



JOURNAL OF CARDIORESPIRATORY RESEARCH

ЖУРНАЛ КАРДИОРЕСПИРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

УДК 578.834

Расулов Алишер Собирович

доцент кафедры педиатрии факультета последипломного образования Самаркандского Государственного медицинского института. г. Самарканд, Узбекистан

Шарипов Рустам Хайтович

заведующий кафедры доцент Д.М.Н. педиатрии факультета последипломного образования Самаркандского Государственного медицинского института. г. Самарканд, Узбекистан

Расулова Нодира Алишеровна

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии факультета последипломного образования Самаркандского Государственного медицинского института. г. Самарканд, Узбекистан

ПРИЧИНЫ, МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ДЕТЕЙ (ОБЗОР)

For citation: Rasulov A.S., Sharipov R.Kh., Rasulova N.A. Causes, development mechanism and characteristics of the course COVID-19 in children. Journal of cardiorespiratory research. 2020, Special Issue 1, pp.25-28

<http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974-2020-SI-1-5>**Rasulov Alisher Sobirovich**

Samarqand davlat tibbiyot institutining diplomdan keyin ta'lim fakulteti pediatriya kafedrasida dotsenti. Samarqand, O'zbekiston

Sharipov Rustam Xaitovich

Samarqand davlat tibbiyot institutining diplomdan keyin ta'lim fakulteti pediatriya kafedrasida mudiri, dotsent T.F.D. Samarqand, O'zbekiston

Rasulova Nodira Alisherovna

Samarqand davlat tibbiyot institutining diplomdan keyin ta'lim fakulteti pediatriya kafedrasida T.F.N., assistenti. Samarqand, O'zbekiston

BOLALARDA COVID-19 RIVOJLANISHNING SABABLARI, RIVOJLANISH MEKANIZMI VA XUSUSIYATLARI (ADABIYOTLAR TAHLILI)

Rasulov Alisher Sobirovich

Docent of the Department of Pediatrics Faculty of Postgraduate Education of Samarkand State Medical Institute. Samarkand, Uzbekistan

Sharipov Rustam Khaitovich

doctor of medical sciences, docent of the Department of Pediatrics Faculty of Postgraduate Education of Samarkand State Medical Institute. Samarkand, Uzbekistan

Rasulova Nodira Alisherovna

candidate of medical sciences, assistant of the Department of Pediatrics Faculty of Postgraduate Education of Samarkand State Medical Institute. Samarkand, Uzbekistan

CAUSES, DEVELOPMENT MECHANISM AND CHARACTERISTICS OF THE COURSE COVID-19 IN CHILDREN (REVIEW)

Первый пациент с COVID-19 выявлен в декабре 2019 года в провинции Хубэй Китайской Народной Республики и 30 января 2020 года Чрезвычайный комитет Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) объявил глобальную чрезвычайную ситуацию в области здравоохранения. Эпидемиологическое расследование в г. Ухань в начале вспышки выявило связь первых случаев болезни с рыбным рынком, на котором продавали живых животных и в том числе суп из летучих мышей. Однако по мере развития вспышки

основным способом распространения стала передача от человека к человеку воздушно-капельным путем. Заболевание COVID-19 проявляется поражением интерстиция и альвеоло-эпителиальной базальной мембраны легких.

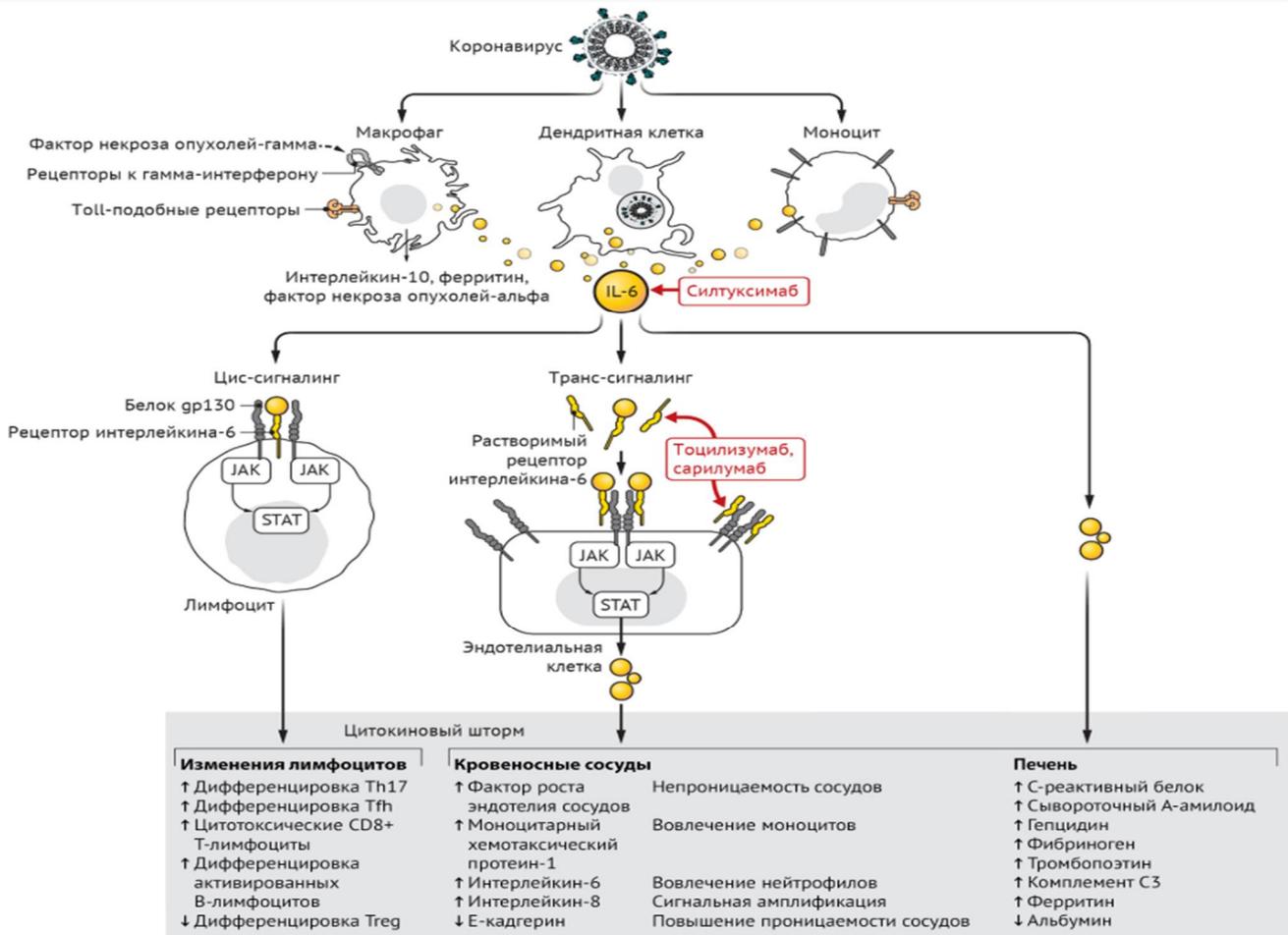
Этиология - различают четыре субсемейства коронавирусов: альфа-, бета-, гамма- и дельта-коронавирусы. Вирус SARS-CoV-2 является бета-коронавирусом. Геном вируса SARS-CoV-2 высокоомологичен с геномом вируса SARS-CoV, который вызвал Тяжелый острый респираторный синдром

ТОРС (SARS- Severe acute respiratory syndrome coronavirus) у тысячи людей в 2003 году, клинически проявлялся как атипичная пневмония, смертность от 10-50% больше в старших возрастных группах. Вирус SARS CoV-2 вызывает Тяжелый острый дистресс синдром, клинически проявляется поражением интерстиция и альвеоло-эпителиальной базальной мембраны [3,9].

Проникновение вируса в клетку-хозяина зависит от процесса, называемого праймирования белка S. Белок S связывается с ферментом АПФ2 на плазматической мембране пневмоцитов II типа [9,12]. После связывания белок S расщепляется сериновой протеазой хозяина TMPRSS2, что дает начало заболевания, при этом поражаются клетки, экспрессирующие поверхностные рецепторы ангиотензин-

превращающего фермента 2 (АПФ2) и TMPRSS2, активная репликация и высвобождение вируса заставляют клетку-хозяина подвергаться пироптозу и высвобождать связанные с повреждением молекулярные структуры, включая АТФ, нуклеиновые кислоты и олигомеры ASC [3,12,13]. Они распознаются соседними эпителиальными клетками, эндотелиальными клетками и альвеолярными макрофагами, вызывая генерацию провоспалительных цитокинов и хемокинов (включая IL-6, IP-10, макрофагальный воспалительный белок 1α (MIP1α), MIP1β и MCP1). Эти белки привлекают моноциты, макрофаги и Т-клетки к месту инфекции, способствуя дальнейшему воспалению (с присоединением IFNγ, продуцируемого Т-клетками) и создавая провоспалительную петлю обратной связи [7,10].

Цитокиновый шторм [7]



При ослабленном иммунном ответе это может привести к дальнейшему накоплению иммунных клеток в легких, что вызовет избыточный синтез провоспалительных цитокинов, что в конечном итоге приведет к повреждению структуры легких. В результате цитокиновый шторм достигает и других органов, что приводит к полиорганному повреждению. Кроме того, нейтрализующие антитела, продуцируемые В-клетками, могут усиливать инфекцию SARS-CoV-2 через антитело-зависимое усиление (АЗУ), что дополнительно усугубляет повреждение органов [3,7]. В ином случае, при здоровом иммунном ответе, начальное воспаление привлекает вирус-специфические Т-клетки к очагу инфекции, где они могут уничтожить инфицированные клетки до распространения вируса. Нейтрализующие антитела у этих людей могут блокировать вирусную инфекцию, а альвеолярные макрофаги распознают нейтрализованные вирусы и апоптотические клетки и уничтожают их путем фагоцитоза [5]. Исходя из нашего понимания SARS-CoV-2(COVID-19) и MERS, что в легких

случаях иммунный ответ, вероятно, характеризуется устойчивым противовирусным ответом с выбросом интерферона I типа и ответом CD4+Th1 и CD8+Т-клеток, что приводит к выведению вируса из организма. В тяжелых случаях, вероятно, имеет место первоначальная задержка противовирусного ответа и последующее усиление продукции воспалительных цитокинов с притоком в легкие моноцитов и нейтрофилов, что приводит к синдрому цитокинового шторма [10]. Эти цитокины, включая интерлейкин (IL)-1, IL-6, IL-12 и TNF-α, приводят к повышению проницаемости сосудов и могут способствовать развитию дыхательной недостаточности [5]. Коронавирусная инфекция приводит к активации моноцитов, макрофагов и дендритных клеток. Позже высвобождение IL-6 запускает каскад амплификации (усиление), который приводит к цис-передаче сигналов с дифференцировкой Т-лимфоцитов в Th-17, помимо других лимфоцитарных изменений, и к транс-передаче сигналов во многих типах клеток, таких как, например, эндотелиальные клетки [7,10].

Обусловленное этим увеличение выработки системных цитокинов вносит вклад в патофизиологию тяжелого течения COVID-19, включая гипотензию и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), которые можно лечить антагонистами IL-6, такими как тоцилизумаб, сарилумаб и силтуксимаб [5,7].

Усиление секреции сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), хемоаттрактантного белка моноцитов-1 (MCP-1), IL-8 и дополнительного IL-6, а также снижение экспрессии E-кадгерина способствует повышению проницаемости сосудов, которые участвуют в патофизиологии гипотонии и легочной дисфункции при ОРДС и развитию ДВС-синдрома.

Вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз — это гипервоспалительный синдром, характеризующийся высвобождением цитокинов, цитопенией (низкое количество клеток крови) и полиорганной недостаточностью (включая печеночную). для вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза характерны высокие уровни ферритина в сыворотке крови [5].

Клиника: Инкубационный период COVID-19 составляет около 14 дней с момента контакта, но в большинстве случаев развитие инфекции происходит через 4–5 дней после контакта, легкая степени тяжести и бессимптомное течение выявляется в более 80% случаев; тяжелая степень тяжести (с одышкой, гипоксией и повреждением легких > 50 % по данным визуализации спустя 24 и 48 часов) выявляется в 14 % больных и в 5% случаев необходима сердечно-легочная реанимация [1,2].

Отличаются ли признаки и симптомы COVID-19 у детей и взрослых? - Симптомы COVID-19 схожи у детей и взрослых, но у детей меньше, чем у взрослых с документированными симптомами инфекции. COVID-19, по-видимому, слабее у детей, чем у взрослых, хотя сообщается о тяжелых случаях заболевания. Лихорадка и кашель являются наиболее распространенными симптомами у детей [6]. Помимо этого могут проявляться симптомы диареи, рвоты, и тд. У маленьких детей тяжелый острый респираторный синдром коронавирус SARS-CoV-2 может вызывать лихорадку без очевидного источника и минимальных респираторных симптомов. [1,2].

Проанализировав ситуацию со 177 педиатрическими пациентами, наблюдавшимися в Вашингтонском Национальном детском госпитале (33 госпитализированными и 144 наблюдавшимися амбулаторно), авторы пришли к выводу, что самые маленькие (младенцы первого года жизни) и самые взрослые (подростки старше 15 лет) госпитализируются чаще других. Именно эти две возрастные группы составили 64% (по 32% каждая) всех госпитализированных детей, 9 из которых были в критическом состоянии. Смертельные исходы у SARS-CoV-2-позитивных младенцев и детей описаны [6], но в них не расшифрованы основные причины смерти. Первый детский летальный исход отмечен в Германии только 09 апреля 2020. По публикациям, частота госпитализации, переводов в ОРИТ и смертей чаще описаны для грудных детей – данные КНР, Испании, США, Германии [12].



На раннем этапе заболевания может быть эффективна противовирусная терапия, особенно у пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода. Во второй стадии (легочная фаза) для пациентов с более тяжелыми проявлениями может быть полезна иммуносупрессия (нап. умеренные дозы стероидных гормонов пациентам с ОРДС). 3-стадия (гипервоспалительная фаза) - Могут быть продолжены все виды лечения, применяемые в стадию II (нап. лечение стероидами в умеренных дозах и противовирусная терапия) [6]. В настоящее время доказанной *in vitro* противовирусной активностью против SARS-CoV-2 обладают 3 препарата: Ремдесивир [9], комбинация Лопинавира/ритонавира [4]. На сегодняшний день доступны результаты только одного КИ (без

контрольной группы) применения ремдесивира у тяжелых пациентов, в ходе которого отмечено улучшение дыхательной функции на 68% [8]. КИ применения лопинавира/ритонавира показали его неэффективность.

Таким образом, основным методом преодоления пандемии является коллективная иммунизация как минимум 70% населения региона. В то же время плановую вакцинацию у детей следует применять согласно национальному календарю профилактических прививок. Клиническое течение у детей, как правило, протекает бессимптомно, а проявление и тяжесть значительно меньше, чем у взрослых, нет однозначного ответа на этиотропную противовирусную терапию.

Список литературы/Iqtiboslar/References

1. Временные методические рекомендации МЗ РФ от 08.04.2020

2. На передовой: рекомендации EMCrit по ведению пациентов с COVID-19 в отделениях интенсивной терапии - Елена Головина
3. Anthony SJ, Johnson CK, Greig DJ, et al. Global patterns in coronavirus diversity. *Virus Evol* 2017; 3:vex012.
4. Cao B, Wang Y, Wen D et.al, A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787. Epub 2020 Mar 18.
5. Eakachai Prompetchara, Chutitorn Ketloy, Tanapat Palaga - Immune Responses in COVID-19 and Potential Vaccines: Lessons Learned From SARS and MERS Epidemic – PubMed Journal
6. Fang ZHENG1, Chun LIAO., Clinical Characteristics of Children with Coronavirus Disease 2019 in Hubei, China, *Current Medical Science* DOI <https://doi.org/10.1007/s11596-020-2172-6>
7. John B. Moore, Carl H. June, Cytokine release syndrome in severe COVID-19, *Science* 01 May 2020: DOI: 10.1126/science.abb8925
8. Heimdal I, Moe N, Krokstad S, et al. Human Coronavirus in Hospitalized Children With Respiratory Tract Infections: A 9-Year Population-Based Study From Norway. *J Infect Dis* 2019; 219:1198.
9. International Committee on Taxonomy of Viruses. <http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp> (Accessed on May 21, 2015).
10. John B. Moore , Carl H. June - Cytokine release syndrome in severe COVID-19 *Science* 01 May 2020: Vol. 368, Issue 6490, pp. 473-474 DOI: 10.1126/science.abb8925
11. John H. Beigel, M.D.Kay M.e.a, Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report, May 22, 2020, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
12. Kai Kupferschmidt Gretchen Vogel, Science’s COVID-19 reporting is supported by the Pulitzer Center. doi:10.1126/science.abc4934, Apr. 27, 2020 , 2:35 PM
13. Markus Hoffmann, Hannah Kleine-Weber,Simon Schroeder - SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor – ScienceDirect Journal