

УДК 616.98:578.834.1-053.2-036.1]-06:616-092:612.017.1-008.64-02:616.155-089.843

DOI: 10.17816/pmj381151-160

СЛУЧАЙ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У РЕБЕНКА С ТЯЖЕЛЫМ ВТОРИЧНЫМ ИММУНОДЕФИЦИТОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Н.Н. Грымова¹, Е.А. Хузина¹, Е.Г. Фурман¹, О.Е. Никонова²

¹Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

²Краевая детская клиническая больница, г. Пермь, Россия

A CASE OF NEW CORONAVIRUS INFECTION COURSE IN A CHILD WITH SEVERE SECONDARY IMMUNODEFICIENCY ASSOCIATED WITH HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

N.N. Grymova¹, E.A. Khuzina¹, E.G. Furman¹, O.E. Niconova²

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²Regional Children's Clinical Hospital, Perm, Russian Federation

В настоящее время опубликованы многочисленные статьи о случаях COVID-19 в детской популяции. Дети заражаются и болеют новой инфекцией значительно реже и легче взрослых. Предполагаемая относительная устойчивость детей к SARS-CoV-2 может объясняться целым рядом причин, одной из которых является незрелость рецептора ACE₂, или же у детей существуют некие особенности врожденного иммунитета, которые исчезают в онтогенезе. Напротив, зрелость иммунитета может объяснить неблагоприятный тип запускаемого иммунного ответа, с которым связано развитие острого респираторного дистресс-синдрома у взрослых пациентов.

Приведено описание случая течения новой коронавирусной инфекции у пятилетнего ребенка с тяжелым вторичным иммунодефицитным состоянием, ассоциированным с трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток. Описанием данного клинического случая мы хотели обратить внимание на

© Грымова Н.Н., Хузина Е.А., Фурман Е.Г., Никонова О.Е., 2021

тел. +7 912 887 89 10

e-mail: tashagrymova@gmail.com

[Грымова Н.Н. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии; Хузина Е.А. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии; Фурман Е.Г. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии; Никонова О.Е. – заведующая отделением онкогематологии].

© Grymova N.N., Khuzina E.A., Furman E.G., Niconova O.E., 2021

tel. +7 912 887 89 10

e-mail: tashagrymova@gmail.com

[Grymova N.N. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Faculty and Hospital Therapy; Khuzina E.A. – Candidate of Medical Sciences, Assistant, Department of Faculty and Hospital Therapy; Furman E.G. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Faculty and Hospital Therapy; Niconova O.E. – Head of Unit of Oncohematology].

достаточно легкое течение инфекции COVID-19 у ребенка, имеющего отягощенный преморбидный анамнез в виде тяжелого вторичного иммунодефицита, ассоциированного с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, при терапии острого промиелоцитарного лейкоза.

Ключевые слова. Коронавирусная инфекция, иммунитет, провоспалительные цитокины, иммунодефицитное состояние.

Numerous articles have been published on COVID-19 cases in the child population now. Children become infected and get sick with a new infection much less often and more easily than adults. The supposed relative resistance of children to SARS-CoV-2 can be explained by a number of reasons, one of which is the immaturity of the ACE2 receptor, or by the fact that children have certain features of innate immunity that disappear in ontogenesis. On the contrary, the maturity of the immune system may explain the unfavorable type of triggered immune response associated with the development of acute respiratory distress syndrome in adult patients.

The article describes a case of a new coronavirus infection in a 5-year-old child with a severe secondary immunodeficiency condition associated with hematopoietic stem cell transplantation. By describing this clinical case, we wanted to draw attention to a mild course of COVID-19 infection in a child with a burdened premorbid history in the form of severe secondary immunodeficiency associated with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of acute promyelocytic leukemia.

Keywords. Coronavirus infection, immunity, pro-inflammatory cytokines, immunodeficiency.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время опубликованы многочисленные статьи по случаям COVID-19 в детской популяции [1–2]. Дети заражаются и иногда болеют новой инфекцией (но значительно реже и легче взрослых) [3].

В целом, согласно данным литературы, коронавирусная инфекция протекала у детей легко, выздоровление наступало в течение 1–2 недель. Наиболее часто новая коронавирусная инфекция у детей имела асимптоматическое течение [3]; лихорадка отмечалась лишь в половине случаев – 40–56 % [4–6]; кашель был примерно у каждого второго [1, 4, 5]; боль в горле / фарингит встречались в 40 % случаев [3]; также отмечалась легкая диарея [4]; иногда заболевание протекало в виде коинфекции (грипп А и В, M. pneumoniae, RSV, RV и т.д.) [3]. К редким симптомам у детей относятся ринорея, свистящее дыхание, недомогание / головная боль / миалгии [3].

Предполагаемая относительная устойчивость детей к SARS-CoV-2 может объясняться целым рядом причин. Эпидемиологически дети имеют сниженный риск заражения вследствие меньшего числа поездок, общения и передвижений. Возможно, низкая заболеваемость детей связана с незрелостью рецептора ACE₂, или же у детей существуют некие особенности врожденного иммунитета, которые исчезают в онтогенезе [7, 8]. К другим возможным причинам причисляют более благополучное состояние слизистой оболочки дыхательных путей из-за отсутствия губительного активного воздействия сигаретного дыма и загрязнения воздуха и меньшее количество хронических заболеваний, в отличие от взрослых. Напротив, зрелость иммунитета может объяснить неблагоприятный тип запускаемого иммунного ответа, с которым связано развитие острого респираторного дистресс-синдрома у взрослых пациентов. В любом случае этот факт пока не имеет научного объяснения.

Таким образом, эти данные подтверждают четыре важных общих положения:

- дети редко имеют клинические проявления COVID-19;
- дети существенно чаще, чем взрослые, могут являться бессимптомными носителями (или COVID-19 у детей часто протекает без таких симптомов, как лихорадка, кашель, затруднение дыхания);
- у большинства детей болезнь протекает легко, но есть и такие, кто все-таки нуждается в госпитализации, среди них – пациенты с ожирением, диабетом и аутоиммунными болезнями (воспалительными заболеваниями кишечника, ревматоидным артритом и т.д., пороками развития, прежде всего легких, болезнями, ассоциированными с гиперпродукцией факторов свертывания, но не с аллергией и астмой) [3].

В настоящее время появились интересные данные относительно некоторых особых групп пациентов детского возраста:

1. Дети с иммунодефицитными состояниями разной этиологии и иммунокомпromетированные пациенты.
2. Первичные иммунодефицитные состояния (случаи COVID-19 редки, о смертельных исходах не сообщалось).
3. Онкологические пациенты (несколько случаев болезни описаны коллегами из КНР, Италии, Испании, Швейцарии – результаты ожидаемые, смертельных исходов не описано).
4. Пациенты после трансплантации органов и тканей (в сообщениях из Италии не описаны случаи тяжелого течения болезни у реципиентов солидных органов) [9].

По мнению ряда авторов, новая коронавирусная инфекция ассоциирована с ранним функциональным истощением активности клеток врожденного (NK-клеток) и приобретенного (CD8+ цитотоксических лимфоцитов) иммунитета.

Причиной развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) при SARS-CoV-2-инфекции считают синдром выброса цитокинов (цитокиновый шторм), характеризующийся гипervоспалительным ответом и резким увеличением содержания различных провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина (IL)-1 b, IL-6, IL-18 и интерферона- γ [10–12].

Пациенты, получающие иммуносупрессивные препараты, составляют группу больных, теоретически предрасположенных к более тяжелому течению COVID-19. Также особую группу пациентов представляют больные с острыми и персистирующими сопутствующими вирусными коинфекциями. Так, в проведенных исследованиях подавление иммунной функции у больных гриппом ассоциировалось с более тяжелым течением заболевания, длительным выделением вируса и повышенной резистентностью к противовирусным средствам, но менее выраженными симптомами инфекции [13].

Интересным для изучения представляется течение новой коронавирусной инфекции у пациентов с тяжелым иммунодефицитом и активной ЦМВ-инфекцией после проведения аллогенной ТТСК.

Клинические описания заболевания COVID-19 у этой когорты больных немногочисленны: несколько случаев болезни у детей с онкологической патологией описаны коллегами из КНР, Италии, Испании, Швейцарии; также описаны случаи тяжелого течения болезни у реципиентов солидных органов в сообщениях из Италии [14].

В результатах ретроспективного исследования, которое проводилось в Федеральном дистанционном консультативном центре анестезиологии и реаниматологии для взрослых, отмечается низкая (0,7 %) частота

гемобластозов в когорте пациентов с ОРДС, что теоретически может указывать на более низкий риск развития синдрома выброса цитокинов у больных со злокачественными новообразованиями и гемобластомами.

Этот факт, с одной стороны, объясняется особенностями восстановления иммунного ответа у таких пациентов. Общеизвестно, что одними из первых лимфоцитов, которые восстанавливаются после алло-ТТКС, достигая нормального числа за несколько месяцев до восстановления клеток памяти и эффекторных CD8⁺-лимфоцитов, являются НК-клетки [15]. Именно НК-клеткам принадлежит особая роль в эрадикации вируса SARS-CoV-2. Кроме того, ключевое значение для проникновения SARS-CoV-2 в клетки имеет вирусный белок S (spike protein), взаимодействующий с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2), который выступает в роли рецептора для вируса на поверхности альвеолоцитов и клеток других тканей. Для проникновения вируса в клетки необходимы также сериновые протеазы, такие как TMPSSR2 (трансмембранная сериновая протеаза 2), которые расщепляют белок S и инициируют процесс фузии [16–17].

Глюкокортикостероидные гормоны, применяемые в посттрансплантационном периоде, вызывая приобретенный, преимущественно Т-клеточный иммунодефицит, в то же время тормозят секрецию ренина. При этом в первую очередь блокируются тканевые компоненты РААС, что обеспечивает замедление ремоделирования сосудистой стенки с развитием гипертензии гладкой мускулатуры сосудов и коллагенообразования, формирование фиброза, что опосредованно может ингибировать развитие интерстициального пневмонита. Peters et al. [18] показали, что терапия ингаляционными

глюкокортикостероидами сопровождается более низкой экспрессией генов ACE₂ и TMPRSS₂, необходимых для развития SARS-CoV-2-инфекции.

Кроме того, входящий в схемы иммуносупрессивной терапии в посттрансплантационном периоде циклоспорин проявляет противовирусный эффект *in vitro*. Означает ли это, что люди, принимающие эти препараты в качестве лекарств в связи с трансплантацией или кишечными заболеваниями, тем самым защищены от коронавирусов, пока неизвестно.

Ниже приводится клинический случай благоприятного течения новой коронавирусной инфекции у ребенка с тяжелым вторичным иммунодефицитом.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик А., 5 лет, поступил в отделение для лечения COVID-19 в ГБУЗ ПК КДКБ г. Перми 07.07.2020 с жалобами на сухой, малопродуктивный кашель в течение месяца, при амбулаторном обследовании в назофарингеальном мазке методом ПЦР от 29.06.2020 обнаружена РНК SARS-CoV-2.

Из анамнеза жизни и заболевания: ребенок от второй беременности, протекавшей на фоне ОРВИ на ранних сроках, бактериурии, анемии; первых срочных родов. Оценка по шкале Апгар 9/9. Вес при рождении 2649 г, рост 50 см. В периоде новорожденности диагностирована ЗВУР по гипотрофическому типу, неонатальная желтуха (ОБ 248 ммоль/л), требовавшая проведения фототерапии. Вакцинирован в декретированные сроки. Из перенесенных заболеваний – ОРВИ 2 раза на первом году жизни и 3 раза на втором, ветряная оспа, в 1 год 8 мес. реактивный артрит. В возрасте 1 года 9 мес. при прове-

дении ОАК на фоне ОРВИ, протекавшей с симптомами лихорадки, недомогания, катаральных явлений, выявлена анемия (гемоглобин 86 г/л), тромбоцитопения (39 тыс./мкл), гиперлейкоцитоз (27,6 тыс./мкл), 77 % бластных клеток. Ребенок был госпитализирован в отделение онкогематологии ГБУЗ ПК КДКБ, где после проведенного обследования установлен диагноз: острый промиелоцитарный лейкоз, *t* (15,17). Получал лечение по протоколу AML-BFM 2004; в возрасте 1 года 11 мес. достигнута первая гематологическая ремиссия. Однако при контрольном обследовании по окончании терапии (в возрасте 3 лет 1 мес.) констатирован первый поздний изолированный костномозговой рецидив, по поводу которого ребенок получал противорецидивную дифференцированную терапию ATO+ATRA по протоколу ОПЛ 2008. В возрасте 3 лет 3 мес. констатирована вторая клиногематологическая ремиссия. В 3 года 6 мес. проведена ауто-ТСК, трансфузию перенес удовлетворительно. Через год, в возрасте 4 лет 6 мес., диагностирован второй комбинированный рецидив ОПЛ (костный мозг + нейтролейкоз), начата противорецидивная специфическая терапия. 31.01.2020 (в возрасте 4 лет 8 мес.) проведена аллогенная ТТСК с TCRab/CD19-деплецией от альтернативного донора (мама). Для профилактики РТПХ использовали бортезомид (велкейд) и абатацепт (оренсию). Приживление лейкоцитарного ростка трансплантата констатировано на 13-е сут, тромбоцитарного – на 11-е сут. Статус молекулярной ремиссии от 06.03.2020: миелограмма – ремиссия; MRD (ИФТ) 0 %, MRD (ПЦР) 0 %; в ликворограмме бластных клеток не обнаружено; химеризм общий – не менее 99 % донорских клеток. Учитывая рефрактерный статус лейкоза перед ТТСК, принято решение о проведении посттранспланта-

ционной специфической терапии – выполнено 6 введений арсеникума триоксида, терапия приостановлена в связи с развитием CMV-виремии (25 000 коп/мл). Также оставлено интратекальное введение иммуносупрессивных препаратов (метотрексат, цитарабин, дексаметазон). Начата терапия ганцикловиром, в дальнейшем в связи с нарастанием копийности CMV до 743 000 коп/мл ганцикловир заменен на фоскарнет. В динамике сохранялась CMV-виремия (до 3610–1510 коп/мл), в апреле 2020 г. фоскарнет отменен, инициирована терапия валганцикловиром 30 мг/кг/сут. Также в марте 2020 г. диагностирована острая РТПХ кожи II ст., проявляющаяся в виде фебрилитета, пятнисто-папулезной сыпи в области лица, живота, спины, конечностей (65 % поверхности тела). Инициирована терапия солу-медролом – 1 мг/кг, с полным ответом в виде нивелирования кожных проявлений. Далее на фоне снижения ГКС терапия эскалирована добавлением циклоsporина А 4 мг/кг р.о. В апреле 2020 г. ребенок перенес вирусный ринит, в мазке со слизистой носа по данным вирусологического исследования от 08.04.2020 г. обнаружен *Coronavirus* (не типа COVID-19), с иммуномодулирующей целью выполнено введение ВВИГ. Исследование мазка со слизистой носа от 08.04.2020: PCR *Coronavirus* – положит., PCR Adenovirus – отр., PCR Rhinovirus – отр., PCR RSV – отр., обнаружена *Bordetella bronchiseptica*. Вирусологическое исследование крови от 14.04.2020: PCR-CMV – 1510 копий/мл, PCR HHV VI типа – отр., PCR-EBV – отр., PCR Adenovirus – отр. Исследование мазка из зева на COVID-19 от 23.04.2020 – отр. 28.04.2020 прибыл в г. Пермь и, согласно постановлению губернатора Пермского края, находился на самоизоляции в течение 14 дней. Назофарингеальный мазок на COVID-19 от 07.05.2020 – отрицательный.

С мая 2020 г. родители ребенка отмечают появление пятнисто-папулезной сыпи и зуда кожи. В качестве иммуносупрессивной терапии мальчик получал преднизолон 5 мг/сут и циклоспорин А 75 мг/сут, а также сопроводительную терапию (ко-тримоксазол, флуконазол, викасол, омепразол, урсодезоксихолиевая кислота). Амбулаторно продолжен курс валганцикловира. С июня 2020 г. отмечается сухой, малопродуктивный кашель без симптомов дыхательной недостаточности и повышения температуры, амбулаторно проведен курс цефтриаксона (с умеренной положительной динамикой) и кларитромицина. 29.06.2020 взят назофарингеальный мазок на COVID-19, 06.07.2020 получен ответ – обнаружена РНК SARS-CoV-2, по поводу чего мальчик был госпитализирован в КДКБ в отделение для лечения COVID-19. При поступлении в отделение состояние средней степени тяжести, самочувствие не страдает. Перераспределение подкожной жировой клетчатки по кушингоидному типу. Кожные покровы смуглые, на груди, животе, спине неяркие сливающиеся зудящие элементы пятнисто-папулезной сыпи. Зев умеренно гиперемирован, налетов нет. Носовое дыхание несколько затруднено, необильное слизистое отделяемое. Грудная клетка симметрично участвует в акте дыхания, одышки нет. ЧД 24 в мин. Перкуторно над легкими ясный легочной звук. Аускультативно дыхание жесткое, несколько ослаблено в верхних отделах, выдох свободный, единичные влажные хрипы выслушиваются справа. Тоны сердца ясные ритмичные. Печень пальпируется по краю реберной дуги. Стул не изменен.

Обследован: в ОАК лейкопения $3,0 \cdot 10^9$ /л (сохраняется с мая 2020 г.) с относительным нейтрофилезом: ю/2 п/17 с/65 л/8 м/6; тром-

боциты $126 \cdot 10^9$ /л; эритроциты $3,25 \cdot 10^{12}$ /л; ретикулоциты 1,2%; гемоглобин 117 г/л.

В биохимическом анализе крови незначительное повышение АЛТ (73 Е/л), АСТ (53 Е/л) и ЛДГ (623), снижение ферритина – 11,7 нг/мл, СРБ = 6 мг/л, уровень прокальцитонина – 0,13 нг/мл при норме до 0,1.

В коагулограмме: показатели в пределах нормы: ПТВ 10,9 с, ПТИ 108 %, фибриноген 2,74 г/л, тромбиновое время 14,1 с, АПТВ 24,7 с, РФМК 4,5 мг/100 мл, D-димер < 250, КЩС венозной крови 7,424 при несколько сниженном парциальном давлении CO_2 – 33,4 и повышенном pO_2 – 68 мм рт. ст., лактат – 1,3.

Общий анализ мочи – без патологии.

КТГ ОГК от 08.07.2020: костно-травматических и деструктивных изменений видимых костных структур не выявлено. Легкие расправлены. Очаговые и инфильтративные тени не определяются. Бронхосудистый рисунок не усилен, структурный. Просвет трахеи не сужен. Бронхи 1–3-го порядка проходимы, не деформированы. Корни не расширены, структурны. Средостение структурно, не смещено, не расширено. Увеличенных лимфоузлов, кальцинатов не выявлено. Сердце обычно расположено, не расширено. Контур диафрагмы четкий, достаточно ровный. Жидкости в плевральной полости не выявлено. При УЗИ органов брюшной полости обнаружено умеренное увеличение размеров печени и селезенки; при проведении ЭхоКГ – тахикардия, систолическая функция сохранена. На ЭКГ: синусовая тахикардия с ЧСС 12 уд/мин, увеличение амплитуды QRS в правых грудных отведениях.

В отделении получал иммуносупрессивную и сопроводительную терапию в прежнем режиме, ганцикловир (цимивен) в/в в дозе 500 мг 2 раза в день, а также симпто-

матическую терапию (ксилемтазолин в нос, амброксол внутрь, цетиризин внутрь). В связи с легким течением новой коронавирусной инфекции ребенок не получал препаратов интерферона и индукторов интерферона.

За время наблюдения клинически состояние с положительной динамикой – купирование кашля на 5-е сутки, кожного синдрома на 9-е сутки.

Мазок на COVID-19 взят на 10-е и 12-е сутки – РНК SARS-CoV-2 не обнаружена.

ЦМВ-виремия сохраняется. Также обнаружены IgG к ЦМВ (IgM – отр).

Миелограмма (21.07.2020): пунктат умеренно-клеточный, бласты 0,4 % – в пределах нормы. Гранулоцитарный росток сужен. Эритроидный росток расширен. Мегакариоцитарный росток умеренный.

Ликвор (21.07.2020): цитоз – 2,6 в мкл; белок – 0,3 г/л, бластов нет.

ОАК в динамике: сохраняется лейкопения до $2,2 \cdot 10^9$ /л (на фоне в/в введения ганцикловира), нейтропения $0,98 \cdot 10^9$ /л (э/1 п/4 с/40), лимфоцитов 48 % ($1,05 \cdot 10^9$ /л), м/7, тромбоцитопения $41 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 22 мм/ч.

20.07.2020 ребенок был переведен в отделение онкогематологии в связи с лейкопенией с целью обследования и коррекции противовирусной терапии.

ВЫВОДЫ

Таким образом, представленное наблюдение демонстрирует достаточно легкое течение инфекции COVID-19 у ребенка, имеющего отягощенный преморбидный анамнез в виде тяжелого вторичного иммунодефицита, ассоциированного с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, при терапии острого промиелоцитарного лейкоза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Фурман Е.Г. Коронавирусная инфекция COVID-19 и дети. Педиатрия 2020; 3: 245–51.

2. Фурман Е.Г., Репецкая М.Н., Корюкина И.П. Поражение нижних дыхательных путей и легких при коронавирусной инфекции COVID-19 у детей и взрослых: сходства и отличия (обзор литературы). Пермский медицинский журнал 2020; 37 (2): 5–14.

3. Намазова-Баранова Л.Т. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей (состояние на апрель 2020). Педиатрическая фармакология 2020; 17(2): 85–94.

4. Cai J., Xu J., Lin D., Zhi Y., Lei X., Zhengbai Q., Yuehua Z., Hua Z., Ran J., Pengcheng L., Xiangshi W., Yanling G., Aimei X., He T., Hailing C., Chuning W., Jingjing L., Jianshe W., Mei Z. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. Clinical Infections Disease 2020; 71 (6): 1547–1551.

5. Qiu H., Wu J., Hong L., Haiyan Qiu, Junhua Wu, Liang Hong, Yunling Luo, Qifa Song, Dong Chen. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. Lancet Infections Disease 2020; 20 (6): 689–696.

6. Wei M., Yuan J., Liu Y., Fu T., Yu X., Zhang Z.J. Novel Coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. JAMA 2020; 323 (13): 1313–1314.

7. Molloy E.J., Bearer C.F. COVID-19 in children and altered inflammatory responses. Pediatr Res 2020; 88 (3): 340–341.

8. Cristiani L., Mancino E., Matera L., Nenna R., Pierangeli A., Scagnolari C., Midulla. Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. Eur Respir J 2020; 55 (4): 2000749.

9. Merli M., Perricone G., Lauterio A., Prosperi M., Travi G., Roselli E., Petrò L., De Carlis L., Belli L., Puoti M. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transplantation* 2020; 26 (11): 1543–1544.

10. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н., Моисеев С.В., Яворовский А.Г., Бровко М.Ю., Умбетова К.В., Алиев В.А., Буланова Е.Л., Бондаренко И.Б., Волжова О.С., Гайнитдинова В.В., Гнеушева Т.Ю., Дубровин К.В., Катустина В.А., Краева В.В., Мержоева З.М., Нуралиева Г.С., Ногтев П.В., Панасюк В.В., Политов М.Е., Попов А.М., Попова Е.Н., Распотина Н.А., Рояк В.В., Сорокин Ю.Д., Трушченко Н.В., Халикова Е.Ю., Царева Н.А., Чикина С.Ю., Чичкова Н.В., Акулкина Л.А., Буланов Н.М., Ермолова Л., Зыкова А.С., Китбалян А.А., Моисеев А.С., Потапов П.П., Тао Е.А., Шоломова В.И., Щепалина А.А., Яковлева А.А. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. *Клиническая фармакология и терапия* 2020; 29 (2): 21–29.

11. Henderson L.A., Canina S.W., Schulert G.S., Volpi S., Lee P.Y., Kernan K.F., Caricchio R., Mahmud S., Hazen M.M., Halyabar O., Hoyt K.J., Grom A.A., Gattorno M., Ravelli A., De Benedetti F., Bebbrens E.M., Cron R.Q., Nigrovic P.A. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72 (7): 1059–1063.

12. Mehta P., McAuley D., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395 (10229): 1033–1034.

13. Memoly M.J., Athota R., Reed S., Czajkowski L., Bristol T., Proudfoot K., Hagey R., Voell J., Fiorentino C., Ademposi A., Shobam S., Taubenberger J.K. The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs

nonimmunocompromised hosts. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 214–224.

14. D'Antigal L. Coronavirus pandemic and immunosuppressed patients. *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*. Available at: <http://www.espgan.org>

15. Мезенцева А.В. Клинический случай спонтанного достижения ремиссии острого миелобластного лейкоза у пациентки с реактивацией цитомегаловирусной инфекции и последующими повторными отторжениями гемопоэтического трансплантата, обусловленными цитотоксическими лимфоцитами. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2018; 5 (2): 45–50.

16. Фурман Е.Г., Хузина Е.А., Репецкая М.Н. Бронхиальная астма в условиях новой коронавирусной инфекции. *Доктор РУ*. 2020; 19 (10): 42–47.

17. Шатунова П.О., Быков А.С., Свитич О.А., Зверев В.В. Ангиотензинпревращающий фермент 2. Подходы к патогенетической терапии COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии* 2020; 97 (4): 339–345.

18. Peters M.C., Sajuthi S., Deford P., Christenson S., Rois C., Montgomery M.T., Woodruff P.G., Mauger D.T., Erzurum S.C., Johansson M.W., Denlinger L.C., Jarjour N.N., Castro M., Hastie A.T., Moore W., Ortega V.E., Bleecker E.R., Wenzel S.E., Israil E., Levy B.D., Seibold M.A., Faby J.V. COVID-19 related genes in sputum cells in asthma: relationship to demographic features and corticosteroides. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202 (1): 83–90.

REFERENCES

1. Furman E.G. Coronavirus infection COVID-19 and children. *Pediatrya* 2020; 3: 245–51 (in Russian).

2. Furman E.G., Repetskaya M.N., Koryukina I.P. Lower respiratory tract and lung damage in children and adults with COVID-19 coronavirus infection: similarities and differences (literature review). *Permskiy meditsinskiy zhurnal* 2020; 37 (2): 5–14 (in Russian).
3. Namazova-Baranova L.T. Coronavirus infection (COVID-19) in children (status as of April 2020). *Pediatricheskaya farmakologiya* 2020; 17 (2): 85–94 (in Russian).
4. Cai J., Xu J., Lin D., Zhi Y., Lei X., Zhengbai Q., Yuehua Z., Hua Z., Ran J., Pengcheng L., Xiangshi W., Yanling G., Aimei X., He T., Hailing C., Chuning W., Jingjing L., Jianshe W., Mei Z. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clinical Infections Disease* 2020; 71 (6): 1547–1551.
5. Qiu H., Wu J., Hong L., Haiyan Qiu, Junhua Wu, Liang Hong, Yunling Luo, Qifa Song, Dong Chen. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infections Disease* 2020; 20 (6): 689–696.
6. Wei M., Yuan J., Liu Y., Fu T., Yu X., Zhang Z.J. Novel Coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *JAMA* 2020; 323 (13): 1313–1314.
7. Molloy E.J., Bearer C.F. COVID-19 in children and altered inflammatory responses. *Pediatr Res* 2020; 88 (3): 340–341.
8. Cristiani L., Mancino E., Matera L., Nenna R., Pierangeli A., Scagnolari C., Midulla. Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. *Eur Respir J* 2020; 55 (4): 2000749.
9. Merli M., Perricone G., Lauterio A., Proserpi M., Travi G., Roselli E., Petrò L., De Carlis L., Belli L., Puoti M. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transplantation* 2020; 26 (11): 1543–1544.
10. Glybochko P.V., Fomin V.V., Avdeev S.N., Moiseev S.V., Yavorovskiy A.G., Brovko M.Yu., Umbetova K.V., Aliev V.A., Bulanova E.L., Bondarenko I.B., Volkova O.S., Gaynitdinova V.V., Gneusheva T.Yu., Dubrovin K.V., Kapustina V.A., Kraeva V.V., Merzboeva Z.M., Nuralieva G.S., Nogtev P.V., Panasyuk V.V., Politov M.E., Popov A.M., Popova E.N., Raspopina N.A., Royuk V.V., Sorokin Yu.D., Trushenko N.V., Kbalikova E.Yu., Tsareva N.A., Chikina S.Yu., Chichkova N.V., Akulkina L.A., Bulanov N.M., Ermolova L., Zykova A.S., Kitbalyan A.A., Moiseev A.S., Potapov P.P., Tao E.A., Sholomova V.I., Shchepalina A.A., Yakovleva A.A. Clinical characteristics of 1007 patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia who needed respiratory support. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2020; 29 (2): 21–29 (in Russian).
11. Henderson L.A., Canna S.W., Schulert G.S., Volpi S., Lee P.Y., Kernan K.F., Caricchio R., Mahmud S., Hazen M.M., Halyabar O., Hoyt K.J., Grom A.A., Gattorno M., Ravelli A., De Benedetti F., Behrens E.M., Cron R.Q., Nigrovic P.A. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72 (7): 1059–1063.
12. Mehta P., McAuley D., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395 (10229): 1033–1034.
13. Memoly M.J., Athota R., Reed S., Czajkowsky L., Bristol T., Proudfoot K., Hagey R., Voell J., Fiorentino C., Ademposi A., Shobam S., Taubenberger J.K. The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 214–224.

14. D'Antigal L. Coronavirus pandemic and immunosuppressed patients. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Available at: <http://www.espgan.org>

15. Mezentseva A.V. A clinical case of spontaneous remission of acute myeloblastic leukemia in a patient with reactivation of cytomegalovirus infection and subsequent repeated rejection of a hematopoietic graft caused by cytotoxic lymphocytes. *Rossiyskiy Zhurnal Detskoy Gematologii i Onkologii* 2018; 5 (2): 45–50 (in Russian).

16. Furman E.G., Khuzina E.A., Repetskaya M.N. Bronchial asthma in the context of a new coronavirus infection. *Doktor Ru* 2020; 19 (10): 42–47 (in Russian).

17. Shatunova P.O., Bykov A.S., Svitich O.A., Zverev V.V. Angiotensin converting enzyme 2. Approaches to pathogenetic therapy of COVID-19. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii*

i immunobiologii 2020; 97 (4): 339–345 (in Russian).

18. Peters M.C., Sajuthi S., Deford P., Christenson S., Rois C., Montgomery M.T., Woodruff P.G., Mauger D.T., Erzurum S.C., Jobansson M.W., Denlinger L.C., Jarjour N.N., Castro M., Hastie A.T., Moore W., Ortega V.E., Bleecker E.R., Wenzel S.E., Israil E., Levy B.D., Seibold M.A., Faby J.V. COVID-19 related genes in sputum cells in asthma: relationship to demographic features and corticosteroides. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202 (1): 83–90.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 18.11.2020