

УДК 616.9:578.834.1]-036-053.2
DOI: 10.26435/UC.V013(40).689

А.Н. Колесников, А.В. Киреев, Ю.Н. Поляхова

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Новая инфекция COVID-19 поставила перед учеными и медиками планеты множество задач, требующих незамедлительного решения. Так, достоверно известно, что у большинства людей заболевание, вызванное SARS-CoV-2, протекает в виде острой респираторной инфекции. В тяжелых случаях поражаются различные органы посредством прямого воздействия вируса либо через системный иммунный ответ организма. Наиболее частыми осложнениями у взрослых являются: вирусная пневмония, влекущая за собой респираторный дисресс-синдром, полиорганная недостаточность, септический шок и венозная тромбоземболия [1]. На сегодняшний день инфекция, вызванная SARS-CoV-2, чаще поражает взрослых, чем детей. Открытым остается вопрос, касающийся вариантов течения COVID-19 у детей разных возрастных групп. По данным литературы, инфекция чаще поражает детей до 7 лет и протекает в виде респираторных заболеваний [2-9]. В недавних исследованиях García-Salido et al. Crit Care описан мультисистемный воспалительный синдром (он же детский мультисистемный воспалительный синдром, далее – MIS-C), связанный с COVID-19, как новое и часто тяжелое проявление инфекции SARS-CoV-2 [2]. MIS-C включает в себя один из следующих симптомов либо их комбинацию: повышение температуры тела выше 38,5 °C на протяжении суток, гемодинамические нарушения, чрезмерную утомляемость, боли в животе, диарею, тошноту, сыпь, конъюнктивит, миалгию. Течение и проявления MIS-C имеют сходство с болезнью Кавасаки, синдромом токсического шока, бактериальным сепсисом и синдромом активации макрофагов [10-13]. Разнообразие и неоднозначность симптомов являются проблемой при проведении дифференциальной диагностики. Поэтому при определении MIS-C наряду с вышеперечисленными симптомами необходимо учитывать: 1) настоящий или недавний положительный результат теста на SARS-CoV-2 с применением метода ПЦР, серологического метода или экспресс-метода на выяв-

ление антител; 2) контакт с заболевшим COVID-19 в течение 4-х недель до возникновения симптомов; 3) отсутствие других возможных вариантов диагноза. Также диагностику мультисистемного воспалительного ответа при COVID-19 затрудняет то факт, что полимеразная цепная реакция (ПЦР) на SARS-CoV-2 у пациентов с MIS-C может быть как положительной, так и отрицательной [10]. MIS-C является предиктором развития «цитокинового шторма» и увеличивает вероятность неблагоприятного течения заболевания.

Целью работы являются: анализ течения заболевания у детей на базе отделения инфекционной реанимации, обзор клинических случаев и систематизация полученных результатов с целью определения наиболее частых вариантов течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и ее осложнений у детей.

В ноябре 2020 года в García-Salido et al. Crit Care опубликована статья о тяжелом проявлении SARS-CoV-2 у детей и подростков – от пневмонии COVID-19 до мультисистемного воспалительного синдрома. Было проведено многоцентровое проспективное исследование на базе ОИТ клиник в Испании. В исследовании приняли участие 74 ребенка разных возрастных групп с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. Описаны характеристики детей, поступивших в ОИТ с MIS-C, по сравнению с детьми, поступившими с инфекцией SARS-CoV-2 с другими признаками, такими как пневмония COVID-19 [2]. По результатам исследования сделаны выводы, что мультисистемный воспалительный синдром является наиболее частым проявлением у детей в критическом состоянии с инфекцией SARS-CoV-2. Респираторные симптомы у пациентов с MIS-C были менее частыми, тогда как частота желудочно-кишечных симптомов, утомляемости в этой группе была выше. Также

группа с MIS-C представила более высокую распространенность симптомов острой сердечно-сосудистой недостаточности и шока. Дополнительными симптомами при MIS-C являются: лихорадка, кашель, одинофагия, ринорея, диарея, тошнота, рвота, снижение аппетита, головная боль, раздражительность, нарушение сознания, судороги, повышенная утомляемость, миалгии, боли в животе. Кроме всего прочего, мультисистемный воспалительный ответ у детей имеет симптомы, присущие гипервоспалительным синдромам при болезни Kawasaki и септическом шоке [14]. Мультисистемный воспалительный ответ у детей в тяжелых клинических случаях следует рассматривать в разрезе вирусного сепсиса. У больных COVID-19 в критическом состоянии наблюдается клиническая картина септического шока с развитием полиорганной недостаточности. Причинами развития сепсиса могут служить: резистентность к антибиотикам в связи с широким и агрессивным применением последних, появление новых вирусов с их способностью к мутированию, снижение иммунного статуса пациентов, низкий или недостаточный уровень организации медицинской помощи населению, а также низкий социальный уровень [15]. Основные составляющие патогенеза выраженных внутрисосудистых и гемодинамических нарушений – развитие тяжелого синдрома системного воспалительного ответа с выбросом в системный кровоток большого количества медиаторов воспаления, в первую очередь цитокинов, которые формируют так называемый «цитокиновый шторм» с массивным повреждением эндотелия, активацией лейкоцитов обоих коагуляционных путей, нарушением фибринолиза, активацией системы комплемента, с нарушением обмена катехоламинов и глюкокортикоидов [16]. Ключевым патологическим звеном является активация системы свертывания крови, что приводит к коагулопатии потребления и внутрисосудистому свертыванию в микроциркуляторном русле. Будет этот процесс генерализованным или локализованным – зависит от состояния иммунной системы, свертывающей системы организма, тромбоцитов и лейкоцитов, а также системы комплемента [16]. Не только медиаторы воспаления влияют прямо или опосредованно на систему свертывания крови, но и факторы свертывания и противосвертывания непосредственно могут оказывать влияние на воспаление [17]. Среди множества участников иммунного ответа в процессе воспалительной реакции нейтрофилы занимают одно из самых важных мест. Нейтрофилы являются первичным источником тканевого фактора – основного активатора внеш-

него пути свертывания [18]. Мощный выброс цитокинов иммунной системой в ответ на вирусную инфекцию и/или вторичные инфекции могут привести к симптомам сепсиса [21]. Предикторами развития данного состояния могут быть преморбидный фон, иммунодефицитные состояния различного генеза, коинфекция с респираторно-синцитиальным вирусом. [19]. По предварительным данным из разных стран можно сделать вывод, что блокирование гиперактивации иммунитета на уровнях ИЛ-1 и ИЛ-6 может быть эффективно для лечения больных с тяжелой формой коронавируса благодаря подавлению или предотвращению «цитокинового шторма» [21].

В ходе исследования инфекция SARS-CoV-2 микробиологически подтверждена у 82,4% пациентов. Обнаружена вирусная РНК методом ПЦР у 59,5%. Серологические тесты были выполнены половине пациентов, у 73% из которых результаты были положительными. Микробиологически диагноз не подтвердился у 17,6% пациентов с высоким подозрением на инфекцию SARS-CoV-2 (согласно клиническим, эпидемиологическим или радиологическим данным или исходя из соответствия критериям MIS-C). Среди пациентов без MIS-C вирусная РНК была обнаружена с помощью ПЦР у 89,7%, а в группе MIS-C ПЦР была положительной лишь у 40% пациентов. 63% пациентов с отрицательным результатом ПЦР в группе MIS-C имели серологическое подтверждение инфекции SARS-CoV-2. В целом течение инфекции SARS-CoV-2 у детей более легкое по сравнению со взрослыми [5]. Респираторные проблемы у детей встречаются реже, чем у взрослых [3]. На сегодняшний день детей с инфекцией SARS-CoV-2 можно разделить две большие группы: пациенты с MIS-C и пациенты с респираторными симптомами, включая ОРДС и более классическое течение COVID-19 [2]. Исходя из результатов лабораторных исследований, у детей с MIS-C обнаруживали резко повышенные острофазовые показатели, которые превышают таковые в когорте пациентов без MIS-C. Абсолютное количество лейкоцитов было не слишком повышено и примерно одинаково в обеих группах, но у пациентов с мультисистемным воспалительным ответом отмечалась тяжелая лимфопения, тромбоцитопения, нейтрофилия, высокий нейтрофильно-лимфоцитарный индекс. Гипервоспалительный ответ у пациентов без MIS-C, нуждающихся в проведении ИВЛ, скорее был связан с тяжестью состояния и развитием двусторонней пневмонии в результате классического течения COVID-19 [20, 21]. Несколько авторов предположили, что в основе патогенеза MIS-C лежит механизм иммунной дис-

регуляции [22]. Такая гипотеза частично объясняет тот факт, что ПЦР была отрицательной более чем у половины пациентов с MIS-C, но серологическое исследование дало положительный результат на SARS-CoV-2 у многих из этой группы пациентов. Таким образом, MIS-C может лежать в основе нарушения регуляции иммунной системы, при этом вирусная инфекция вызывает гипервоспалительный ответ, не являясь прямым проявлением инфекции SARS-CoV-2 [23].

Наблюдение и анализ клинических случаев проходил на базе отделения интенсивной терапии для детей с инфекционной патологией. В период с сентября 2020 года по февраль 2021 в отделение было принято 17 детей с подозрением на инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. Выборку составили 15 детей с подтвержденным диагнозом в возрасте от 2 до 15 лет. Причинами предварительного диагноза COVID-19 служили: эпидемиологический анамнез (контакт с людьми, перенесшими COVID-19 или респираторные расстройства, выезд за границу в течение последних 14 дней), результаты лабораторных исследований (положительные результаты ПЦР, серологического исследования, лимфопения, нейтрофилез, высокий нейтрофильно-лимфоцитарный индекс), наличие фебрильной лихорадки, дыхательной недостаточности с выраженной кислородозависимостью, вовлечение в процесс различных систем, при условии исключения заболевания, течение которого типично для данных проявлений. У всех детей регулярно проводили клинический анализ крови, мочи и биохимический анализ крови. Рутинно при поступлении были взяты бактериологические посева из зева и кал на кишечную группу. Рентгенография органов грудной клетки проводилась лишь детям с длительностью клинических проявлений пневмонии более 7 дней и только в случаях ухудшения состояния или отсутствия динамики. Ранее 7 дней от начала развития заболевания этот метод обследования является неинформативным. По показаниям проводилась спиральная компьютерная томография органов грудной клетки и головного мозга.

У 7 из 15 (46,7%) пациентов ПЦР к SARS-CoV-2 был положительным. У 6 из 7 детей этой группы положительный ПЦР обнаруживался только в 1 мазке, а у 1 ребенка – в обоих мазках. У 6 из 15 детей (34%) при отрицательном результате ПЦР к SARS-CoV-2 получены положительные результаты серологического исследования («Ecotest rapid diagnostic test COVID-19») в виде наличия Ig M и/или IgG. У 2 из 15 (13,3%) детей были получены отрицательные результаты двух исследований ПЦР к SARS-CoV-2, а также отсутствовали Ig M и/или G при серологическом исследо-

вании, этим пациентам диагноз «COVID-19. Двусторонняя бронхопневмония. Дыхательная недостаточность 1-2 степени» был поставлен клинико-эпидемиологически. У большинства детей в разгар заболевания абсолютное количество лейкоцитов было не слишком повышено, однако отмечался нейтрофилез, лимфопения и высокий нейтрофильно-лимфоцитарный индекс.

Большинство пациентов поступали в ОИТ на 7-14-й день от начала заболевания и предварительно получали лечение (антибактериальная терапия: защищенные пенициллины, макролиды, цефалоспорины III-IV поколения; противовирусная терапия: виферон, анаферон; симптоматическая терапия: муколитики, жаропонижающие средства (нурофен), оральные антисептики, сосудосуживающие капли в нос; ингаляции: беродуал, пульмикорт) амбулаторно либо в стационаре по месту жительства без должного клинического эффекта. У 7 из 15 пациентов заболевание развилось остро, со стремительным ухудшением состояния дети были госпитализированы. У 100 % детей отмечалась фебрильная лихорадка длительностью от 1 до 10 дней, а также нарушение общего состояния в виде слабости, ухудшения аппетита, головной боли, сонливости. Основными жалобами при поступлении служили: заложенность носа без отделяемого, затруднение дыхания, одышка, непродуктивный кашель, снижение сатурации кислорода в крови, цианоз, боль в горле. У 11 из 15 (73,3%) детей наблюдались клинические проявления бронхопневмонии: одышка с участием вспомогательной мускулатуры, тахипное, снижение сатурации кислорода до 75-88%, цианоз носогубного треугольника, акроцианоз и «мраморный» рисунок на коже туловища и конечностей, непродуктивный кашель, перкуторные и аускультативные данные (локальное притупление легочного звука и/или коробочный оттенок звука при перкуссии, двусторонние крепитации, ослабление дыхания, свистящие хрипы). У 5 из 11 (45,5%) детей диагноз двусторонней бронхопневмонии был подтвержден результатами обзорной рентгенографии органов грудной клетки. У 6 из 11 (54,5%) детей с клиникой пневмонии отмечалась выраженная кислородозависимость с необходимостью проведения постоянной респираторной поддержки увлажненным кислородом длительностью от 3 до 7 дней. Один ребенок нуждался в продленной искусственной вентиляции легких. У 4 детей с пневмонией в разгар заболевания имели место нарушения работы желудочно-кишечного тракта: рвота, диарея от 6 до 11 раз в сутки, абдоминальная боль (инфицирование внутри отделения возбудителями ОКИ было исключено). 2 из 15 детей

с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 имели клиническую картину лакунарной ангины с выраженным интоксикационным синдромом, у одного из этих детей также отмечалась диарея. Всего у 1 пациента из 12 при поступлении основными жалобами были расстройство стула и рвота. Одному ребенку был выставлен диагноз «Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19: с поражением слизистых, кожи, мышц, суставов, мозговых оболочек, печени». У ребенка с MIS-C присутствовали следующие симптомы: гиперестезия, ноющая боль в крупных суставах, миалгия, очаговая симптоматика и положительные менингеальные знаки, склерит, конъюнктивит, обильная сыпь, расстройства микроциркуляции, тахикардия, тенденция к гипотонии, абдоминальные боли (более подробно течение заболевания описано ниже). Поражения кожи и слизистых отмечались у 4 из 15 пациентов: первый пациент – с мультисистемным воспалительным ответом; у другого больного с ведущим синдромом поражения ЖКТ имели место гиперпигментация и крупнопластинчатое шелушение голени; у третьего ребенка с пневмонией произошло обострение хронического рецидивирующего атопического дерматита. 1 пациент поступил с жалобами на боли в мышцах шеи в течение 2-х месяцев, при этом ребенок получал лечение ранее в другом стационаре (где и было обнаружено инфицирование SARS-CoV-2) по поводу двусторонней бронхопневмонии и лакунарной ангины. Неврологические нарушения отмечались у 4 из 12 пациентов и не имели общих признаков. Так, у одного из пациентов однократно дома отмечались впервые выявленные судороги длительностью до 5 минут без потери сознания и нарушения дыхания; во время нахождения в стационаре и далее после выписки расстройств со стороны ЦНС и остаточных явлений перенесенного приступа обнаружено не было. У второго ребенка, поступившего с клиникой пневмонии и основным заболеванием в виде врожденной аномалии развития головного мозга и сосудов с тетрапарезом и симптоматической эпилепсией, наблюдались учащение судорожных припадков с и увеличение их длительности. У третьего ребенка, также поступившего с дыхательной недостаточностью, в дальнейшем развился церебральный инфаркт с последующими признаками субарахноидального кровоизлияния слева в височно-лобном отделе и гидроцефалией, грубое поражение головного мозга и развившийся впоследствии апалический синдром. Неврологические нарушения были расценены как тяжелые осложнения на фоне течения

COVID-19. Ниже представлено более детальное описание клинических случаев.

Пациент 1. Девочка, 4 года, поступила в отделение интенсивной терапии для детей с инфекционной патологией с жалобами на повышение температуры тела выше 39°C, кашель, двукратную рвоту на фоне кашля, однократный зеленый стул. Давность заболевания – 7 дней. На пятый день от начала заболевания появилась одышка. Контакт с больными COVID-19 родители отрицают. На момент госпитализации состояние ребенка тяжелое. Сознание сохранено, общемозговой и грубой очаговой симптоматики нет. Обращала на себя внимание выраженная дыхательная недостаточность. Сатурация кислорода в крови при дыхании атмосферным воздухом – 87-88%. Отмечался цианоз носогубного треугольника и акроцианоз. Данные объективного осмотра (перкуссия и аускультация) свидетельствовали о двустороннем поражении легких. На фоне респираторной терапии увлажненным кислородом через лицевую маску с резервуаром потоком 8 л/мин сатурация повысилась до 98-99%. В клиническом анализе крови – небольшое повышение абсолютного количества лейкоцитов, лимфопения, высокий нейтрофильно-лимфоцитарный индекс. Ребенку была назначена стартовая антибактериальная терапия, глюкокортикоиды, антикоагулянты. Состояние больной ухудшилось на третий день пребывания в стационаре, когда, кроме респираторных расстройств, на первое место вышли явления острой церебральной недостаточности. При сохраненном сознании имели место: асимметрия лица, сглаженность левой носогубной складки, амимия левой половины лица, девиация языка влево, неполное смыкание век левого глаза, левосторонний гемипарез, нарушение артикуляции, невнятная речь, тремор правой ноги и головы, навязчивые движения в правой кисти. На вопросы отвечала быстро кивком головы. Учитывая неврологическую симптоматику, нарастание дыхательной недостаточности, ребенка перевели на ИВЛ (вдох провоцировался пациентом). На фоне проводимой ИВЛ спонтанная частота дыханий ребенка снизилась до 30 в минуту. На пятый день пребывания в стационаре у ребенка появились тонические судороги с потерей сознания. Повышение тонуса больше в правых конечностях в разгибателях. Решено ввести ребенка в медикаментозный сон с помощью продленной инфузии тиопентал натрия 1% (индукция 6 мг/кг, поддерживающая доза 3 мг/кг/час). При снижении дозы препарата или его отмене возникали тонические судороги длительностью до 3 мин, влекли за собой гипертермию до 39,5°C. На фоне проводимого лечения состо-

яние ребенка оставалось тяжелым, сохранялись неврологическая симптоматика, явления дыхательной недостаточности, коагулопатии.

В мазках со слизистых оболочек носо- и ротоглотки на коронавирус методом ПЦР на 10-й и 24-й день заболевания были обнаружены РНК коронавируса 2019 nCoV. Перед выпиской ребенка был проведен Ecotest rapid diagnostic test COVID-19 – обнаружены IgG. На момент начала прогрессирования неврологической симптоматики произведена СКТ головного мозга – обнаружены признаки центрального инфаркта головного мозга; СКТ органов грудной клетки – выявлены признаки двусторонней пневмонии.

Ребенок находился на ИВЛ 18 дней. После экстубации самостоятельное дыхание адекватное, однако сохранялся выраженный судорожный синдром. Всего больная провела в отделении 38 дней. На момент перевода в неврологическое отделение состояние тяжелое за счет неврологической симптоматики. Следит за персоналом, смотрит мультипликационные фильмы. Команды не выполняет, продуктивному контакту недоступна. Мышечный тонус значительно повышен в сгибателях верхних конечностей и разгибателях нижних. Голова фиксирована вправо. Проявлений дыхательной недостаточности не отмечалось. Глотательные движения сохранены, но основной объем кормления получала через назогастральный зонд. Перед выпиской, по данным СКТ головного мозга, сохранялись признаки субарахноидального кровоизлияния слева в лобно-височном отделе, гидроцефалии, очаговых изменений головного мозга сосудистого генеза; по данным СКТ органов грудной клетки, имели место признаки двусторонней пневмонии в стадии разрешения, динамика положительная. Ребенок переведен с диагнозом «COVID-19. Двусторонняя полисегментарная бронхопневмония. Состояние после продленной ИВЛ, катетеризации центральных вен. Нарушение мозгового кровообращения в бассейне правой среднемозговой артерии по ишемическому типу, в стадии кистозной инволюции. Гидроцефалия. Геморрагический энцефалит. Тетрапарез. Аппалический синдром».

Пациент 2. Мальчик 12 лет доставлен в ОИТ с жалобами на повышение температуры тела до 40,0°C, сыпь на теле, боль в мышцах, гиперестезию, склерит, конъюнктивит. Заболевание началось остро с повышения температуры тела до 37,5°C. Состояние ухудшилось, когда температура тела повысилась до 40,0°C, появилась тошнота, головная боль, боль в мышцах и крупных суставах, сыпь. Госпитализирован в стационар по месту жительства, где на фоне терапии отсутствовала положительная динамика. Госпитализи-

зирован в отделение интенсивной терапии для детей с инфекционной патологией с предварительным диагнозом «Острый менингоэнцефалит неуточненной этиологии, тяжелое течение. Задержка психомоторного развития. Сепсис? ДВС-синдром». Из анамнеза жизни известно, что ребенок находится на диспансерном учете с диагнозом «Задержка психического развития». При поступлении общее состояние ребенка тяжелое за счет интоксикационного, гипотермического синдромов и общеневрологической симптоматики. Ребенок в сознании, продуктивному контакту доступен, ориентирован в пространстве, личности и времени. Отмечалась легкая сглаженность левой носогубной складки. Были выражены ригидность мышц затылка, положительные симптомы Кернига, Брудзинского. Мышечный тонус снижен с тенденцией к гипотонии. Сила в конечностях снижена симметрично. Не стоит, не сидит. Гиперестезия, светобоязнь. Тургор мягких тканей и эластичность снижены. Кожные покровы бледно-иктеричные. На пояснице, над крупными суставами, ягодицах, мошонке – пятнисто-розеолезная с тенденцией к слиянию, исчезающая при надавливании сыпь. Склеры гиперемированы, иктеричны. На твердом небе единичные мелкоточечные элементы кровоизлияний. Респираторных расстройств не отмечалось. Тахикардия. Склонность к гипотонии: АД – 81/59 mmHg. Живот чувствителен при пальпации в правом подреберье и эпигастральной области. Гепатоспленомегалия. По назогастральному зонду получено отделяемое типа «кофейной гущи».

При поступлении в клиническом анализе крови – гиперлейкоцитоз с выраженным сдвигом лейкоцитарной формулы до юных форм, лимфопения, ускоренная СОЭ до 50 мм/час, тромбоцитопения. В биохимическом анализе крови отмечалась азотемия, гипогликемия, гипербилирубинемия, повышение уровня трансаминаз, повышение уровня фибриногена в 2 раза, гипокоагуляция. В клиническом анализе ликвора выявлена белково-клеточная диссоциация с преобладанием нейтрофилов. Бактериологические посевы мазка из зева, кала, мочи, крови, ликвора роста патогенной флоры не дали. РНК коронавируса 2019 nCoV SARS-CoV-2 методом ПЦР обнаружена не была. После проведения экспресс – теста «Ecotest rapid diagnostic test COVID-19, IgG/IgM» обнаружены IgG.

На фоне проводимого лечения состояние ребенка значительно улучшилось. Постепенно регрессировала очаговая симптоматика, симптомы раздражения мозговых оболочек. Через 7 дней на фоне антибактериальной терапии ликвор был санирован. Регрессировал ДВС-

синдром. Исчезли сыпь, артралгии и миалгии. Ребенок постепенно начал сам сидеть, затем ходить. Показатели крови пришли в норму. Пациент переведен в отделение общего профиля на 16-е сутки с момента поступления в удовлетворительном состоянии с диагнозом: «Мультисистемный воспалительный синдром у детей ассоциированный COVID-19 (IgG к SARS-CoV-2 «+»): с поражением слизистых, кожи, мышц, суставов, мозговых оболочек, печени». В лечении мультисистемного воспалительного синдрома на примере данного клинического случая можно отметить такие ключевые моменты, как трансфузия иммуноглобулина G, трансфузия одноклассной лейкофильтрованной плазмы, адекватная антибактериальная терапия, длительная терапия кортикостероидами, введение гепарина, инфузионная терапия.

Проанализировав клинические случаи отделения интенсивной терапии с инфекционной патологией, можно сделать вывод, что причиной тяжелого течения SARS-CoV-2-инфекции, а в частности такого варианта ее развития как мультисистемный воспалительный ответ у детей со всем разнообразием клинических проявлений, является не что иное, как нарушение регуляции иммунной системы с невозможностью обеспечить нормальный ответ организма на вмешательство агента. Исходя из практики, мы пришли к выводу, что в ранней диагностике и успешном лечении нельзя забывать о роли пропедевтики и азах обследования больного. Инструментальные и лабораторные методы обследования всегда должны быть для врача лишь «помощником» в диагностике патологии. Так, необходимо помнить, что при SARS-CoV-2 – ассоциированной пневмонии, проведение рентгенографии органов грудной клетки ранее 5-7 суток от начала заболевания является неинформативным. По истечении этого срока рентгенографию целесообразно проводить в случае ухудшения состояния или отсутствия должного эффекта от проводимой терапии. При отсутствии перкуторных и аускультативных данных, определяющих поражение легких, необходимо помнить о возможности развития васкулита. Васкулит легочных сосудов как проявление системного васкулита вписывается в концепцию развития мультисистемного воспалительного ответа у детей.

Большинство детей поступали в стационар на 5-14-й день заболевания и амбулаторно получали лечение в виде: противовирусных препаратов (арбидол, виферон), сосудосуживающих капель в нос, муколитиков, оральных антисептиков, антибиотиков (защищенные пенициллины, макролиды, цефалоспорины III-IV по-

колений). Обращает на себя внимание тот факт, что ни в одном из случаев, где применялась противовирусная терапия, не был назначен арепливир. Арепливир является единственным противовирусным препаратом, включенным в клинические рекомендации по лечению коронавирусной инфекции. Также проблемой является стартовая антибактериальная терапия, назначаемая в поликлинике. Получив курс защищенных пенициллинов, макролидов или цефалоспоринов амбулаторно, ребенок поступает в ОИТ в тяжелом состоянии с приобретённой бактериальной резистентностью. Длительное пребывание в стационаре и тяжелое течение инфекции вынуждают идти по пути эскалации антибактериальной терапии и рутинно применять антибиотики «резерва». Приобретенная резистентность косвенно может влиять на дальнейшее ухудшение состояния и развития сепсиса.

У детей невозможно прогнозировать реакцию на вакцинацию. Будет ли эта реакция нормальной, гипо- или гипертрофической, зависит от возможностей иммунной регуляции организма и от состояния естественных антикоагулянтных систем.

В лечении инфекции SARS-CoV-2 необходимо следовать клиническим рекомендациям. При легкой форме необходимо ограничиться симптоматической терапией. Среднетяжелое течение заболевания: при наличии дыхательной недостаточности пациенты получают оксигенотерапию потоком кислорода 1-4 л/минуту; противовирусные препараты, а именно арепливир или рекомбинантный интерферон-альфа (дети из групп риска с сопутствующими заболеваниями или иммунодефицитом); низкомолекулярные гепарины в профилактической дозе под контролем коагулограммы. Антибактериальная терапия противопоказана без признаков бактериального воспаления или перехода в тяжелую форму; при подозрении на развитие типичной бактериальной пневмонии стартовыми антибиотиками должны выступать амоксициллин, амоксициллин/клавулат или цефтриаксон, а при подозрении на развитие атипичной пневмонии назначают макролиды. При наличии тяжелой формы заболевания продолжается кислородотерапия; антикоагулянты назначаются в терапевтической дозе; применяются глюкокортикоиды; антибактериальная терапия – при наличии симптомов бактериальной инфекции. В период развития мультисистемного воспалительного ответа, кроме вышеперечисленных препаратов, в терапию включают иммуноглобулин человеческого нормальный, ацетилсалициловую кислоту (в случае развития Kawasaki-подобного синдрома, васкулита, коронарита),

кардиотоники и вазопрессоры (в случае развития шока).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей заболевание, вызванное SARS-CoV-2, зачастую протекает легче, чем у взрослых. Однако встречаются случаи, когда к стандартному течению процесса присоединяются тяжелые симптомы, требующие немедленной госпитализации в ОИТ. По результатам наших наблюдений, большинство детей обращаются в стационар с выраженными дыхательными расстройствами на фоне течения COVID-19. Нельзя оставить без внимания также наличие и других важных симптомов, проявляющихся в различных комбинациях. К наиболее частым можно отнести: длительную фебрильную лихорадку, нарушение общего самочувствия (головная боль, снижение аппетита, слабость, сонливость), расстройства желудочно-кишечного тракта (рвота, жидкий стул, абдоминальные боли), вовлечение в процесс лимфоидной ткани (лакунарная ангина), неврологические нарушения в виде грубой очаговой и общемозговой неврологической симптоматики на фоне ишемического инфаркта головного мозга, болезнь Кавасаки, высыпания на коже, лимфопения и высокий нейтрофильно-лимфоцитарный индекс. Данное разнообразие

симптомов и варибельность их комбинаций говорит о том, что у детей, наряду с классическим течением COVID-19, имеет место мультисистемный воспалительный синдром, вовлекающий в процесс наиболее спровоцированные и «слабые» органы и системы. Тот факт, что больше, чем у половины детей ПЦР-тест к SARS-CoV-2 был отрицательным, подтверждает связь COVID-19 с мультисистемным воспалительным синдромом, при котором происходит нарушение регуляции иммунного ответа у детей. Данных, приведенных в статье, недостаточно для точного описания течения мультисистемного воспалительного синдрома у детей. Необходимы более обширные исследования с привлечением разнообразных методов лабораторной и инструментальной диагностики. Однако уже неоспоримым и доказанным является тот факт, что инфекция SARS-CoV-2 может протекать с разнообразием клинических признаков и крайне стремительным вовлечением в процесс ранее интактных органов и систем. Поэтому у ребенка с подозрением на COVID-19 инфекцию любой возникший симптом следует расценивать как вариант течения инфекции на фоне нарушения регуляции иммунного ответа с целью своевременного оказания помощи и коррекции терапии.

А.Н. Колесников, А.В. Киреев, Ю.Н. Поляхова

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Анализ течения заболевания у детей на базе отделения инфекционной реанимации, обзор клинических случаев и систематизация полученных результатов в данной статье направлены на определение наиболее частых вариантов течения инфекции, вызванной коронавирусной инфекцией, и ее осложнений у детей. Описываются особенности течения мультисистемного воспалительного ответа у детей, предвестники развития «цитокинового шторма» и развития сепсиса. Наблюдение проходило на базе отделения интенсивной терапии для детей с инфекционной патологией. Выборку составили 15 детей с подтвержденным диагнозом в возрасте от 2 до 15 лет. Большинство случаев связано с выраженными дыхательными расстройствами на фоне течения коронавирусной инфекции. Также большой удельный вес приходится на следующие симптомы: длительная фебрильная лихорадка, нарушения общего самочувствия (головная боль, снижение аппетита, слабость, сонливость), расстройства желудочно-кишечного тракта (рвота, жидкий стул, абдоминальные боли), вовлечение в процесс лимфоидной ткани (лакунарная ангина), неврологические нарушения в виде грубой очаговой и об-

щемозговой неврологической симптоматики на фоне ишемического инфаркта головного мозга, кавасаки-подобный синдром, высыпания на коже, лимфопения и высокий нейтрофильно-лимфоцитарный индекс. Данное разнообразие симптомов и варибельность их комбинаций говорит о том, что у детей, наряду с классическим течением коронавирусной инфекции, имеет место мультисистемный воспалительный синдром. У детей с гиперреакцией на возбудитель коронавирусной инфекции с большой вероятностью развивается ухудшение состояния за счет «цитокинового шторма» и сепсиса. Коронавирусная инфекция провоцирует мультисистемный воспалительный синдром, при котором происходит нарушение регуляции иммунного ответа у детей. При подозрении на коронавирусную инфекцию любой возникший симптом следует расценивать как вариант течения инфекции на фоне нарушения регуляции иммунного ответа с целью своевременного оказания помощи и коррекции терапии. Обзор имеет прикладное значение в виде более быстрой и четкой диагностики мультисистемного воспалительного ответа у детей и, как следствие, своевременное применение патогенетической тера-

пии и проведение эпидемиологических мероприятий, направленных на предупреждение распространения коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, мульти-системный воспалительный синдром у детей, поли-органная недостаточность, пневмония, делирий, болезнь Кавасаки, сепсис.

A.N. Kolesnikov, A.V. Kireev, Yu.N. Polyakhova

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

FEATURES OF THE COURSE OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION IN CHILDREN: LITERATURE REVIEW AND OWN OBSERVATIONS

Analysis of the course of diseases in children on the basis of the infectious intensive care unit, a review of the clinical case and the systematization of the results obtained in this article are aimed at determining the most frequent variants of the course of infection caused by coronavirus infection and its complications in children. Description of the features of the course of the multisystem inflammatory response in children. Determination of the precursors of the development of «cytokine storm» and the development of sepsis. The observation took place on the basis of the intensive care unit for children with infectious pathology. The sample consisted of 15 children with a confirmed diagnosis, aged 2 to 15 years. Most cases are associated with severe respiratory distress associated with the course of COVID-19. Also, a large proportion is made up of such symptoms as: prolonged febrile fever, violation of general well-being (headache, loss of appetite, weakness, drowsiness), disorders of the gastrointestinal tract (vomiting, loose stools, abdominal pain), involvement of lymphoid tissue (lacunar angina) in the process, neurological disorders in the form of gross focal and general cerebral neurological symptoms against the background of ischemic cerebral infarction, kawasaki-

like syndrome, skin rashes, lymphopenia and a high neutrophil-lymphocyte index. This variety of symptoms and the variability of their combinations suggests that children, along with the classic course of coronavirus infection, have a multisystem inflammatory syndrome. Children with hyperreaction to the causative agent of coronavirus infection are likely to develop a deterioration due to the «cytokine storm» and sepsis. Coronavirus infection provokes multisystem inflammatory syndrome, in which dysregulation occurs immune response in children. If a coronavirus infection is suspected, any symptom that has arisen should be regarded as a variant of the course of the infection against the background of a dysregulated immune response in order to provide timely assistance and correct therapy. The review has practical value in the form of a faster and more accurate diagnosis of multisystem inflammatory response in children and, as a consequence, the timely use of pathogenetic therapy and epidemiological measures aimed at preventing the spread of coronavirus infection.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, multisystem inflammatory syndrome in children, multiple organ failure, pneumonia, delirium, Kawasaki disease, sepsis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Особенности клинических проявлений и лечений заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей, версия 2, 2020: методические рекомендации. URL: https://minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf
2. García-Salido A., de Carlos Vicente J.C., Belda Hofheinz S. et al. Severe manifestations of SARS-CoV-2 in children and adolescents: from COVID-19 pneumonia to multisystem inflammatory syndrome: a multicentre study in pediatric intensive care units in Spain. *Crit Care*. 2020; 24: 666. doi: 10.1186/s13054-020-03332-4
3. Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020; 109: 1088-1095. doi: 10.1111/apa.15270
4. Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y.Y., Qu J. et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1663-1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073
5. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z. et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020; 145 (6): e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702
6. Tagarro A., Epalza C., Santos M. et al. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr*. 2021; 175 (3): 316-317. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346
7. Garazzino S., Montagnani C., Donà D., Meini A., Felici E., Vergine G. et al. Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary

REFERENCES

1. Osobennosti klinicheskikh proyavlenii i lechenii zabol-evaniya, vyzvannogo novoi koronavirusnoi infektsiei (COVID-19) u detei, versiya 2, 2020: metodicheskie rekomendatsii. URL: https://minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf (in Russian).
2. García-Salido A., de Carlos Vicente J.C., Belda Hofheinz S. et al. Severe manifestations of SARS-CoV-2 in children and adolescents: from COVID-19 pneumonia to multisystem inflammatory syndrome: a multicentre study in pediatric intensive care units in Spain. *Crit Care*. 2020; 24: 666. doi: 10.1186/s13054-020-03332-4
3. Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020; 109: 1088-1095. doi: 10.1111/apa.15270
4. Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y.Y., Qu J. et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1663-1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073
5. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z. et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020; 145 (6): e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702
6. Tagarro A., Epalza C., Santos M. et al. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr*. 2021; 175 (3): 316-317. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346
7. Garazzino S., Montagnani C., Donà D., Meini A., Felici E., Vergine G. et al. Multicentre Italian study of SARS-

- data as at 10 April 2020. 2020; 25 (18): pii=2000600. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.18.2000600
8. Swann O.V., Holden K.A., Turtle L., Pollock L., Fairfield C.J., Drake T.M. et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ*. 2020; 370: m3249. doi: 10.1136/bmj.m3249
 9. Parri N., Lenge M., Buonsenso D. Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. *N Engl J Med*. 2020; 383: 187-190. doi: 10.1056/NEJMc2007617
 10. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS) – guidance for clinicians. URL: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims-guidance>
 11. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
 12. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). URL: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
 13. Kids with Kawasaki disease symptoms possibly linked to COVID-19; coronavirus infection leading to critical illness in children remains very infrequent. URL: <https://newsroom.heart.org/news/kids-with-kawasaki-disease-symptoms-possibly-linked-to-covid-19-coronavirus-infection-leading-to-critical-illness-in-children-remains-very-infrequent>
 14. Khemani R.G., Smith L.S., Zimmerman J.J., Erickson S. Acute Respiratory Distress Syndrome. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2015; 16, 5 suppl.: S23-S40. doi: 10.1097/PCC.0000000000000432
 15. Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Третьякова М.В., Риццо Д. и др. COVID-19, септический шок и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Часть 1. Вестник Российской академии медицинских наук. 2020; 75 (2): 118-128. doi: 10.15690/vramn1335
 16. Sanarelli G. De la pathogenie du cholera. *Le cholera experimental*. *Ann Inst Pasteur*. 1924; 38: 11-72. doi: 10.15690/vramn1335
 17. Ruf W., Ruggeri Z. Neutrophils release brakes of coagulation. *Nat Med*. 2010; 16: 851-852. doi: 10.1038/nm0810-851
 18. Badimon L., Vilahur G. Neutrophil extracellular traps: a new source of tissue factor in atherothrombosis. *European Heart Journal*. 2015; 36 (22): 1364-01366. doi: 10.1093/eurheartj/ehv105
 19. Chan J.F., Yuan S., Kok K.H., To K.K., Chu H., Yang J. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020; Vol. 395, 10223: 514-523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9
 20. Herold T., Jurinovic V., Arnreich C., Lipworth B.J., Hellmuth J.C., von Bergwelt-Baildon M. et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 146, 1: 128-136.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.008
 21. Del Valle D.M., Kim-Schulze S., Huang H.-H., Beckmann N.D., Nirenberg S., Wang B. et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med*. 2020; 26: 1636-1643. doi: 10.1038/s41591-020-1051-9
 22. Rostad C.A., Chahroudi A., Mantus G., Lapp S.A., Teherani M., Macoy L. et al. Quantitative SARS-CoV-2 Serology in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C). *Pediatrics Dec*. 2020; 146 (6): e2020018242. doi: 10.1542/peds.2020-018242
 23. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A., Martelli L., Ruggeri M., Ciuffreda M. et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020; Vol. 395, 10239: 1771-1778. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X
 - CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. 2020; 25 (18): pii=2000600. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.18.2000600
 8. Swann O.V., Holden K.A., Turtle L., Pollock L., Fairfield C.J., Drake T.M. et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ*. 2020; 370: m3249. doi: 10.1136/bmj.m3249
 9. Parri N., Lenge M., Buonsenso D. Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. *N Engl J Med*. 2020; 383: 187-190. doi: 10.1056/NEJMc2007617
 10. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS) – guidance for clinicians. URL: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims-guidance>
 11. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
 12. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). URL: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
 13. Kids with Kawasaki disease symptoms possibly linked to COVID-19; coronavirus infection leading to critical illness in children remains very infrequent. URL: <https://newsroom.heart.org/news/kids-with-kawasaki-disease-symptoms-possibly-linked-to-covid-19-coronavirus-infection-leading-to-critical-illness-in-children-remains-very-infrequent>
 14. Khemani R.G., Smith L.S., Zimmerman J.J., Erickson S. Acute Respiratory Distress Syndrome. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2015; 16, 5 suppl.: S23-S40. doi: 10.1097/PCC.0000000000000432
 15. Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Makatsariya A.D., Slukhanchuk E.V., Tretyakova M.V., Ritstso D. i dr. COVID-19, septicheskiy shok i sindrom disseminirovannogo vnutrisosudistogo svertyvaniya krovi. Chast' 1. Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk. 2020; 75 (2): 118-128 (in Russian). doi: 10.15690/vramn1335
 16. Sanarelli G. De la pathogenie du cholera. *Le cholera experimental*. *Ann Inst Pasteur*. 1924; 38: 11-72. doi: 10.15690/vramn1335
 17. Ruf W., Ruggeri Z. Neutrophils release brakes of coagulation. *Nat Med*. 2010; 16: 851-852. doi: 10.1038/nm0810-851
 18. Badimon L., Vilahur G. Neutrophil extracellular traps: a new source of tissue factor in atherothrombosis. *European Heart Journal*. 2015; 36 (22): 1364-01366. doi: 10.1093/eurheartj/ehv105
 19. Chan J.F., Yuan S., Kok K.H., To K.K., Chu H., Yang J. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020; Vol. 395, 10223: 514-523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9
 20. Herold T., Jurinovic V., Arnreich C., Lipworth B.J., Hellmuth J.C., von Bergwelt-Baildon M. et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 146, 1: 128-136.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.008
 21. Del Valle D.M., Kim-Schulze S., Huang H.-H., Beckmann N.D., Nirenberg S., Wang B. et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med*. 2020; 26: 1636-1643. doi: 10.1038/s41591-020-1051-9
 22. Rostad C.A., Chahroudi A., Mantus G., Lapp S.A., Teherani M., Macoy L. et al. Quantitative SARS-CoV-2 Serology in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C). *Pediatrics Dec*. 2020; 146 (6): e2020018242. doi: 10.1542/peds.2020-018242
 23. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A., Martelli L., Ruggeri M., Ciuffreda M. et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020; Vol. 395, 10239: 1771-1778. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X