

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Институт последипломного образования

Кафедра детских инфекционных болезней с курсом ПО

Заведующая кафедрой ДМН, профессор Мартынова Г. П.

РЕФЕРАТ
«КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19 И КОМОРБИДНОСТЬ»

Выполнила: ординатор 2 года
обучения по специальности
«Инфекционные болезни»
Чебодаева Милана Леонидовна

Красноярск 2022

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	3
АКТУАЛЬНОСТЬ.....	4
ПОРАЖЕНИЯ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА.....	4
ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ.....	6
ЗАБОЛЕВАНИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ.....	7
ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА.....	8
ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ.....	10
Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей с острым лимфобластным лейкозом. Клиническое наблюдение.....	11
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	16

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусы (*Coronaviridae*, CoVs) — это большое семейство РНК-содержащих вирусов (включает 2 подсемейства, 5 родов, 39 видов¹), которые у человека могут вызывать острые респираторные заболевания от легкой степени до таких тяжелых форм, как ближневосточный респираторный синдром (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) и тяжелый острый респираторный синдром (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS).

Коронавирусы представляют собой оболочечные вирусы, содержащие одноцепочечную РНК положительной полярности, относятся к порядку *Nidovirales*, семейству *Coronaviridae*, которое включает 2 подсемейства — *Orthocoronavirinae* и *Letovirinae*.

Подсемейство *Orthocoronavirinae* включает 4 рода: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus*, *Deltacoronavirus*⁶. Как правило, α - и β -коронавирусы инфицируют млекопитающих, а γ - и δ -коронавирусы — птиц. К настоящему времени известно 6 видов коронавирусов, способных заражать людей: *Human coronavirus 229E*, *Human coronavirus NL63* (α -коронавирусы), *Betacoronavirus 1*, *Human coronavirus HKU1*, *Middle East respiratory syndrome-related coronavirus*, *Severe Acute Respiratory Syndrome-related coronavirus* (β -коронавирусы). Коронавирусы обладают самым крупным среди РНК-вирусов геномом, от 26 до 32 тыс. нуклеотидов, что в 2 и более раз превосходит геном любых других РНК-вирусов.

Вирион представителей подсемейства *Orthocoronavirinae* имеет сфероидную форму диаметром 120–160 нм. Вирионы всех коронавирусов имеют липидную оболочку с булавовидными пепломерами длиной 5–10 нм, формируемыми тримерами белка S. Наличие этих пепломеров, напоминающих зубцы короны, дало название всему семейству *Coronaviridae*. Помимо белка S вирусный геном кодирует основные структурные протеины: E (малый оболочечный белок), M (мембранный гликопротеин) и N (нуклеокапсидный белок). Гены неструктурных белков репликативного комплекса занимают две трети генома и транслируются в большой полипротеин, состоящий из 16 белков. Эти гены консервативны для всех коронавирусов. S-протеин ответственен за связывание с рецептором и последующее проникновение в клетку хозяина. M-протеин имеет три трансмембранных домена, он придает вириону его форму, вызывая изгиб мембраны. E-протеин необходим для вирусной сборки и выхода вируса из клетки, играя важную роль в патогенезе заболевания. Нуклеокапсид имеет спиральную симметрию и формируется фосфорилированным белком N, содержащим 2 домена, в комплексе с вирионной РНК. N-протеин также является антагонистом интерферона и

супрессором РНК-интерференции, тем самым способствуя вирусной репликации.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), распространяемая вирусом SARS-CoV-2, является вызовом системам здравоохранения всех стран мира. Наиболее частым проявлением COVID-19 является поражение дыхательной системы. Однако для этого заболевания характерна высокая активность воспаления и тромботические осложнения, приводящие к полиорганным поражениям. Ведение пациента с COVID-19 подразумевает не только лечение пневмонии и дыхательной недостаточности, но и своевременное распознавание и лечение поражения других органов-мишеней. Анализ факторов, связанных с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом COVID-19, указывает на важную роль коморбидной патологии. К состояниям, которые ассоциированы с неблагоприятным прогнозом, относят сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, хроническую обструктивную болезнь легких, хронические воспалительные заболевания кишечника, заболевания печени. Наиболее часто у пациентов при COVID-19 с наличием исходной коморбидной патологии развиваются осложнения, определяющие неблагоприятный прогноз: в 15–33% случаев – острый респираторного дистресс-синдрома, в 8% – острая дыхательная недостаточность, в 7–20% – острая сердечно-сосудистая недостаточности, в 3–8% – острой почечная недостаточность, в 71% – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Это означает, что профилактические меры в период пандемии COVID19 должны складываться как из мероприятий по предотвращению инфицирования, так и мероприятий, направленных на оптимальный контроль коморбидных состояний.

ПОРАЖЕНИЯ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

При легочной патологии показатели летальных исходов выше, чем у остального населения почти в 4-5 раз. Это объясняется рядом причин: снижена вентиляция легких; повышенное число микробов в дыхательных путях (при хроническом воспалении); нарушение местного иммунитета; применение гормональной терапии, подавляющей защитные функции слизистых оболочек. Сам же коронавирус негативно влияет на астму, так как любой вирус для организма является чужеродным, продукты его разрушения вызывают реакцию сенсибилизации. Она проявляется в обильном выделении биологически активных веществ, что

приводит к нарушению кровообращения в дыхательной системе. Больные астмой тяжелее переносят коронавирус, так как у них даже при легком его течении увеличивается частота и продолжительность приступов. Есть риск развития астматического статуса.

После проникновения инфекции в дыхательные пути вирусы внедряются в эпителиальные клетки (наружный слой слизистой), активно размножаются, разрушая защитный покров. У астматиков они быстро переходят в мельчайшие отделы бронхов и альвеолы (пузырьки для газообмена). Коронавирус там вызывает обильное пропотевание (переход через стенку сосуда) из крови белков, жидкости и иммунных клеток в легочную ткань. Происходит обширное разрушение сурфактанта, поддерживающего альвеолы открытыми для воздуха, поэтому они спадаются и нарушается процесс дыхания. На этом этапе больному срочно нужна искусственная вентиляция легких для спасения жизни.

Кроме того, в первых рекомендациях по ведению пациентов с COVID-19 высказано опасение относительно терапии ингаляционными (ИГКС) и системными глюкокортикостероидными (СГКС) препаратами, так как есть данные, что они могут увеличивать репликацию вируса и должны назначаться строго по показаниям (ОРДС, септический шок). Однако в настоящее время отсутствуют доказательства того, что эта группа пациентов имеет больший риск инфицирования SARS-CoV-2 и худший прогноз. Результаты метаанализа, в котором изучены 46 248 случаев заболевания COVID-19, включенных в 8 исследований, позволили уточнить, что число пациентов с ХОБЛ и БА в общей выборке составило 2,4%.

В популяции курильщиков в 1,4 раза выше риск развития тяжелого течения COVID-19 (ОР 1,4, 95% ДИ 0,98–2) и в 2,4 раза выше риск госпитализации в отделение интенсивной терапии и реанимации с целью проведения ИВЛ и/или летального исхода по сравнению с некурящими пациентами (ОР 2,4, 95% ДИ 1,43–4,04). Заявления о том, что никотин снижает восприимчивость рецепторов АПФ2, а значит, и риск заражения и тяжелого течения COVID-19, не подтверждены эпидемиологическими исследованиями. 5 апреля 2020 г. была опубликована обновленная редакция Глобальной инициативы по БА (GINA 2020), в которую добавлен раздел по ведению пациентов с астмой во время коронавирусной инфекции. Рекомендации предписывают продолжать базисную терапию в полном объеме (как в виде монотерапии ИГКС, так и в сочетании с длительно действующими бронхолитиками). Не следует прерывать прием СГКС пациентам с тяжелой астмой, которым ранее была назначена данная терапия. При обострении БА необходимо усилить терапию короткодействующими бронхолитиками. Из ИГКС предпочтение стоит отдавать беклометазону в эквивалентной дозе, также с осторожностью использовать сальметерол.

ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

При коронавирусной инфекции в качестве наиболее вероятных механизмов острого повреждения миокарда описаны прямая кардиотоксичность, «цитокиновый шторм», коагулопатия с развитием ДВС-синдрома, повышенная активность симпатoadреналовой системы, ОРДС, тяжелая гипоксемия, способствующие дестабилизации хронических сердечно-сосудистых заболеваний с развитием острого коронарного синдрома, аритмий, в том числе фатальных, вирусного, токсического миокардита, воспалительной кардиомиопатии, перикардита, прогрессирования сердечной недостаточности, острой почечной недостаточности, кардиогенного шока.

Острое повреждение сердечно-сосудистой системы характеризуется повышением уровней тропонина (лабораторный маркер некроза миокарда) и N-концевого пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP, лабораторный маркер сердечной недостаточности), что подтверждается неуклонным ростом уровней этих показателей от момента поступления в стационар до смертельного исхода.

Повышение тропонина в сыворотке крови пациентов с COVID-19 может быть обусловлено острым повреждением миокарда, миокардитом, кардиомиопатией Такоцубо, инфарктом миокарда 1 и 2 типа, ретромбозом, в связи с чем интерпретация изменений уровня данного показателя в некоторых случаях затруднительна и должна осуществляться с учетом клинической картины и результатов инструментальных исследований.

По мнению экспертов, продолжение приема статинов, бета-блокаторов, ингибиторов АПФ, ацетилсалициловой кислоты, вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, учитывая повышенный риск вторичного бактериального процесса, способны улучшить прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями во время пандемии, однако подход к каждому пациенту должен быть строго индивидуальным. Так как SARS-COV-2 использует АПФ2 как рецептор для проникновения в клетку, на начальных этапах пандемии возникало предположение, что ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы могут повышать экспрессию АПФ2 и усугублять риски у пациентов с COVID-19. Результаты ретроспективного исследования ассоциации применения ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) со смертностью у 1128 пациентов с COVID-19 и АГ продемонстрировали, что продолжение применения АПФ / БРА было связано с более низким либо аналогичным риском смертности от всех причин по сравнению с показателем в группе лиц, не принимавших данные лекарственные средства.

Таким образом, при лечении пациентов с COVID-19 и ССЗ необходимо учитывать кардиотоксические эффекты противовирусных лекарственных средств и межлекарственные взаимодействия с терапией, применяющейся у пациентов с коморбидной патологией, и помнить о

потенциальных отдаленных влияниях инфекции SARS-COV-2 на функционирование сердечно-сосудистой системы– риске нарушений липидного и углеводного обменов; клинических проявлениях коагулопатий; повторных инфарктах миокарда, инфарктах мозга, тромбозах стентов, тромбозах.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Широкая распространенность сахарного диабета в популяции, характерные для данного заболевания метаболические нарушения и неблагоприятное влияние хронической гипергликемии на иммунную систему обуславливают высокую частоту встречаемости СД среди пациентов с подтвержденным COVID-19.

СД является одним из наиболее важных сопутствующих заболеваний, связанных с тяжестью всех трех известных патогенных коронавирусных инфекций человека, включая COVID-19. Международная группа экспертов в области диабета и эндокринологии отмечает, что в зависимости от глобального региона, 20-50% пациентов с COVID-19 имели СД 2 типа.

СД 2 типа является значимым фактором риска развития тяжелой пневмонии, ОРДС взрослых и септического течения вирусной инфекции, ассоциированного с развитием полиорганной недостаточности, повышением риска осложнений и смерти. Риск неблагоприятного исхода возрастает при увеличении индекса массы тела $>40 \text{ кг/м}^2$.

Важное место в период пандемии для пациентов с СД 1 и 2 типа занимает осуществление регулярного мониторинга глюкозы плазмы. В период пандемии пациенту с СД желательно сформировать определенный запас лекарственных препаратов (инсулина для пациентов с СД 1 типа), расходных материалов для глюкометра, иметь в наличии набор для лечения гипогликемии (плюс глюкагон для внутримышечного введения), вести дневник учета уровня глюкозы крови, приема лекарственных препаратов, температуры, массы тела.

Госпитализации подлежат пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 с СД 1 и 2 типа. При среднетяжелом течении COVID-19 и появлении респираторных симптомов у пациентов с СД 2 типа необходимо отменить прием метформина, агонистов рецепторов ГПП-1, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, препаратов сульфонилмочевины. Лактоацидоз, связанный с метформином (чаще развивающийся при высокой температуре), или гипергликемический диабетический кетоацидоз (чаще развивающийся у лиц с обезвоживанием, обусловленном диареей и рвотой), связанный с ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, являются редкими случаями, но отмена этих препаратов позволяет уменьшить риск острой метаболической декомпенсации.

Следует проводить контроль гликемии каждые 3-4 ч, контроль кетонов в моче 1-2 раза/сут., проводится и оценка содержания лактата. При гликемии выше 15,0 ммоль/л в соответствии с российскими рекомендациями показано назначение инсулина короткого типа действия или базис-болюсной инсулинотерапии. В британских рекомендациях отмечается, что начало инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа может быть необходимым и при более низком уровне глюкозы 12,0 ммоль/л.

У пациентов с СД 1 типа следует проводить контроль глюкозы плазмы (7-8 раз/сут.) и кетоновых тел в моче. Если кетоновые тела в моче отсутствуют, необходимо увеличить дозу инсулина ультракороткого/короткого действия во время плановых инъекций перед едой на 5-10% от обычной суммарной суточной дозы всех инсулинов, а также делать это в виде внеплановых инъекций. Не рекомендуется делать инъекции чаще, чем 1 раз в 2-3 ч (для инсулина ультракороткого действия) или 3-4 ч (для инсулина короткого действия), следует сначала оценить действие предыдущей дозы. Лечение диабетического кетоацидоза проводится в соответствии с утвержденными рекомендациями.

Таким образом, СД 2 типа следует рассматривать как фактор риска быстрого прогрессирования и плохого прогноза COVID-19. Более интенсивное внимание следует уделять пациентам с СД, в случае быстрого ухудшения контроля гликемии и общего состояния. По окончании пандемии COVID-19 не исключено развитие нарушений углеводного обмена у лиц без СД, перенесших COVID-19, поскольку при продолжительном наблюдении у 60% пациентов, выздоровевших после тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного предшествующим коронавирусом SARS-CoV, отмечены нарушения метаболизма глюкозы.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Так как эпителиоциты слизистой оболочки полости рта, пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки, также как и эпителий верхних дыхательных путей экспрессируют рецепторы АПФ2, они являются входными воротами возбудителя. На начальном этапе заражения проникновение коронавируса SARS-CoV-2 в клетки-мишени может вызывать проявления катарального гастроэнтероколита. Помимо этого, поражению органов пищеварения также способствует, обусловленная патогеном повышенная проницаемость слизистой оболочки ЖКТ, цитокиновая агрессия и системное воспаление, расстройства микроциркуляции, а также нарушение структуры и функции микробнотканевого комплекса. В формировании патологических изменений слизистой оболочки и повреждения печени большое значение имеет агрессивная многокомпонентная терапии (НПВП,

антибактериальные и противовирусные препараты), проводимая при COVID-19.

По результатам систематического обзора и метаанализа, включающего 6686 пациентов с COVID-19 в 35 исследованиях, общая распространенность гастроинтестинальных симптомов составила 15%. Установлено, что наиболее частыми симптомами поражения ЖКТ являются тошнота, рвота, диарея и потеря аппетита. Фекально-оральный механизм заражения подтверждает тот факт, что у 10% пациентов с COVID-19 отмечались только желудочно-кишечные симптомы без респираторных нарушений, а у части больных возникновение диспепсического синдрома предшествовало появлению признаков поражения дыхательных путей. Нарушения печеночных показателей в виде транзиторного подъема активности трансаминаз, уровня билирубина выявлены у 19% пациентов (12 исследований, 1267 пациентов).

Обследование пациентов с COVID-19 (подозрением на нее), с учетом возможностей диагностики в медицинском учреждении, должно включать:

- уточнение жалоб со стороны органов пищеварения: анорексия, нарушения стула, метеоризм, тошнота, рвота, боль в животе;
- физикальное обследование с подробным исследованием органов брюшной полости (осмотр живота, пальпация, перкуссия) с определением зон урчания, болезненности при глубокой пальпации, размеров печени и селезенки по Курлову. Выяснение характеристик стула: частота за сутки, объем, форма (консистенция), цвет, запах, наличие патологических примесей;
- дополнительное лабораторное исследование: определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы, гаммаглутамиламинотрансферазы, щелочной фосфатазы, содержания билирубина;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости — при наличии клинических и лабораторных признаков поражения печени;
- эндоскопическое исследование — по экстренным показаниям (при многократной рвоте, рвоте с кровью, подозрении на желудочно-кишечное кровотечение, тяжелой дисфагии, интенсивной боли в животе). С учетом локальных ресурсов целесообразно определение коронавируса SARS-CoV-2 в пробах кала, как для установления диагноза, так и для мониторинга вирусного клиренса.

Общими рекомендациями, направленными на снижение рисков инфицирования коронавирусом SARS-CoV-2 и тяжелого течения возникшей инфекции, являются укрепление иммунной резистентности СО ЖКТ и дыхательного тракта, нормализация микробно-тканевого комплекса и взаимодействия оси “кишечник-легкие”, восстановление

защитного барьера СО. Для поддержания баланса кишечной микрофлоры используются модуляторы (пребиотики, пробиотики) и нутритивная поддержка.

В настоящее время способность устранять повышенную проницаемость СО ЖКТ доказана только для одной молекулы — регулятора синтеза простагландинов E2 и I2 — ребамипида. Его действие реализуется на трех структурных уровнях (преэпителиальный, эпителиальный и субэпителиальный) на всем протяжении ЖКТ. Основными компонентами положительного действия препарата являются восстановление качественного (мукопротеины и альфа-дефензины) и количественного состава слоя слизи, повышение продукции белков плотных контактов, гликозамингликанов, нейтрализация свободных радикалов, стимуляция ангиогенеза. Влияние ребамипида на регуляцию (разрешение) воспаления осуществляется путем уменьшения адгезии нейтрофилов к эпителиальным клеткам, снижения активности нейтрофилов и макрофагов, снижения уровня воспалительных цитокинов (IL-8, IL-1, IL-10, TNF- α). Таким образом, препарат перспективен к использованию в комплексной терапии и профилактике COVID-19.

ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Частота острого повреждения почек у пациентов с COVID-19 составляет около 3–15%, а у больных с тяжелым течением в отделении реанимации и интенсивной терапии возрастает с 15 до 50%. Острое повреждение почек является независимым фактором риска летального исхода у пациентов COVID-19 и часто требует проведения заместительной почечной терапии.

Острая почечная недостаточность (ОПН) при COVID-19 встречается в 5-15% случаев и ассоциирована с высокой смертностью. По данным группы исследователей под руководством Y. Cheng, из 710 пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией, у 44% выявили протеинурию и гематурию, а у 26,7% гематурию отмечали уже при поступлении. Повышение уровней креатинина и азотистых шлаков в сыворотке крови наблюдали у 15,5% и 14,1% больных, соответственно.

По результатам исследований, авторы выяснили, что протеинурия, гематурия, рост уровня азотистых шлаков, а также D-димера, ассоциированы с повышенной летальностью. Кроме того, смертность у пациентов с развившейся ОПН была в 5,3 раза выше, чем у лиц без ее проявлений.

Таким образом, важно учитывать особенности терапии COVID-19 у подобных пациентов — в фармакодинамике многих препаратов почки играют значительную роль, поэтому дозировка и режим применения лекарственных препаратов должны тщательно подбираться. Кроме того,

препараты могут быстрее выводиться при гемодиализе, что также необходимо учитывать.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей с острым лимфобластным лейкозом. Клиническое наблюдение.

По многим исследованиям показано, что доля детей среди заболевших COVID-19 существенно ниже, чем взрослых. Кроме того, отмечено, что дети имеют более легкое течение заболевания и у них значительно реже встречаются осложнения и неблагоприятные исходы, а выздоровление наступает в течение 2 недель от начала болезни. Однако у детей с сопутствующими заболеваниями, такими как сердечно-сосудистая патология, хронические болезни легких, онкогематологические заболевания, риск тяжелого течения COVID-19 более высокий. В настоящее время имеются очень скудные данные о прогнозе и осложнениях COVID-19 у пациентов с ослабленным иммунитетом, особенно у онкологических больных.

Легкие формы COVID-19 у детей с онкологическими заболеваниями могут быть обусловлены более слабым иммунным ответом, что снижает воспалительную реакцию, необходимую для развития заболевания; у детей по сравнению с взрослыми низка способность к связыванию и экспрессии ангиотензинпревращающего фермента II, который участвует в иницировании процесса воспаления при заражении SARS-CoV-2. Тем не менее, нельзя исключать возможность тяжелых случаев и даже смертельных исходов у детей с сопутствующей онкологической патологией.

Пациенты с синдромом Дауна подвержены более высокому риску смерти, связанной с вирусом гриппа А (H1N1) и респираторно-синцитиальным вирусом, и более высоким показателям смертности от пневмонии и сепсиса. Наблюдения больных детей с синдромом Дауна и сопутствующим COVID-19 редки, следовательно, неясно, насколько тяжелым может быть исход у этих пациентов. Высокий уровень аутоиммунных расстройств, повышенная выработка цитокинов и характерная хроническая дисрегуляция иммунной системы у пациентов с синдромом Дауна делают их более уязвимыми к COVID-19 и респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. Причиной смерти у таких пациентов чаще всего служит синдром высвобождения цитокинов («цитокиновый шторм»).

В эпоху пандемии COVID-19 актуальность приобрел вопрос о влиянии генно-инженерных биологических препаратов на патогенез COVID-19 и их роль в лечении тяжелых форм болезни. Рассматривая процесс развития «цитокинового шторма» – основного фактора патогенеза тяжелых форм

COVID-19 за счет развития острого респираторного дистресс-синдрома, необходимо отметить роль в его лечении иммуносупрессивных лекарственных средств, в частности генно-инженерных биологических препаратов. Показано, что некоторые из них могут снижать риск тяжелого течения COVID-19 и развития «цитокинового шторма». У многих пациентов отмечались высокие уровни провоспалительных цитокинов в крови – интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли альфа и др. На этом факте была основана идея применения биологических агентов, например тоцилизумаба, который является антагонистом рецепторов ИЛ-6. У пациентов с COVID-19 на ранних стадиях гемофагоцитарного синдрома рекомендуется назначение таргетной терапии моноклональными антителами человека (тоцилизумабом) к рецептору ИЛ-6 в комбинации с глюкокортикоидами до развития тяжелого поражения легких с целью подавления «цитокинового шторма» и предотвращения полиорганной недостаточности. Доза тоцилизумаба составляет 4–8 мг/кг (максимально 800 мг), препарат вводится однократно внутривенно, вне зависимости от уровня ИЛ-6 у пациента. Возможно появление таких побочных эффектов, как головная боль, озноб, повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови.

Первое клиническое наблюдение, проведенное в республике Татарстан, – это первый случай заражения SARSCoV-2 ребенка с острым лимфобластным лейкозом и синдромом Дауна.

Клиническое наблюдение. Мальчик 6 лет 6 мес, наблюдается в онкогематологическом отделении Детской республиканской клинической больницы с диагнозом: острый лимфобластный лейкоз, «common» иммунологический вариант, CNS негативный, клинико-гематологическая ремиссия I. Ранний комбинированный костно-мозговой рецидив + ЦНС-рецидив I. Синдром Дауна.

Анамнез заболевания. Ребенок болен с возраста 3 лет, когда появилась мелкоточечная сыпь на спине, животе, ногах, руках, подъем температуры тела. В анализе крови выявлены бласты 40%, лейкоцитоз до 56 тыс/мкл. По результатам проточной цитометрии был поставлен диагноз: острый лимфобластный лейкоз. Цитогенетический анализ подтвердил наличие трисомии 21 (синдром Дауна). Терапия по протоколу ALL-IC-BFM 2009. Достигнута ремиссия. Через 6 мес отмечен рецидив заболевания. Начата терапия по протоколу ALL-REZ-BFM-2002, блоки F1, F2. Ремиссия достигнута 8 апреля 2020 г. В контакте по SARS-CoV-2 с 13.04.20 (у мамы положительный анализ на SARS-CoV-2), в связи с чем был госпитализирован в стационар. Активных жалоб при поступлении нет. Объективно: состояние стабильное. Масса тела 20,7 кг. Температура тела 36,9 °С. Насыщение артериальной крови кислородом (SpO₂) 98–99%. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 120 минуту, артериальное давление 115/66 мм рт. ст. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые.

Лимфаденопатия. В легких дыхание проводится по всем легочным полям, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий безболезненный. Гепатоспленомегалии не выявлено.

Данные лабораторных исследований: гемоглобин 126 г/л, эритроциты $4,66 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоциты $180 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты $6,0 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы 62%, лимфоциты 19,5%, моноциты 15,6%, эозинофилы 1%, СОЭ 22 мм/ч. С-реактивный белок (СРБ) 0,18 мг/л. Фибриноген 2,9 г/л, международное нормализованное отношение 0,94%, тромбиновое время 30 с. Мазок из носоглотки от 13.04.20: РНК вируса COVID-19 методом ПЦР не обнаружена.

У матери пациента жалоб нет, и результаты ее лабораторных исследований без особенностей. Случай был идентифицирован под кодом U07.2 в соответствии с рекомендациями ВОЗ (<https://www.who.int/classification/icd/covid19/en/>) как случай COVID-19, диагностированный клинически или эпидемиологически. Ребенку был назначен ко-тримоксазол 240 мг перорально 3 раза в день 3 дня в неделю.

На 6-й день госпитализации у пациента повысилась температура тела до 39 °С. Проведена рентгеновская компьютерная томография (РКТ): на серии томограмм определяется выраженная неравномерность воздушности легких с обеих сторон за счет обширных зон повышенной плотности с воздушной бронхографией в S1, 2, 3, 6, 9, 10 справа и S1/2, 6, 9, 10 слева. Визуализируются зоны снижения воздушности по типу «матового стекла» в S3, 4, 5 справа, S1/2, 3, 4, 5, 8 слева. Грубая деформация бронхо-сосудистого рисунка. Грубые плевропульмональные спайки в верхних и нижних долях обоих легких. Структуры средостения дифференцируются. Просвет трахеи деформирован, неравномерно сужен в переднезаднем направлении. Умеренно выраженное сужение просвета левого главного бронха. Вилочковая железа очень малых размеров, узловатой структуры. Внутригрудные лимфатические узлы множественные до 5 мм. Выпот в плевральных полостях не определяется. Заключение: по данным РКТ, обширные зоны повышенной плотности в S1, 2, 3, 6, 9, 10 справа и S1/2, 6, 9, 10 слева (подобные изменения возможны при инфильтрации, фиброзных изменениях как осложнение основного заболевания – лейкоз), зоны снижения воздушности по типу «матового стекла» в S3, 4, 5 справа и S1/2, 3, 4, 5, 8 слева (могут соответствовать инфильтрации). Нельзя исключить трахеомалацию.

Общий анализ крови без отрицательной динамики. В биохимическом анализе крови отмечено нарастание уровня СРБ до 3,15 мг/дл.

Несмотря на результаты РКТ, SpO2 оставалась выше 95%. На основании полученных данных ребенку выставлен клинический диагноз: двусторонняя очагово-сливная пневмония, тяжелая, дыхательная недостаточность 0–1-й степени. В связи с сохраняющейся фебрильной температурой тела на фоне пневмонии была назначена следующая

терапия: гидроксихлорохин (6,5 мг/кг перорально 2 раза в день в первый день, затем 3,25 мг/кг перорально 2 раза в день в течение 5 дней), азитромицин (300 мг один раз в день в течение 5 дней) и меропенем (20 мг/кг/доза внутривенно каждые 8 ч). В течение первых 2 дней терапии у ребенка температура тела повышалась до фебрильной до 3 раз в день. Отмечено увеличение уровня СРБ с 3,15 до 4,54 мг/дл, при этом уровень прокальцитонина оставался в пределах нормы и составлял 0,368 нг/мл. На электрокардиограмме: синусовая тахикардия, ЧСС 127–136 в минуту, отклонение электрической оси сердца вправо, QTcB = 442 мс – интервал на верхней границе нормы. На 12-й и 14-й дни госпитализации у пациента по результатам ПЦР мазка из носоглотки обнаружена РНК вируса COVID-19. Ребенку выставлен клинический диагноз: коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), тяжелая форма. Двусторонняя очагово-сливная пневмония, тяжелая, дыхательная недостаточность 0–1-й степени.

С учетом выраженной отрицательной динамики по РКТ, сохраняющейся фебрильной температуры, снижения насыщения артериальной крови кислородом до 94%, наличия у ребенка факторов риска (острый лимфобластный лейкоз) было принято решение усилить противовоспалительную терапию (высокий риск «интерлейкинового шока» с развитием острого респираторного дистресс-синдрома). К терапии добавлен тоцилизумаб из расчета 8 мг/кг внутривенно медленно в течение 1 ч в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида однократно и дальтепарин 0,1 мл (2500 МЕ/0,2 мл) 2 раза под контролем коагулограммы, SpO₂, артериального давления, СРБ, ИЛ-6, ферритина, D-димера и лактатдегидрогеназы. После назначения тоцилизумаба отмечена положительная динамика в виде нормализации температуры тела, снижения уровня СРБ до 0,35 мг/дл. Все лабораторные и биохимические показатели были в пределах возрастной нормы. Переносимость препарата хорошая.

На 24-й и 26-й дни госпитализации мазки на SARS-CoV-2 отрицательные и у мамы, и у ребенка. Оба были выписаны домой в удовлетворительном состоянии на 26-й день поступления в стационар. Через 6 нед после выписки ребенку проведена РКТ: на серии томограмм в проекции ранее визуализирующихся зон консолидации определяются грубые фиброзные тяжи в S1, 2, 3, 6 с обеих сторон. В дорзальных отделах нижних долей на фоне изменений за счет стаза (исследование под наркозом, не на высоте вдоха) нельзя исключить фиброз S9, 10 с обеих сторон. Достоверные инфильтративные изменения в паренхиме легких на момент исследования не выявлены. Заключение: формирование фиброза в S1, 2, 3, 6 с обеих сторон. Нельзя исключить формирование фиброза в S9, 10 с обеих сторон.

По данному клиническому наблюдению наблюдению, у ребенка имелись сразу несколько факторов риска развития тяжелой формы COVID-19: острый лимфобластный лейкоз, ранний комбинированный костно-мозговой рецидив + ЦНС-рецидив I, а также синдром Дауна, что влечет за собой плохой прогноз, высокий уровень смертности, высокую частоту присоединения инфекций и измененный профиль лекарственной токсичности. Кроме того, для пациентов с синдромом Дауна высока вероятность развития синдрома высвобождения цитокинов, который в основном обусловлен хронической дисрегуляцией иммунной системы, высоким риском развития аутоиммунных расстройств и повышенной выработки цитокинов.

Решения об использовании противовирусной терапии должны быть рассмотрены с учетом индивидуальных особенностей больных: клиническая картина, тяжесть заболевания, сопутствующая патология. В настоящее время отсутствуют сообщения об эффективности применения гидроксихлорохина с макролидами или без него у детей. У данного пациента, которого первоначально лечили гидроксихлорохином и азитромицином, улучшение не наблюдалось, мазок из носоглотки на РНК вируса COVID-19 был положительным, а результаты РКТ ухудшились. Лишь после применения тоцилизумаба отмечено значительное улучшение, а выздоровление было достигнуто на 4-й день после назначения препарата и подтверждено на 6-й день, когда у пациента мазок стал отрицательным.

Таким образом, COVID-19 у детей с острым лимфобластным лейкозом, имеет более благоприятный прогноз, хотя при наличии сопутствующих заболеваний могут быть тяжелые формы и не всегда благоприятный прогноз. РКТ легких у детей следует проводить при всех подозрительных случаях на COVID-19, поскольку при этом исследовании могут быть выявлены серьезные изменения в легких, не соответствующие клиническому состоянию пациентов; двусторонние уплотнения по типу «матового стекла» маловероятны у детей. Именно изменения легких на РКТ должны быть «отправной точкой» для ведения ребенка как имеющего COVID-19 с ранним началом адекватной терапии, так как позитивные результаты ПЦР на РНК коронавируса в педиатрической популяции получают не часто. В тяжелых случаях COVID-19 у детей, особенно из группы высокого риска, рекомендуется использовать тоцилизумаб.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020./ Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дощицин В.Л., Котовская Ю.В.##, Кравчук Ю.А., Педь В.И., Сас Е.И., Сыров А.В., Тарасов А.В., Тарзиманова А.И.##, Ткачёва О.Н.#, Трухан Д.И.- Национальная медицинская Ассоциация по изучению Сочетанных Заболеваний (НАСЗ); Профессиональный фонд содействия развитию медицины “ПРОФМЕДФОРУМ”. Москва, Россия.
2. Temporary guidelines for Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) version 7 (03.06.2020) of the Ministry of health of the Russian Federation. (In Russ.) Временные методические рекомендации Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) версия 7 (03.06.2020) Министерства здравоохранения Российской Федерации. <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/06/03/14109-minzdrav-rossii-utverdil-7-versiyumetodicheskikh-rekomendatsiy-po-lecheniyu-covid-19>
3. Mao R, Qiu Y, He J-S, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020. Published Online May 12, 2020. doi:10.1016/S2468-1253(20)30126-6.
4. Grinevich VB, Kravchuk, AYu, Tkachenko EI, etc. Features of management of patients with gastroenterological pathology in the conditions of the COVID-19 pandemic. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2020;176(4). (In Russ.) Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Ткаченко Е.И. и др. Особенности ведения больных с гастроэнтерологической патологией в условиях пандемии COVID-19. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;176(4). doi:10.31146/1682-8658-ecg-176-4.
5. Ivashkin VT, Sheptulin AA, Zolnikova OY, et al. New coronavirus infection (COVID-19) and digestive system. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 0 (In Russ.) Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю., Охлобыстин А.В. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;doi:10.22416/1382-4376-2020-30-3-7.
6. КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19 И КОМОРБИДНОСТЬ.- 2020./ : Митьковская Н., Григоренко Е., Рузанов Д., Статкевич Т. Коронавирусная инфекция COVID-19 и коморбидность // Наука и инновации. 2020. №7. С. 50-60. <https://doi.org/10.29235/1818-9857-2020-7-50-60>.
7. Academic Research Consortium (ARC) FDA Clinical Overview for Panel Packe DES Thrombosis Panel December 7–8. 2006.

8. Adapa S., Aeddula N.R., Konala V.M., Chenna A., Naramala S., Madhira B.R., Gayam V., Balla M., Muppidi V., Bose S. COVID-19 and Renal Failure: Challenges in the Delivery of Renal Replacement Therapy // J Clin Med Res. 2020. Vol. 12(5). P.276–285. doi: 10.14740/jocmr4160.
9. Alfonso F., Dutary J., Paulo M., Gonzalo N., Pérez-Vizcayno M.J. et al. Combined use of optical coherence tomography and intravascular ultrasound imaging in patients undergoing coronary interventions for stent thrombosis // Heart. 2012. Vol. 98(16). P.1213–1220. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302183.
10. Мочеполовая система и COVID-19: некоторые аспекты./ Сивков А.В., Корякин А.В., Синягин А.А., Аполихин О.И., Каприн А.Д. Мочеполовая система и COVID-19: некоторые аспекты. Экспериментальная и клиническая урология 2020;(2):18-23.
11. Вспышка нового инфекционного заболевания COVID-19: β-коронавирусы как угроза глобальному здравоохранению./ Горенков ДВ, Хантимирова ЛМ, Шевцов ВА, Рукавишников АВ, Меркулов ВА, Олефир ЮВ. Вспышка нового инфекционного заболевания COVID-19: β-коронавирусы как угроза глобальному здравоохранению. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2020;20(1):6–20.
12. БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И КОРОНАВИРУС COVID-19: ВОЗМОЖНЫЕ РИСКИ И ПРОФИЛАКТИКА./ Блохин Игорь Сергеевич, Полиданов М.А., Алиева С.Г., Скороход А.А./ Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского. - 2020г.
13. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей с острым лимфобластным лейкозом./ : Садыкова Д.И., Анохин В.А., Зиятдинов А.И., Сенек С.А., Макарова Т.П., Самойлова Н.В., Арафат Ахмед, Мельникова Ю.С. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей с острым лимфобластным лейкозом. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2020; 65:(5): 198–203. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–198–203.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Институт последипломного образования

Кафедра детских инфекционных болезней с курсом ПО

РЕЦЕНЗИЯ

Д.м.н., проф. кафедры детских инфекционных болезней с курсом ПО

Мартыновой Галины Петровны

На реферат ординатора 2-го года обучения специальности «Инфекционные болезни»

Чебодаева Милана Леонидовна

по теме «Коронвирусная инфекция COVID-19 и коморбидность»

Оценочный критерий	Положительный/отрицательный
1. Структурированность	
2. Наличие орфографических ошибок	
3. Соответствие текста реферата по теме	
4. Владение терминологией	
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	
6. Логичность доказательной базы	
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	
8. Круг использования известных научных источников	
9. Умение сделать общий вывод	
10. Актуальность	

Итоговая оценка: положительная/отрицательная

Комментарий рецензента:

Дата:

Подпись рецензента:

Подпись ординатора: