире, угрожают здоровью людей и окружающей среде и указывают на острую необходимость повысить эффективность систем удаления отходов. Только в рамках совместной чрезвычайной инициативы ООН с марта 2020 г. по ноябрь 2021 г. для удовлетворения неотложных потребностей стран в связи с мерами реагирования на COVID-19 были закуплены и отправлены примерно 87 000 тонн средств индивидуальной защиты (СИЗ), которые в итоге превратились в отходы.

Сформировавшиеся в 2020 году, то есть в начале пандемии представление о том, что COVID-19 не касается в полной мере детей, а они являются быстрее источником распространения инфекции, вскоре подверглось существенному пересмотру. Заболевание у детей вовсе не всегда протекает легко или бессимптомно и процент госпитализированных к началу 2022 года касается явно социально значимого количества пациентов [8–10].

Происходит накопление данных, которые указывают на взаимосвязь фоновых заболеваний с тяжелым течением инфекции у детей, когда новая коронавирусная инфекция накладывается на течение других заболеваний (травма, острая хирургическая патология обострение хронического соматического заболевания и др.). Тяжесть состояния больного ребенка усугубляет трудности расширенного диагностического поиска из-за ограниченных противоэпидемических мер. Тяжелое течение COVID-19, в том числе с развитием мультисистемного воспалительного синдрома, синдрома токсического шока, требует помещения детей в отделение реанимации и интенсивной терапии [11, 12].

Продолжается интенсивное изучение особенностей клинической симптоматики у детей с подтвержденным диагнозом COVID-19 с не меньшей интенсивностью, чем в начале пандемии, поскольку выработка оптимального



диагностического и лечебного алгоритма в отношении инфекции явно не закончена. Большой вклад в этой работе принадлежит крупным отечественным лечебным центрам. Один из таких центров помощи детям с COVID-инфекцией создан в Москве на базе ДГКБ им. З.А. Башляевой. Он включает коечный фонд в 260 коек (5 инфекционных детских отделений), функционировавших при необходимости как «красная зона» – обычно это не менее 140 коек и 10 коек в ОПИТ. COVID-центры в Москве на базе детских стационаров открыты также в Морозовской детской городской клинической больнице, Детской инфекционной клинической больницы №6, Инфекционной клинической больницы №2 (детский корпус). Профильные центры открыты в областных центрах и крупных городах. Один из таких центров работает в Областной детской клинической больнице № 2, г. Воронежа.

Для обеспечения гарантий эпидемиологической безопасности организована схема доставки детей с COVID-инфекцией (подозрением на COVID-инфекцию) в приемное боксированное отделение, располагающее в обязательном порядке мельцеровскими боксами. Осмотр и первичные инструментальные обследования проводятся в условиях бокса приемного отделения. Всем пациентам выполняется исследование мазков из носоглотки и ротоглотки на наличие SARS-CoV-2 методом ПЦР, и только после получения отрицательного результата пациенты переводились в отделения, соответствующие профилю заболевания.

В плане дальнейшего обследования обычно проводится серологическое исследование крови методом иммуноферментного анализа на наличие антител классов IgM и IgG к SARS-CoV-2, биохимическое исследование на наличие маркеров воспаления, коагулограмма, определение уровня D-димера, по показаниям – серологическое исследование на наличие возбудителей кишечных инфекций, герпесвирусных инфекций, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*. Инструментальное исследование включает мультиспиральную КТ/рентгено-

графию органов грудной клетки, УЗИ внутренних органов, коронарных артерий, доплерографию сердца. В рамках дифференциальной диагностики, больные проходят профильное обследование и получают консультации врачей-специалистов. В сложных клинических случаях организуются очные и дистанционные консилиумы с ведущими профильными специалистами (сотрудниками научно-исследовательских подразделений и кафедр медицинских университетов).

Так, по данным ДГКБ им. З.А. Башляевой, из 3148 пациентов от 1 мес до 18 лет (среднее значение $8,7 \pm 4,2$ года) с подтвержденным диагнозом COVID-19, прошедших лечение, у 87% (2740) пациентов клинические проявления соответствовали среднетяжелому и только у 3% (94) – тяжелому течению болезни. Отмечалось 3 «волны» со значительным (в несколько раз) увеличением числа госпитализированных: апрель–май 2020 г., октябрь – декабрь 2020 г. и май–июнь 2021 г. (рис. 1) [13].

Несколько иные данные о распределении тяжести заболевания сообщают иностранные источники. Из 2430 госпитализированных детей с COVID-19 в США, 756 (31.1%) были с тяжелым течением болезни [14].

При коронарвирусной инфекции у детей в основном определяются клинические признаки поражения слизистых оболочек верхних дыхательных путей (более половины детей), выраженная гипертермия наблюдается у чуть менее половины детей. Пневмония была диагностирована у 35,7% детей, причем в 2/3 случаев двусторонняя. Поражения легких более четко выявляются при КТ грудной клетки, чем при рентгенологическом исследовании. Характерные признаки: синдромы «матового стекла» и «булыжной мостовой», множественные двусторонние дольчатые и сегментарные уплотнения в легких [7]. Плевральный выпот определялся редко – у менее 3% пациентов; у 0,04% больных развился пневмоторакс. Почти у всех детей с пневмонией (98,5%) уровень SpO₂ оставался в пределах нормы (более 95%), хотя тахипноэ и участие вспомогательных мышц в акте дыхания наблюдалось не менее, чем у четверти больных детей [12].

Симптомы интоксикации различной степени выраженности – слабость, снижение аппетита, апатия, миалгия, отсутствие интереса к окружающим – наблюдались у каждого третьего ребенка. Гипосмия регистрировалась у 7% детей. Осложнения в виде синусита и отита – у 5,8% детей. Учитывая склонность COVID-19 к кооперации, весьма желательна диагностика сочетанной патологии и дифференциальная диагностика с другими заболеваниями. В обязательном порядке исключают респираторные инфекционные заболевания, включая бактериальную пневмонию, инфекции, вызванные *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* и др. Данные исследований показывают, что у каждого девятого ребенка с пневмонией выявляется наличие *M. pneumoniae*, *Ch. pneumoniae*, *Cytomegalovirus*, преимущественно в виде микст-вариантов.

Желудочно-кишечные симптомы у детей с инфекцией SARS-CoV-2 встречаются довольно часто. Диарея и рвота согласно мета-анализу были зарегистрированы примерно в 8–9% случаев, достигая в некоторых исследованиях 20% и более. Дети с поражением желудочно-кишечного тракта по возрасту моложе, чем дети без него, но тяжесть заболевания в обеих группах не отличается. Кроме того, выделение вируса с фекалиями у детей, которое отмечается у 20–30% детей, не отличается по длительности у детей с явным поражением желудочно-кишечного тракта и без него [15]. У ряда больных детей возникали существенные сложности при проведении дифференциальной диагностики с острой хирургической патологией брюшной полости. В необходимых случаях выполняется лапароскопическая аппендэктомия.

У 2% пациентов в клиническую картину входят продолжительная фебрильная лихорадка, симптомы системного воспаления, органная дисфункция, поражение глаз, слизистых оболочек и экзантема, что требует проведения дифференциальной диагностики с исключением синдрома Kawasaki. Во всех случаях данная форма заболевания возникла на фоне тяжелой сопутствующей патологии: первичный иммунодефицит, сочетанная тяжелая черепно-мозговая травма, тяжелая белково-энергетическая недостаточность, системные аутоиммунные заболевания, период после обширной операции, состояние после курса терапии цитостатическими препаратами.

Серьезные трудности при дифференциальной диагностике возникали у пациентов с судорожным синдромом, синкопальными состояниями, аллергической патологией, сахарным диабетом, геморрагическими и тромботическими синдромами.

Критические формы COVID-19. К ним относят тяжелую инфекционную двустороннюю пневмонию, приводящую к полиорганной недостаточности; острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС); сепсис и септический шок; MIS-C.

ОРДС – самое тяжелое легочное осложнение COVID-19, характеризуется нарастающей одышкой, рефрактерной гипоксемией, которая не может быть купирована обычной оксигенотерапией, такой как назальный катетер или маска, и требует проведения ИВЛ.

Из внелегочных тяжелых осложнений COVID-19 обязательной интенсивной терапии требуют сепсис и септи-

ческий шок. Подозреваемая или доказанная инфекция плюс два и более критериев SIRS, из которых обязательные – аномальная температура тела и изменение количества лейкоцитов, позволяют говорить о течении септического процесса.

Развитие мультисистемного воспаления у ребенка требует особого внимания. MIS-C – потенциально смертельный васкулит, возникающий у детей после прохождения пика инфекции COVID-19. Имеются и другие обозначения этого явления: Kawasaki-подобный синдром, Кава-COVID-19, атипичная/неполная болезнь Kawasaki, гипервоспалительный синдром [16].

Проявления MIS-C в виде лихорадки и кожно-слизистых поражений напоминают болезнь Kawasaki. Хотя в отличие от болезни Kawasaki при MIS-C преимущественно болеют подростки и имеет место более серьезное поражение миокарда. Развитие аневризмы коронарных артерий при MIS-C также как при болезни Kawasaki указывают на возможные общие генетические корни. MIS-C проявляется также синдромом токсического шока, гемолитической анемией, вторичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом или синдромом активации макрофагов [17]. Симптомы MIS-C могут представлять любую комбинацию сердечных, почечных, гематологических, дерматологических, неврологических, желудочно-кишечных или респираторных заболеваний.

Серьезные изменения касаются гемостаза при COVID-19 [18]. Результаты электронной микроскопии свидетельствуют о наличии значительного повреждения эндотелиальных клеток, связанного с проникновением в клетки SARS-CoV-2, распространенного тромбоза мелких сосудов, микроангиопатии, окклюзии капилляров альвеол и признаков неангиогенеза. ДВС-синдром развивается, как правило, на поздних стадиях заболевания. К сожалению, он редко заканчивается полным выздоровлением. У больных COVID-19 часто находят артериальный и венозный тромбоз.

«Цитокиновый шторм» у детей с COVID-19 – совсем иная ситуация, чем классический «цитокиновый шторм», например, у пациентов с ревматическими болезнями. Инфекция SARS-CoV-2 у детей вызывает не генерализованный цитокиновый шторм, а обычное повышение концентрации специфических цитокинов [19]. У детей обнаружена более высокая экспрессия IL-17A (помогает мобилизовать иммунный ответ на ранней стадии инфекции) и γ -интерферона (борется с репликацией вируса). Их уровень коррелирует с возрастом: чем меньше ребенок, тем концентрация цитокинов выше.

COVID у новорожденных. Потенциально инфицированным SARS-CoV-2 считается младенец:

- Роденный от матери, у которой выявлен подтвержденный случай COVID-19 за 14 дней до родов;
- Роденный от матери с подозрением на инфицирование SARS-CoV-2, в том числе находившейся на самоизоляции (из группы подлежащих карантину по контакту с инфицированным SARS-CoV-2);
- Новорожденный до 28 дней постнатального периода в случаях его контакта с инфицированными/потенциально инфицированными SARS-CoV-2 (включая членов семьи, опекунов, медицинский персонал и посетителей).

- Инфицированным новорожденный считается при положительном результате исследования биоматериала на РНК SARS-CoV-2 МАНК вне зависимости от наличия или отсутствия клинической картины [20].

Выделяют следующие варианты течения COVID-19 у новорожденных:

- асимптоматическое течение с нормальной КТ-картиной легких;
- раннее и быстро закончившееся вирусовыделение;
- осложнения в перинатальном / постнатальном периоде у неинфицированных новорожденных от болевших COVID-19 матерей [21].

Безусловно, мы можем говорить о преимущественно бессимптомном течении инфекции у новорожденных с положительным тестом на SARS-CoV-2. Дети хорошо развиваются, особенно на исключительно грудном вскармливании [22].

Вероятность передачи SARS-CoV-2 от матери к плоду через плаценту низка и составляет около 3,3%. До сих пор неясно, какие ткани и периоды развития имеют более высокий риск и каковы лежащие в их основе молекулярные механизмы. Комплексный анализ последствий передачи SARS-CoV-2 от матери к плоду показывает сходный уровень экспрессии между легкими и плацентой связывающего рецептор ангиотензинпревращающего фермента II (ACE2). Напротив, важный фактор, связанный с COVID-инфекцией, трансмембранная сериновая протеаза II типа (TMPRSS2), плохо экспрессируется в плаценте. На стадиях эмбрионального развития количество ACE2 и TMPRSS2 было намного выше во многих эмбриональных тканях, чем в плаценте. 20-й неделя эмбрионального развития – самый высокий риск для кишечника плода к инфицированию SARS-CoV-2 [23].

Профилактика. Применение существующих вакцин против COVID-19 направлено прежде всего на сокращение тяжелой заболеваемости и смертности, а также на защиту системы здравоохранения, возможности которой не безграничны. Вакцины на основе нескольких платформ, допущенные ВОЗ к применению в условиях чрезвычайной ситуации, обеспечивают высокую степень защиты от тяжелых форм COVID-инфекции и смерти. В случае варианта «омикрон» его профиль мутаций и имеющиеся предварительные данные указывают на то, что вакцины будут обеспечивать меньшую эффективность защиты от симптоматического течения инфекции, вызванного вариантом «омикрон», однако с большей вероятностью продолжат обеспечивать защиту от тяжелой формы болезни. При этом требуются дополнительные данные об эффективности различных схем дозирования и выбора вакцинных препаратов на основе каждой вакцинной платформы, в частности для защиты от госпитализации, тяжелой формы болезни и смерти [24].

В рамках специфической профилактики COVID-19 в настоящее время для детей старше 12 лет используется вакцина «Гам-КОВИД-Вак-М».

Мероприятия, направленные на восприимчивый контингент:

- Элиминационная терапия – орошение слизистой оболочки полости носа изотоническим раствором хлорида натрия;

- Использование лекарственных средств для местного применения, обладающих барьерными функциями;
- Карантинные меры, направленные на ограничение распространения инфекции - закрытие детских садов, школ, учреждений культуры, спортивных секций и т.д.;
- Своевременное обращение в медицинские организации в случае появления респираторных симптомов – ключевой фактор профилактики осложнений и распространения инфекции.

Плановые прививки детям не приостанавливают! Напротив, необходимо продолжать первичную вакцинацию младенцев в соответствии с рутинными программами для предотвращения угрозы вспышек эпидемий. Увеличена рекомендуемая кратность обработки поверхностей в различных помещениях для пребывания пациентов с предполагаемым или подтвержденным диагнозом COVID-19.

Пандемия COVID-19 усугубила проблемы с психическим здоровьем у многих людей, включая детей. Дети с ранее существовавшими социально-демографическими факторами риска или факторами риска, связанными с развитием, особенно уязвимы к негативным последствиям пандемии. Нарушения нормального распорядка дня детей, закрытие школ и меры изоляции в течение нескольких месяцев, в дополнение к социальной изоляции и одиночеству, создают риск дополнительных неблагоприятных последствий для психического здоровья детей на уровне популяции. Особенно уязвимы дети с нарушениями развития нервной системы или инвалидностью (церебральный паралич, расстройства аутистического спектра, хронические заболевания [диабет, ожирение], наличие ранее существовавшего психического расстройства. Во время пандемии COVID значительно изменилась продолжительность сна, клинические последствия явления остаются неизвестными [25].

Клинические рекомендации. Минздрав России опубликовал 14 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 Российской Федерации.

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) [двухпочечная] (торговое название – «Мир-19») и нирматрелвир+ритонавир. Актуализированы сведения об использовании препарата фавипиравир, который теперь может применяться и в виде внутривенных инфузий. Представлена подробная информация о препаратах противовирусных моноклональных антител для пациентов из групп особого риска тяжелого течения заболевания. Уточнены осо-

бенности назначения антикоагулянтов. Для лечения COVID-19 в стационарных условиях впервые рекомендован новый российский препарат «МИР 19» [20].

Заключение

Существует предположение, что пандемия COVID-19 – не самостоятельное событие, вызванное появлением «нового вируса» (вроде очередной пандемии гриппа), а проявление более сложного и опасного явления – смены фазы многовекового глобального пандемического цикла, когда из-за роста плотности иммунодефицитных и ослабленных различной патологией популяций (хронические болезни, накопление генетических дефектов, старение и др.) и обострившихся социальных проблем на смену нециклическим пандемиям и циклическим слабоконтагиозным эпидемиям приходят циклические, вызываемые высококонтагиозными патогенами. SARS-CoV-2 – не последний из грядущих событий. К тяжелому клиническому течению COVID-19 приводят такие еще малоизученные процессы, как цитокиновый шторм, генетические факторы пациента и развившаяся в ходе инфекционного процесса иммунопатология (антитело-зависимое усиление инфекции, антигенный импринтинг, антифосфолипидный синдром, наличие антиинтерфероновых антител и др. факторы), септическое течение болезни, «разбалансировка» ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Заполнение этих «белых пятен» станет катализатором научной революции в эпидемиологии и инфекционной патологии [1].

Анализ геномов SARS-CoV-2 выявил более 200 мутаций, независимых друг от друга. Согласно подробному описанию генома «Омикрона», у него 14 мутаций, которые совпадают с вариантами других штаммов коронавируса, и 21 новая. Три из многочисленных мутаций находятся на особом контроле.

1. Мутация N501Y встречается у вариантов «Альфа», «Бета», «Гамма» и «Мю». В сочетании с Q498R увеличивается возможность связывания с рецептором ACE2, который считается входными воротами для вируса.

2. Мутация E484Q повторяется еще в семи вариантах коронавируса. Данное изменение снижает способность антител, появившихся в результате естественной инфекции, нейтрализовать вирус.

3. K417N. Опасность заключается в сочетании с N501Y, что и наблюдается у «Омикрона». Не исключено, что в этом случае полностью устраняется защитный эффект антител [26].

Решается вопрос о необходимости справедливого доступа к вакцинам в различных странах для достижения глобальных целей по защите населения, высказываются организационные соображения, в том числе связанные со спросом на вакцины. Наличие этих факторов, а также безусловную эволюцию вируса ставят под сомнение целесообразность и возможность долгосрочного применения стратегии вакцинации, предполагающей повторное введение бусторных доз вакцин изначального состава.

Дальнейшее накопление данных о диагностике и клиническом течении новой коронавирусной инфекции у детей остается актуальной научной и практической задачей. Представленный опыт положен

в основу комплексного мультидисциплинарного подхода, позволившего сформировать эффективный протокол лечения в стационаре детей с COVID-19 и избежать летальных исходов даже у пациентов с тяжелыми формами заболевания.

Таким образом, результаты двухлетних клинических наблюдений и анализа научной литературы позволяют говорить, что новая коронавирусная инфекция COVID-19 заняла серьезное место в педиатрической науке и практике.

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

Исследование не имело спонсорской поддержки.
The article is not sponsored.

Литература

1. Супотницкий М.В. Пандемия COVID-19 как индикатор «белых пятен» в эпидемиологии и инфекционной патологии. Вестник войск РХБ защиты. 2020. Т. 4. № 3: 338-373 <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2020-4-3-338-373>
2. Кудлай Д.А., Ширококов Я.Е., Гладунова Е.П., Бородулина Е.А. Диагностика COVID-19. Способы и проблемы обнаружения вируса SARS-CoV-2 в условиях пандемии. Врач. 2020; 31(8): 5–10.
3. 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. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92500-9>
4. 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: 271–280.
5. Synowiec A, Szczepanski A, Barreto-Duran E, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARSCoV-2): a systemic infection. Clin Microbiol Rev. 2021. 34:e00133-20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00133-20>.
6. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheplyakov DV, 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; vol. 397, issue 10275: 671-681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)
7. Румянцев А.Г. Коронавирусная инфекция COVID-19. Научные вызовы и возможные пути лечения и профилактики заболевания. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2020; 7 (3):47–53. <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-3-47-53>
8. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with the new coronavirus 2019 in Wuhan, China. The Lancet. 2020; 395: 497–506.
9. Martin B, DeWitt PE, 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. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.43151.
10. Ильенкова Н.А., Конуркина Н.С., Соколовская Е.С., и др. Клинико-лабораторные особенности течения патологии нижних дыхательных путей, вызванной новой коронавирусной инфекцией, и пневмонии бактериальной этиологии у детей. Тихоокеанский медицинский журнал. 2021; 4:56–61. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-56-61
11. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C., et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet 2020;395(10237):1607-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
12. DeBiasi R.L., Song X., Delaney M. et al. Severe COVID-19 in children and young adults in the Washington, DC Metropolitan Region. J Pediatr 2020; 223: 199–203.e1. DOI: doi: 10.1016/j.jpeds.2020.05.007.
13. Османов И.М., Мазанкова Л.Н., Самитова Э.Ри др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей. Практика педиатра 2021; (3):8–13.

14. Preston L.E., Chevinsky J.R., Kompaniyets L., et al Characteristics and Disease Severity of US Children and Adolescents Diagnosed With COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2021; 4 (4): e215298. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.5298

15. Esfehani RJ, Aelami MH, Kalat AR, et al. SARS-CoV-2 Liability: The Hidden Mystery Behind Its Presentation in Children. *Adv Exp Med Biol*. 2021; 1353: 225–241. doi: 10.1007/978-3-030-85113-2-13

16. Каледа М.И., Никишина И.П., Федоров Е.С., и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) у детей: уроки педиатрической ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2020; 58(5): 469–479. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-469-479>

17. Belhadjer Z, Môt M, Bajolle F, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020. Vol.142 (5): 429–436. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360>

18. Salvatore S., Marinoni M, Agosti M. Additional Concerns Regarding Children With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Pediatr*. 2020; 174(12):1217–1218. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.2922

19. Намазова-Баранова Л.С. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2020; 17(3): 162–168. doi:10.15690/pf.v17i3.2121)

20. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021). https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%AO_COVID-19_V14_27-12-2021.

21. Zhu H., Wang L, Fang C., et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl. Pediatr*. 2020; 9 (1): 51–60. DOI: 10.21037/tp.2020.02.06

22. Banerjee M, Pal J, Mondal T, et al. Clinical Profile and Short-Term Outcome of SARS-CoV-2-Infected Neonates from a Government Medical College in West Bengal, India. *J Trop Pediatr*. 2022;68(1): fmac002. doi: 10.1093/tropej/fmac002

23. Huang Z, Xia S, Mei S, et al. Integrated Analysis Reveals the Characteristics and Effects of SARS-CoV-2 Maternal-Fetal Transmission. *Front Microbiol*. 2022; 13:813187. doi: 10.3389/fmicb.2022.813187.

24. Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica* 2020; 109:1088-1095. doi: 10.1111/apa.15270.

25. Bussi es E-L., Malboeuf-Hurtubise C., Meilleur A., et al, PRISME-COVID Team. Consequences of the COVID-19 Pandemic on Children's Mental Health: A Meta-Analysis. *Front. Psychiatry*, 01 December 2021| <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.691659>

26. Fratev F. The N501Y and K417N mutations in the spike protein of SARS-CoV-2 alter the interactions with both hACE2 and human derived antibody: A Free energy of perturbation study. *Journal of Chemical Information and Modeling*. doi: 10.1021/acs.jcim.1c01242.

References

1. 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. Vol. 4. No. 3: 338–373 <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2020-4-3-338-373> (In Russ.)

2. Kudlay DA, Shirobokov YE, Gladunova EP, Borodulina EA Diagnosis of COVID-19. Methods and Problems of Detection of SARS-CoV-2 Virus in Pandemic Conditions. *Vrach*. 2020; 31(8): 5–10.

3. 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. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92500-9>

4. 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: 271–280.

5. Synowiec A, Szczepanski A, Barreto-Duran E, et al. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARSCoV-2): a systemic infection. *Clin Microbiol Rev*. 2021. 34:e00133-20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00133-20>.

6. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, 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; vol. 397, issue 10275: 671-681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)

7. Romyantsev A.G. Coronavirus infection COVID-19. Scientific challenges and possible ways of treatment and prevention of the disease. *Russian Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii/ Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2020; 7 (3): 47-53. <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-3-47-53> (in Russ)

8. Huang C., Wang Y., Li X., et al Clinical features of patients infected with the new coronavirus 2019 in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020; 395: 497–506.

9. Martin B, DeWitt PE, 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. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.43151.

10. Ilyenkova N.A., Konurkina N.S., Sokolovskaya E.S., et al Clinical and laboratory features of the course of the pathology of the lower respiratory tract caused by a new coronavirus infection and pneumonia of bacterial etiology in children. *Pacific Medical Journal*. 2021; 4:56–61. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-56-61 (in Russ)

11. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C., et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020;395(10237):1607-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1.

12. DeBiasi R.L., Song X., Delaney M. et al. Severe COVID-19 in children and young adults in the Washington, DC Metropolitan Region. *JPediatr*2020;223:199–203.e1.DOI:doi:10.1016/j.jpeds.2020.05.007.

13. Osmanov I.M., Mazankova L.N., Samitova E.R. et al. New coronavirus infection (COVID-19) in children. *Pediatrician's Practice* 2021;(3):8–11. (In Russ.)

14. Preston L.E., Chevinsky J.R., Kompaniyets L., et al Characteristics and Disease Severity of US Children and Adolescents Diagnosed With COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2021; 4 (4): e215298. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.5298

15. Esfehani RJ, Aelami MH, Kalat AR, et al. SARS-CoV-2 Liability: The Hidden Mystery Behind Its Presentation in Children. *Adv Exp Med Biol*. 2021; 1353:225–241. doi: 10.1007/978-3-030-85113-2-13

16. Kaleda M.I., Nikishina I.P., Fedorov E.S., et al. Coronavirus Disease 2019 in Children: Lessons from Pediatric Rheumatology. *Scientific and practical rheumatology*. 2020; 58 (5): 469-479. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-469-479> (in Russ)

17. Belhadjer Z, Môt M, Bajolle F, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020. Vol.142 (5): 429–436. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360>

18. Salvatore S., Marinoni M, Agosti M. Additional Concerns Regarding Children With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Pediatr*. 2020; 174(12):1217–1218. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.2922

19. Namazova-Baranova L.S. Coronavirus infection (COVID-19) in children. *Pediatric Pharmacology*. 2020; 17 (3): 162–168. doi: 10.15690 / pf.v17i3.2121) (in Russ)

20. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19). Version 14 (12/27/2021) (in Russ)

21. Zhu H., Wang L., Fang C., et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl. Pediatr*. 2020; 9 (1): 51–60. DOI: 10.21037/tp.2020.02.06

22. Banerjee M, Pal J, Mondal T, et al. Clinical Profile and Short-Term Outcome of SARS-CoV-2-Infected Neonates from a Government Medical College in West Bengal, India. *J Trop Pediatr*. 2022;68(1): fmac002. doi: 10.1093/tropej/fmac002

23. Huang Z, Xia S, Mei S, et al. Integrated Analysis Reveals the Characteristics and Effects of SARS-CoV-2 Maternal-Fetal Transmission. *Front Microbiol*. 2022; 13:813187. doi: 10.3389/fmicb.2022.813187.

24. Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica* 2020; 109:1088-1095. doi: 10.1111/apa.15270.

25. Bussi es E-L., Malboeuf-Hurtubise C., Meilleur A., et al, PRISME-COVID Team. Consequences of the COVID-19 Pandemic on Children's Mental Health: A Meta-Analysis. *Front. Psychiatry*, 01 December 2021| <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.691659>

26. Fratev F. The N501Y and K417N mutations in the spike protein of SARS-CoV-2 alter the interactions with both hACE2 and human derived antibody: A Free energy of perturbation study. *Journal of Chemical Information and Modeling*. doi: 10.1021/acs.jcim.1c01242.