



# Pediatrician (St. Petersburg)

Том (Volume) 14  
Выпуск (Issue) 1  
2023

ISSN 2079-7850 (Print)  
ISSN 2587-6252 (Online)

# Педиатр

Научно-практический журнал для врачей

<https://journals.eco-vector.com/pediatr>



Редакционная коллегия

**Дмитрий Олегович Иванов** (главный редактор) — доктор медицинских наук, проф., ректор ФГБОУ ВО «СпбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**Р.А. Насыров** (зам. гл. редактора) — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СпбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**Ю.С. Александрович** (зам. гл. редактора) — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СпбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**А.Г. Васильев** (ведущий редактор) — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СпбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**М.А. Пахомова** (технический редактор) — ФГБОУ ВО «СпбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**В.А. Аверин** — доктор психологических наук, проф. ФГБОУ ВО «СпбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**В.Г. Арсентьев** — доктор медицинских наук, доцент. ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (Санкт-Петербург).

**В.Г. Байров** — доктор медицинских наук, проф. ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург).

**А.А. Баранов** — академик РАН, доктор медицинских наук, проф., директор ФГБУ «Научный центр здоровья детей» (Москва).

**Д. Венто** — доцент (Италия).

**А.В. Губин** — доктор медицинских наук, проф., зам. директора по медицинской части (травматология и ортопедия), Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ (Санкт-Петербург).

**В.А. Илюхина** — доктор биологических наук, проф. Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН (Санкт-Петербург).

**Е.Н. Имянитов** — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СпбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**Е.А. Корниенко** — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СпбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**Е.И. Краснощекова** — доктор биологических наук. ФГБУ ВПО «СпбГУ» (Санкт-Петербург).

**Л.С. Намазова-Баранова** — академик РАН, доктор медицинских наук, проф. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва).

**В.И. Орел** — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СпбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**И.Б. Осипов** — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СпбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**В.Н. Панферов** — доктор психологических наук, проф. РГПУ им. А.И. Герцена (Санкт-Петербург).

**С.Т. Посохова** — доктор психологических наук, проф. ФГБУ ВПО «СпбГУ» (Санкт-Петербург).

**Н.В. Скрипченко** — доктор медицинских наук, проф. ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург).

Editorial Board

**Dmitry O. Ivanov** (Head Editor) — Prof., MD, PhD (medicine), Rector. St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**R.A. Nasyrov** (Deputy Head Editor) — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**Yu.S. Alexandrovich** (Deputy Head Editor) — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**A.G. Vasiliev** (Leading Editor) — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**M.A. Pakhomova** — Technical Editor. St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**V.A. Averin** — Prof., PhD (psychology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**V.G. Arsentiev** — Associate Prof., PhD (medicine). Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia).

**V.G. Bairov** — Prof., MD, PhD (medicine). Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia).

**A.A. Baranov** — Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine), Director of Federal State Budget Institution "Science Center of Children's Health" (Moscow, Russia).

**G. Vento** — Assoc. Prof. MD, PhD (medicine) (Italy).

**A.V. Gubin** — Prof., MD, PhD (medicine), Deputy Director for Medical Affairs (Traumatology and Orthopedics), Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

**V.A. Ilukhina** — Prof., PhD (biology), Institute of the Human Brain N.P. Bekhtereva (Saint Petersburg, Russia).

**E.N. Imanitov** — Member by Correspondence of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**E.A. Kornienko** — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**E.I. Krasnosheko** — PhD (biology). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

**L.S. Namazova-Baranova** — Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia).

**V.I. Oryol** — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**I.B. Osipov** — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**V.N. Panferov** — Prof., PhD (psychology). RSPU A.I. Gertsen (Saint Petersburg, Russia).

**S.T. Posokhova** — Prof., PhD (psychology). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

**N.V. Skripchenko** — Prof., MD, PhD (medicine). Children's scientific clinical center of infectious diseases (Saint Petersburg, Russia).

Рецензируемый научно-практический журнал

**ПЕДИАТР**

**Pediatrician (St. Petersburg)**

Основан в 2010 году в Санкт-Петербурге

**ISSN 2079-7850**

**eISSN 2587-6225**

*Key title: Pediatric (Saint Petersburg)*

*Abbreviated key title: Pediatric (St.-Peterbg.)*

**Выходит 6 раз в год**

**Учредители:** ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России,

ООО «Эко-Вектор»

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС77-69634 от 05 мая 2017 г.

Подписка на печатную версию: Объединенный каталог «Пресса России» <https://www.pressa-rf.ru> подписанной индекс

70479 — на полугодие

81557 — на год

Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Включен в RSCI\*.

**Издатель, учредитель:**

ООО «Эко-Вектор»

**Шепин Е.В.** (генеральный директор)

**Репьева Н.Н.** (выпускающий редактор)

**Смирнова И.В.** (корректор)

**Еленин В.А.** (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2,

Санкт-Петербург, 194100;

тел: (812) 784-97-51, e-mail: [nl@eco-vector.com](mailto:nl@eco-vector.com)

**Address for correspondence:**

2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100,

Russia. Tel/Fax: +7 (812) 784-97-51.

**Проект реализован при финансовой под-**

**держке Комитета по науке и высшей школе**

**Правительства Санкт-Петербурга**

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 17.

Тираж 500 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен

ООО «Эко-Вектор»

ООО «Типография Экспресс В2В».

191180, Санкт-Петербург,

наб. реки Фонтанки, д. 104, лит. А, пом. 3Н, оф. 1.

Тел.: +7(812) 646-33-77. Заказ № 3-2424-IV.

Подписано в печать 28.02.2023

Выход в свет 14.03.2023

**Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции.**

**Ссылка на журнал «Педиатр» обязательна.**

\* Постановление Правительства РФ от 20 марта 2021 г. № 426, вступившее в силу с 01.08.2021, об изменениях, которые вносятся в акты Правительства РФ: 1. В положении о присуждении ученых степеней утвержденном постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. «О порядке присуждения ученых степеней» ... пункт 11 дополнить абзацами следующего содержания: «К публикациям, в которых излагаются основные научные результаты диссертаций, в рецензируемых изданиях привираются публикации... в научных изданиях, индексируемых в научометрической базе данных Russian Science Citation Index (RSCI)».

**В.Н. Тимченко** — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**А.Д. Харазова** — доктор биологических наук, проф., зав. кафедрой. ФГБУ ВПО «СПбГУ» (Санкт-Петербург).

**В.Г. Часнык** — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

### Редакционный совет

**Г. Алиев** — доктор биологических наук, проф., президент и исполнительный директор «Галли». Международный биомедицинский научно-исследовательский институт (Сан-Антонио, Техас, США).

**Ф. Бистони** — проф. Госпиталь Санта-Мария-Делла-Мизерикордия, Университет Перуджи (Перуджа, Италия).

**В.В. Бржеский** — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**Е.М. Булатова** — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**И.А. Горьковая** — доктор психологических наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**А. Гром** — профессор, отделение ревматологии. Детский госпиталь (Цинцинати, США).

**В.И. Гузева** — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**М.Д. Дидур** — доктор медицинских наук, проф., врио директора. Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН (Санкт-Петербург).

**П.Дж.Дж. Зауэр** — проф. Университетский медицинский центр в Детском госпитале Беатрисы (Нидерланды).

**З.В. Земцовский** — доктор медицинских наук, проф. ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**Н.Р. Карелина** — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**Д.С. Коростовцев** — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**Ю.В. Лобзин** — академик РАН, доктор медицинских наук, проф., директор. ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург).

**С.А. Лытава** — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**Г.Л. Микиртичан** — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**А.В. Микляева** — доктор психологических наук, доцент. РГПУ им. А.И. Герцена (Санкт-Петербург).

**Ю.В. Наточин** — академик РАН, доктор медицинских наук, проф. Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (Санкт-Петербург).

**С. Нехай** — проф., Университет Говарда (США).

**Г.А. Новик** — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**А.Б. Пальчик** — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**Ф.П. Романюк** — доктор медицинских наук, проф. СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**Н.Д. Савенкова** — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**А.С. Симаходский** — доктор медицинских наук, проф. ПСПбГПМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург).

**И.Г. Солдатова** — доктор медицинских наук, проф. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва).

**С.Л. Соловьева** — доктор психологических наук, проф. СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**М.В. Столярова** — доктор биологических наук, доцент. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**Г.А. Суслова** — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**Н. Татевиан** — проф. Центр медицинских наук Техасского университета (Хьюстон, США).

**Н.П. Шабалов** — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (Санкт-Петербург).

**В.К. Юрьев** — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

**V.N. Timchenko** — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**A.D. Harazova** — Prof., PhD (biology). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia)

**V.G. Chasnyk** — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

### Editorial Council

**G. Aliev** — Prof., PhD (biology), President and CEO “GALLY” International Biomedical Research Institute Inc. (San Antonio, TX, USA)

**F. Bistoni** — Prof., MD, PhD. University of Perugia (Perugia, Italy).

**V.V. Brzhesky** — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**E.M. Bulatova** — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**I.A. Gorkovaya** — Prof., PhD (psychology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**A. Grom** — Prof., MD, PhD (medicine), Division of Rheumatology. Children’s Hospital Medical Center (Cincinnati, USA).

**V.I. Guzeva** — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**M.D. Didur** — Prof., PhD (medicine), Acting Director. Institute of the Human Brain N.P. Bekhtereva (Saint Petersburg, Russia).

**P.J.J. Sauer** — Prof., MD, PhD. Beatrix Children’s Hospital, University Medical Center (Netherlands).

**E.V. Zemtsovsky** — Prof., PhD (medicine). Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia).

**N.R. Karelina** — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**D.S. Korostovtsev** — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**Yu.V. Lobzin** — Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine), director of Children’s Scientific Clinical Center of Infectious Diseases (Saint Petersburg, Russia).

**S.A. Lytaev** — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**G.L. Mikirtichan** — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**A.V. Mikliaeva** — Associate Prof., PhD (psychology). RSPU A.I. Gertsen (Saint Petersburg, Russia).

**Yu.V. Natochin** — Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS (Saint Petersburg, Russia).

**S. Nekhai** — Prof., MD, PhD. Howard University (USA).

**G.A. Novik** — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**A.B. Pal’chik** — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**F.P. Romaniuk** — Prof., PhD (medicine). North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia).

**N.D. Savenkova** — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**A.S. Simakhodskiy** — Prof., PhD (medicine). Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**I.G. Soldatova** — Prof., MD, PhD (medicine). Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia).

**S.L. Solovieva** — Prof., PhD (psychology). North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia).

**M.V. Stolyarova** — Associate Prof., MD, PhD (biology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**G.A. Suslova** — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

**N. Tatevian** — Prof., MD, PhD, University of Texas Health Sciences Center (Houston, USA).

**N.P. Shabalov** — Prof., PhD (medicine). Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia).

**V.K. Yuryev** — Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

## ◆ ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

*С.М. Харит, В.Н. Тимченко,  
Т.М. Чернова, О.В. Булина*

Вакцинация детей против коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 ..... 5

## ◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*С.А. Евсеева, Т.М. Климова,  
В.В. Богдашин, А.М. Макарова,  
С.С. Слепцова, Т.Е. Бурцева, В.Г. Часнык*

Оценка гематологических показателей у детей с COVID-19 в Республике Саха (Якутия) ..... 15

*А.Ж. Исакова, Д.Дж. Кабаева, Г.Ш. Маймерова,  
Б.А. Мусуркулова, А.Ж. Болотбекова, Ю.В. Борякин*

Особенности течения пневмонии у детей при коронавирусной инфекции ..... 27

*Е.А. Дондурей, К.И. Пшеничная, И.А. Иванова*

Состояние системы гемостаза у детей с COVID-19 ..... 35

*И.С. Аврусин, Н.Н. Абрамова, К.Е. Белозеров,  
О.С. Ефремова, Л.В. Брегель, Г.В. Кондратьев,  
Е.А. Дондурей, А.А. Вильниц, Ю.Е. Константинова,  
Т.Е. Бурцева, Е.И. Винникова, Е.А. Испурова,  
Т.Л. Корнишина, В.В. Масалова, М.В. Редькина,  
И.В. Солодкова, О.В. Калашникова, В.Г. Часнык,  
Ю.С. Александрович, М.М. Костик*

Предикторы тяжелого течения мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, у детей: результаты ретроспективно-проспективного многоцентрового исследования ..... 45

*А.Е. Ким, Е.Б. Шустов, В.А. Кащуро,  
В.П. Ганапольский, Е.Б. Каткова*

Экспрессия гипоксия-индуцильного фактора как предиктор резистентности организма лабораторных животных к гипоксии ..... 61

*А.В. Лемещенко, М.А. Лысиков*

Взаимосвязь полиморфизма гена печеночной липазы с жесткостью сосудистой стенки у военнослужащих в экстремальных климатических условиях ..... 73

*А.А. Семенов, А.В. Лемещенко, В.В. Криштоп*

Влияние общего стажа военной службы и службы в экстремальных климатических условиях на показатели сердечно-сосудистой системы ..... 81

## ◆ ОБЗОРЫ

*Роберт М. Реннеубом*

Какова текущая ситуация с пандемией COVID? Что мы можем и должны сделать на этом этапе? ..... 89

*М.М. Забежинский, А.А. Семенова*

Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19 ..... 99

*Роберт М. Реннеубом*

Основания для освобождения и защиты детей от вакцинации против COVID ..... 119

## ◆ EDITORIAL

*С.М. Харит, В.Н. Тимченко,  
Т.М. Чернова, О.В. Булина*

Vaccination of children against coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 ..... 5

## ◆ ORIGINAL STUDIES

*С.А. Евсеева, Т.М. Климова,  
В.В. Богдашин, А.М. Макарова,  
С.С. Слепцова, Т.Е. Бурцева, В.Г. Часнык*

Assessment of hematological parameters in children with COVID-19 in the Republic of Sakha (Yakutia) ..... 15

*А.Ж. Исакова, Д.Дж. Кабаева, Г.Ш. Маймерова,  
Б.А. Мусуркулова, А.Ж. Болотбекова, Ю.В. Борякин*

Features of the course of pneumonia in children with coronavirus infection ..... 27

*Е.А. Дондурей, К.И. Пшеничная, И.А. Иванова*

Hemostasis in children with COVID-19-related illness ..... 35

*И.С. Аврусин, Н.Н. Абрамова, К.Е. Белозеров,  
О.С. Ефремова, Л.В. Брегель, Г.В. Кондратьев,  
Е.А. Дондурей, А.А. Вильниц, Ю.Е. Константинова,  
Т.Е. Бурцева, Е.И. Винникова, Е.А. Испурова,  
Т.Л. Корнишина, В.В. Масалова, М.В. Редькина,  
И.В. Солодкова, О.В. Калашникова, В.Г. Часнык,  
Ю.С. Александрович, М.М. Костик*

The predictors of severe course of multisystem inflammatory syndrome associated with the new coronavirus infection COVID-19 in children: results of a retrospective-prospective multicenter study ..... 45

*А.Е. Ким, Е.Б. Шустов, В.А. Кащуро,  
В.П. Ганапольский, Е.Б. Каткова*

Expression of the hypoxia-inducible factor as a predictor of the resistance of the organism of laboratory animals to hypoxia ..... 61

*А.В. Лемещенко, М.А. Лысиков*

The relationship between liver lipase gene polymorphism and the development of endothelial dysfunction in military personnel in extreme climatic conditions ..... 73

*А.А. Семенов, А.В. Лемещенко, В.В. Криштоп*

The influence of the term of military service and extreme climatic conditions on the parameters of cardiovascular system ..... 81

## ◆ REVIEWS

*Robert M. Rennebohm*

What is the current status of the covid pandemic? What can/should we do at this point? ..... 89

*М.М. Забежинский, А.А. Семенова*

The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the development of cardiovascular complications in COVID-19 ..... 99

*Robert M. Rennebohm*

A template for exempting and protecting children from COVID vaccination ..... 119

**◆ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

*O.C. Ефремова, Л.В. Брегель, Н.Ю. Руденко,  
Н.А. Князева, М.М. Костик*

Наблюдение тяжелого детского воспалительного  
мультисистемного синдрома, ассоциированного  
с COVID-19 ..... 127

**◆ НЕКРОЛОГ**

Памяти Николая Павловича Шабалова ..... 135

**◆ CLINICAL OBSERVATION**

*O.S. Efremova, L.V. Bregel, N.Yu. Rudenko,  
N.A. Kniazeva, M.M. Kostik*

Observation of severe pediatric  
inflammatory multisystem syndrome associated  
with COVID-19 ..... 127

**◆ OBITUARY**

In Memory of Professor Nikolay Pavlovich Shabalov ..... 135



# ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1415-14>

Научная статья

## ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ ПРОТИВ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ SARS-CoV-2

© С.М. Харит<sup>1,2</sup>, В.Н. Тимченко<sup>1</sup>, Т.М. Чернова<sup>1</sup>, О.В. Булина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Харит С.М., Тимченко В.Н., Чернова Т.М., Булина О.В. Вакцинация детей против коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 1. – С. 5–14. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1415-14>

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) в настоящее время – широко распространенное заболевание во всех странах мира. В эпидемический процесс преимущественно вовлечено взрослое население. У детей заболевание протекает, как правило, в бессимптомной, легкой и среднетяжелой формах. Однако возможны тяжелые формы болезни с развитием неблагоприятных исходов. Тяжелые формы инфекции чаще развиваются у детей в возрасте до 1 года и старше 12 лет. Группу риска по негладкому течению и неблагоприятным исходам составляют дети с сопутствующими заболеваниями: генетическими, неврологическими, метаболическими нарушениями, врожденными пороками сердца, ожирением, сахарным диабетом, бронхиальной астмой и другими хроническими легочными заболеваниями, серповидно-клеточной анемией, онкологией, иммунодефицитными состояниями. В настоящее время для специфической профилактики в мире применяют различные варианты вакцин: на основе мРНК-технологий, векторные, инактивированные. Данные вакцины эффективны и безопасны для снижения бремени болезни в группах подростков, подлежащих вакцинации. Несмотря на появление новых штаммов циркулирующих вирусов, вакцины продолжают сохранять эффективность по предупреждению случаев тяжелого течения инфекции, госпитализации и смерти.

**Ключевые слова:** COVID-19; дети; вакцинация; эффективность; безопасность.

Поступила: 14.12.2022

Одобрена: 17.01.2023

Принята к печати: 27.02.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1415-14>

Research Article

## VACCINATION OF CHILDREN AGAINST CORONAVIRUS INFECTION CAUSED BY SARS-CoV-2

© Susanna M. Kharit<sup>1,2</sup>, Vladimir N. Timchenko<sup>1</sup>, Tatyana M. Chernova<sup>1</sup>, Oksana V. Bulina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

For citation: Kharit SM, Timchenko VN, Chernova TM, Bulina OV. Vaccination of children against coronavirus infection caused by SARS-CoV-2. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(1):5–14. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1415-14>

The novel coronavirus infection (COVID-19) is currently a widespread disease in all countries of the world. The adult population is predominantly involved in the epidemic process. In children, the disease proceeds, as a rule, in asymptomatic, mild and moderate forms. However, severe forms of the disease with the development of adverse outcomes are possible. Severe forms of infection are more likely to develop in children under the age of 1 year and older than 12 years. The risk group for a non-smooth course and adverse outcomes are children with concomitant diseases: genetic, neurological, metabolic disorders, congenital heart defects, obesity, diabetes mellitus, bronchial asthma and other chronic lung diseases, sickle cell anemia, oncopathology, immunodeficiency states. At present, various types of vaccines are used for specific prevention in the world: based on M-RNA technologies, vectorial, inactivated. These vaccines are effective and safe in reducing the burden of disease in eligible adolescents. Despite the emergence of new strains of circulating viruses, vaccines continue to be effective in preventing severe infections, hospitalization and death.

**Keywords:** COVID-19; children; vaccination; efficacy; safety.

**Received:** 14.12.2022

**Revised:** 17.01.2023

**Accepted:** 27.02.2023

## ВВЕДЕНИЕ

С начала пандемии ситуация с новой коронавирусной инфекцией не вызывала особенной обеспокоенности педиатрических служб. В начале пандемии, в 2020 г., считали, что дети составляют не более 2 % числа заболевших [40]. В структуре зарегистрированных случаев COVID-19 в Российской Федерации доля детей не превышала 6–7 % [4, 9]. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), в структуре заболевших с мая по август 2020 г. число детей от 0 до 9 лет увеличилось с 2,3 до 4 %, а детей с 10 до 19 лет — с 5,1 до 11,1 %. [17]. «Педиатрический» COVID-19 описывался как заболевание, протекающее бессимптомно, в легкой либо, значительно реже, в среднетяжелой форме [12]. Высказано было три гипотезы, почему тяжесть течения заболевания и уровень заболеваемости у детей отличается от взрослых: 1) возможно, меньшее присутствие ACE2-рецептора в легких детей; 2) меньше предшествующего эндотелиального повреждения, чем у взрослых, особенно у тех, у кого сформирована уже сердечно-сосудистая патология или метаболическая (например, диабет); 3) «тренированная иммунная система» — первая линия защиты от SARS-CoV-2 — врожденный иммунитет. Врожденный иммунитет у детей «тренирован» не только частыми вирусными инфекциями, но и повторными введениями вакцин в ходе рутинной вакцинации [23, 31]. В этот же период времени широкому обсуждению подвергли вопрос о роли детей в трансмиссии инфекции, в связи с тем, что большинство переносит заболевания бессимптомно или в легкой форме и могут стать источником заражения более старших членов семьи [28, 29].

Однако уже с начала пандемии у детей были описаны случаи тяжелого течения в виде мультисистемного воспалительного синдрома и летальные исходы. Тяжелые формы инфекции чаще развивались у детей до 1 года и старше 12 лет. Группу риска составляли дети с сопутствующей патологией: генетические, неврологические и онкогематологические заболевания, метаболические нарушения, врожденный порок сердца, ожирение, сахарный диабет, бронхиальная астма и другие хронические легочные заболевания, серповидно-клеточная анемия, иммунодефицитные состояния [2, 3, 6–8, 10, 30].

С появлением новых вариантов вируса COVID-19 к осени 2021 г. увеличилась вовлеченность детей в эпидемический процесс, в том числе и госпитализация со среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания, особенно в возрастной группе старше 7 лет [14]. Появление очередного высоко инвазив-

ного штамма «омикрон» в январе 2022 г. привело к резкому увеличению заболеваемости детского населения по сравнению с аналогичным периодом 2021 г. Так, заболеваемость детей до 4 лет выросла в 2,6 раза [11, 20].

Помимо увеличения частоты заболеваемости, возможности возникновения жизнеугрожающих состояний у детей, как и у взрослых, описан постковидный синдром [19, 33]. Нарушения здоровья в постковидном периоде чаще отмечаются у детей школьного возраста, причем как после легкой, так и после бессимптомной формы COVID-19 [1, 13].

С учетом всех указанных моментов — увеличение вовлеченности детей и подростков в эпидемический процесс, риск тяжелого течения, формирование постковидного синдрома, участие в трансмиссии возбудителя — было обосновано включение детей в процесс массовой вакцинации.

## ХАРАКТЕРИСТИКИ ВАКЦИН, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ COVID-19 У ДЕТЕЙ

В настоящее время для детей активно применяют разные варианты вакцин — на основе мРНК-технологий, векторные, убитые.

**Применение мРНК-вакцин** Комитет по иммунизационной практике (ACIP) США разрешил в мае 2021 г. для подростков 12–16 лет [38], а в ноябре 2021 г. — для детей в возрасте 5–11 лет, также в ноябре же были рекомендованы дополнительные и бустерные дозы [39]. Для детей в возрасте 5–11 лет была показана высокая эффективность для предотвращения симптоматического лабораторно подтвержденного COVID-19 при отсутствии серьезных доказательств рисков (I степень достоверности). Клиническая эффективность у подростков до появления вариантов «дельта» и «омикрон» составляла до 100 % (95 % ДИ 75,3–100 %) в предотвращении симптоматического, лабораторно подтвержденного COVID-19. Иммунный ответ на 2 дозы Pfizer-BioNTech у подростков 12–15 лет без предыдущей инфекции SARS-CoV-2 был не менее, чем у лиц в возрасте 16–25 лет. У детей 5–11 лет эффективность по снижению заболеваемости симптоматической инфекцией составила 90,9 % (95 % ДИ 68,3–98,3 %). Местные или системные реакции возникали у подростков в течение 7 дней после вакцинации, 90,9 % респондентов вакцины сообщали о любой местной реакции, 90,7 % — о каком-либо симптоме общей реакции, чаще после второй дозы, в основном от легкой до умеренной. Реакции отмечались в среднем на 1–4-й дни после получения вакцины и разрешались в среднем за 1–2 дня. Наиболее частыми симптомами были утомляемость, лихорадка,

головная боль, озноб и боль в месте инъекции [34, 36]. У детей 5–11 лет местные реакции в течение 7 дней после вакцинации отмечены в 86,2 %, а общие — у 66,6 %, чаще после второй дозы вакцины. У подавляющего большинства проявления были от легкой до умеренной степени выраженности и регистрировались реже, чем у лиц в возрасте 16–25 лет. Выраженные местные и системные реакции (степень III или выше, определяемая как нарушение повседневной активности) наблюдались у 2,7 % реципиентов вакцины и 1,1 % реципиентов плацебо. Расширенная когорта безопасности — 2379 детей (включая 1591 реципиента вакцины) была добавлена для мониторинга серьезных побочных эффектов, средний период наблюдения составил 2–4 нед. после получения второй дозы [15, 16, 26].

Вакцина против коронавируса мРНК — Moderna COVID-19 (mRNA-1273; ModernaTX, Inc; Cambridge, Massachusetts) была разрешена к использованию в США 18 декабря 2020 г. [32]. Данные по эффективности вакцины у детей оценивались по результатам клинического исследования, в котором участвовало 3000 подростков 12–17 лет. Показана сравнимая со взрослыми 18–25 лет эффективность по предупреждению инфекции и продукции антител. Вакцина 6 января 2021 г. была зарегистрирована в Европейском союзе, авторизована с новым названием Spikevax 22 июня 2021 г. и разрешена с 12-летнего возраста [35]. При наблюдении за эффективностью и безопасностью вакцин в условиях реальной практики была заподозрена связь между мРНК-вакцинами и возникновением миокардита, преимущественно у молодых мужчин в возрасте от 16 до 30 лет, более выраженная в группе 16 до 19 лет. В большинстве случаев миокардит имел легкую форму течения и проходил в течение нескольких дней [27]. На 11 июня 2021 г. около 296 млн доз мРНК-вакцины против COVID-19 было использовано в США, причем 52 млн доз у лиц в возрасте 12–29 лет, из которых 30 млн были первыми и 22 млн — вторыми. В отчетах о побочных эффектах вакцины (VAERS) получено 1226 сообщений о миокардите после мРНК-прививки в период с 29 декабря 2020 г. по 11 июня 2021 г. Среди лиц с зарегистрированным миокардитом после мРНК-вакцинации средний возраст составил 26 лет (диапазон 12–94 года), 923 мужчины и 289 женщин. Среди 1094 случаев с уточненной дозой вакцины — 76 % после второй дозы мРНК-вакцин — и Pfizer-BioNTech, и Moderna. Самый высокий показатель был установлен среди мужчин 12–17 и 18–24 лет (62,8 и 50,5 зарегистрированных случаев миокардита на миллион вторых введенных

доз мРНК соответственно). ACIP рассмотрел индивидуальный уровень соотношения пользы и риска мРНК-вакцин у подростков и молодых людей, сравнивались преимущества (предотвращение тяжелого заболевания COVID-19) к рискам (количество случаев миокардита), и пришел к выводам о необходимости продолжать вакцинацию. Баланс пользы и риска варьировал в зависимости от возраста и пола. На миллион вторых доз мРНК-вакцины против COVID-19, введенной мужчинам в возрасте 12–29 лет, предупреждается 11 000 случаев COVID-19, 560 госпитализаций, 138 госпитализаций в отделение интенсивной терапии и 6 смертей, по сравнению с 39–47 ожидаемыми случаями миокардита после прививки от COVID-19. Этот анализ не включал потенциальную пользу от предотвращения лонг-ковида и мультисистемного синдрома. Европейские исследователи оценили избыточный риск миокардита после введения второй дозы вакцины Moderna. В одном исследовании в течение 7 дней после введения второй дозы было зарегистрировано около 1,316 (95 % ДИ 1,299–1,333) дополнительных случаев миокардита у мужчин в возрасте от 12 до 29 лет на 10 000 человек по сравнению с непривитыми лицами. В другом — в течение 28 дней после второй дозы было зарегистрировано 1,88 (95 % ДИ 0,956–2,804) дополнительных случаев миокардита у мужчин в возрасте от 16 до 24 лет на 10 000 человек по сравнению с непривитыми лицами [35]. Ни один случай миокардита не закончился летально.

17 июня 2022 г. управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) внесли поправки в Разрешение на использование в чрезвычайных ситуациях для вакцин мРНК COVID-19, чтобы включить детей в возрасте от 6 мес. до 4 лет для получения BNT162b2 [Pfizer-BioNTech, 3 дозы по 3 мкг (0,2 мл) каждая] и детям в возрасте от 6 мес. до 5 лет для получения мРНК-1273 [Moderna, 2 дозы по 25 мкг (0,25 мл) каждая]. В ходе клинического испытания вакцины Pfizer-BioNTech привито 3013 детей в возрасте от 6 мес. до 4 лет, а вакцины Moderna — 5011 детей в возрасте от 6 мес. до 5 лет. Большинство зарегистрированных нежелательных явлений были легкими или умеренными по степени тяжести и не имели серьезных последствий [18, 22]. CDC рассмотрел неблагоприятные события и влияние на здоровье после получения Pfizer-BioNTech и Moderna, v-safe отчеты о побочных эффектах вакцин в период с 18 июня по 21 августа 2022 г. — у 599 457 детей в возрасте от 6 мес. до 4 лет, привитых вакциной Pfizer-BioNTech, и 440 773 — от 6 мес. до 5 лет, получавших вакцину Moderna. В программу v-safe

поступило 23 266 сообщений. Наиболее часто отмечена раздражительность или плач примерно у половины детей в возрасте от 6 мес. до 2 лет. Среди детей в возрасте 3 лет и старше системные реакции были реже, но боль в месте инъекции была наиболее частой у детей этого возраста. Местные реакции отмечены у 900 (19,0 %) детей в возрасте от 6 мес. до 2 лет, и у 1078 (28,4 %) — в возрасте 3–4 лет после введения первой дозы вакцины Pfizer-BioNTech; у 1601 (19,2 %) детей — в возрасте от 6 мес. до 2 лет, и у 2072 (32,4 %) — в возрасте 3–5 лет после первой дозы Moderna. Системные реакции у 2649 (55,8 %) детей в возрасте от 6 мес. до 2 лет и у 1220 (32,2 %) детей в возрасте 3–4 года после получения первой дозы Pfizer-BioNTech. При введении вакцины Moderna: у 4647 (55,7 %) детей в возрасте от 6 мес. до 2 лет, и у 2204 (34,5 %) — в возрасте 3–5 лет после первой дозы. Родители примерно 1323 (5,7 %) и 803 (6,5 %) детей в возрасте от 6 мес. до 5 лет сообщили, что их ребенок не способен выполнять обычную повседневную деятельность в течение недели после 1-й и 2-й дозы соответственно любой вакцины. Примерно 741 (2 %) ребенок сообщил, что обращался за медицинской помощью в течение недели после вакцинации; большая часть медицинской помощи была получена амбулаторно (450; 1,3 %), четверо детей попали в больницу после вакцинации; двое респондентов указали, что госпитализация была не связана с вакцинацией. По данным наблюдений был сделан вывод, что вакцинация безопасна для детей от 6 мес. до 5 лет [25].

**Инактивированные вакцины.** Sinovac-CoronaVac — цельновирионная вакцина с адьювантом гидроксидом алюминия, рекомендована к применению ВОЗ. Вакцинация проводится дважды (по 0,5 мл), с интервалом от 2 до 4 нед. ВОЗ рекомендует интервал в 4 нед. Эффективность вакцины в фазе 3 клинических испытаний в Бразилии показала, что две дозы, введенные с интервалом в 14 дней, через 14 дней после второй вакцинации имели эффективность 51 % (95 % ДИ 36–62 %) против симптоматической инфекции SARS-CoV-2 и 100 % (95 % ДИ 17–100 %) против тяжелой COVID-19 и госпитализации. Проспективное национальное когортное исследование в Чили с участием 10,2 млн человек в возрасте 16 лет и старше со 2 февраля по 1 мая 2021 г. показало эффективность против инфекции — 65,9 % (95 % ДИ 65,2–66,6 %), против госпитализации — 87,5 % (95 % ДИ 86,7–88,2 %), против тяжелого течения с реанимационной помощью — 90,3 % (95 % ДИ 89,1–91,4 %), против летальных исходов — 86,3 % (95 % ДИ 84,5–87,9 %).

Вакцина применяется у детей с 3-летнего возраста в Китае и некоторых странах Юго-Восточной Азии, в настоящее время заканчивается иммунизация детей с 7-месячного возраста [21, 24]. Проведены исследования и по применению вакцины Covaxin (BBV152) у детей 2–18 лет. Вакцина оценена как низко реактогенная. Эффективность (гуморальный ответ) был идентичен другим инактивированным SARS-CoV-2 вакцинам. Необходимость иммунизации младших возрастных групп, как считают исследователи, поможет прервать передачу вируса [37].

**Вакцины на основе аденоовирусных векторов.** Отечественная вакцина Гам-КОВИД-Вак-М («Спутник М») для подростков 12–18 лет изготовлена на основе Гам-КОВИД-Вак («Спутник V»), применяется так же двукратно с интервалом между введениями 21 день. Отличается сниженной в 5 раз концентрацией антигена. В соответствии с временными методическими рекомендациями «Порядок проведения вакцинации против новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» вакцина Гам-КОВИД-Вак-М предназначена для профилактики COVID-19 у подростков в возрасте от 12 до 17 лет (включительно) [5]. Вакцинация против коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, включена в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям\*. Приоритетным должно стать назначение вакцинации детям старше 12 лет из группы высокого риска тяжелого и осложненного течения новой коронавирусной инфекции. К таковым относятся следующие категории: пациенты с органическими поражениями ЦНС; пациенты с орфанными заболеваниями, с синдромом Бадда – Киари, с пороками сердечно-сосудистой, бронхолегочной системы; пациенты с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями, длительно получающие иммуносупрессивную, кортикостероидную терапию и лечение половыми гормонами; пациенты с тромботическими событиями в анамнезе (инфаркт, тромбоз полостей сердца, тромбоз вен конечностей и малого таза, тромбоэмболия легочной артерии у пациентов и их близких родственников). Данные клинических исследований вакцины «Спутник М» демонстрируют, что она так же безопасна для применения. Серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. Однако для выявления возможных редких нежелательных явлений вакцинации проводится дальнейшее изучение.

\* Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1122н от 06.12.2021 «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По заключению ВОЗ, несмотря на более низкий риск тяжелого течения COVID-19, дети и подростки непропорционально сильно пострадали от мер по борьбе с COVID-19. Наиболее важные косвенные последствия связаны с закрытием школ. Вакцины, одобренные строгими регулирующими органами для определения возраста детей и подростков, безопасны и эффективны для снижения бремени болезни в этих возрастных группах.

Несмотря на снижение эффективности вакцин в связи с появлением новых штаммов циркулирующих вирусов, они продолжают сохранять эффективность по предупреждению случаев тяжелого течения инфекции, госпитализации и смерти.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации. Версия 11. Москва: Министерство здравоохранения РФ, 2021.
2. Александрович Ю.С., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д., и др. Методические рекомендации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей». Версия 2. Москва: Министерство здравоохранения РФ, 2020. 73 с.
3. Брегель Л.В., Костик М.М., Фелль Л.З., и др. Болезнь Кавасаки и мультисистемный воспалительный синдром при инфекции COVID-19 у детей // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020. Т. 99, № 6. С. 209–219. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-209-219
4. Горелов А.В., Николаева С.В., Акимкин В.Г. Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей в Российской Федерации // Инфекционные болезни. 2020. Т. 18, № 3. С. 15–20. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-15-20
5. Драпкина О.М., Горшков А.Ю., Якимова Ю.В., и др. Временные методические рекомендации «Порядок проведения вакцинации против новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Москва: Министерство здравоохранения РФ, 2022. 80 с.
6. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Резник В.А., и др. Новая коронавирусная инфекция у ребенка в возрасте 2 лет 4 месяцев с острым лимфобластным лейкозом (случай с летальным исходом) // Педиатр. 2022. Т. 13, № 3. С. 73–82. DOI: 10.17816/PED13373-82
7. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Резник В.А., и др. Особенности течения новой коронавирусной инфекции на фоне острого миелобластного лейкоза // Вопросы практической педиатрии. 2021. Т. 16, № 3. С. 121–129. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-3-121-129
8. Кантемирова М.Г., Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю., и др. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): актуальная информация и клиническое наблюдение // Педиатрическая фармакология. 2020. Т. 17, № 3. С. 219–229. DOI: 10.15690/pf.v17i3.2126
9. Катаева И.С., Башкетова Н.С., Ким А.В., Шарафутдинова Л.Л. Анализ инфекционной заболеваемости детского населения Санкт-Петербурга, в том числе в период пандемии COVID-19 // Детская медицина Северо-Запада. 2021. Т. 9, № 3. С. 88–89.
10. Лобзин Ю.В., Вильниц А.А., Костик М.М., и др. Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией: нерешенные проблемы // Журнал инфектологии. 2021. Т. 13, № 1. С. 13–20. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20
11. Петров О.И., Павелкина В.Ф., Ширманкина М.В., и др. Клинико-эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей // Современные проблемы науки и образования. 2022. № 3. Доступ по: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31768>
12. Чернова Т.М., Павлова Е.Б., Тимченко В.Н., и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика и эффективность противовирусной терапии COVID-19 у детей: опыт первого года пандемии // Acta biomedica scientifica. 2021. Т. 6, № 6–2. С. 18–28. DOI: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.3
13. Чернова Т.М., Тимченко В.Н., Баракина Е.В., и др. Последствия COVID-19 у детей: резуль-

- таты 12-месячного наблюдения // Журнал инфектологии. 2022. Т. 14, № 2. С. 96–106. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-2-96-106
14. Шакмаева М.А., Чернова Т.М., Тимченко В.Н., и др. Особенности новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста // Детские инфекции. 2021. Т. 20, № 2. С. 5–9. DOI: 10.22627/2072-8107-2021-20-2-5-9
15. Agrawal B. Heterologous immunity: role in natural and vaccine-induced resistance to infections // Front Immunol. 2019. Vol. 10. ID2631. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02631
16. Background document on the mRNA vaccine BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) against COVID-19: background document to the WHO interim recommendations for use of the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under emergency use listing. World Health Organization, 2021. 44 p.
17. Boehmer T.K., DeVies J., Caruso E., et al. Changing age distribution of the COVID-19 pandemic – United States, May–August 2020 // MMWR. 2020. Vol. 69, No. 39. P. 1404–1409. DOI: 10.15585/mmwr.mm6939e1
18. Briefing Document: Moderna COVID-19 Vaccine EUA amendment for use in children 6 months through 17 years of age // Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting; June 14–15, 2022. 189 p. Доступ по: <https://www.fda.gov/media/159189/download>
19. Buonsenso D., Munblit D., De Rose C., et al. Preliminary evidence on long COVID in children // Acta Paediatrica. 2021. Vol. 110, No. 7. P. 2208–2211. DOI: 10.1111/apa.15870
20. Delahoy M.J., Ujamaa D., Whitaker M., et al. Hospitalizations Associated with COVID-19 Among Children and Adolescents – COVID-NET, 14 States, March 1, 2020 – August 14, 2021 // MMWR. 2021. Vol. 70, No. 36. P. 1255–1260. DOI: 10.15585/mmwr.mm7036e2
21. Fernandes E.G., López-Lopes G.I.S., Silva V.O., et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in inadvertently vaccinated healthy children // Rev Inst Med Trop São Paulo. 2021. Vol. 63. ID e83. DOI: 10.1590/S1678-9946202163083
22. Fleming-Dutra K.E., Wallace M., Moulia D.L., et al. Interim recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of Moderna and Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccines in children aged 6 months – 5 years – United States, June 2022 // MMWR. 2022. Vol. 71, No. 26. P. 859–868. DOI: 10.15585/mmwr.mm7126e2
23. García-Salido A. Three hypotheses about children COVID-19 // Pediatr Infect Dis J. 2020. Vol. 39, No. 7. ID e157. DOI: 10.1097/INF.0000000000002701
24. Han B., Song Y., Li C., et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy children and adolescents: a double-blind, randomised, controlled, phase 1/2 clinical trial // Lancet Infect Dis. 2021. Vol. 21, No. 12. P. 1645–1653. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00319-4
25. Hause A.M., Marquez P., Zhang B., et al. COVID-19 mRNA Vaccine Safety Among Children Aged 6 Months – 5 Years – United States, June 18, 2022 – August 21, 2022 // MMWR. 2022. Vol. 71, No. 35. P. 1115–1120. DOI: 10.15585/mmwr.mm7135a3
26. Interim recommendations for use of the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under Emergency Use Listing updated 21 Jan 2022. World Health Organization, 2022. 16 p.
27. Israeli Ministry of Health. Surveillance of myocarditis (inflammation of the heart muscle) cases between December 2020 and May 2021 [Press release]. Jerusalem, Israel: Israeli Ministry of Health, 2021.
28. Lessler J., Grabowski M.K., Grantz K.H., et al. Household COVID-19 risk and in-person schooling // Science. 2021. Vol. 372, No. 6546. P. 1092–1097. DOI: 10.1126/science.abh2939
29. Lopez A.S., Hill M., Antezano J. Transmission Dynamics of COVID-19 Outbreaks Associated with Child Care Facilities – Salt Lake City, Utah, April–July 2020 // MMWR. 2020. Vol. 69, No. 37. P. 1319–1323. DOI: 10.15585/mmwr.mm6937e3
30. Most Z.M., Hendren N., Drazner M.H., Trish M. Perl striking similarities of multisystem inflammatory syndrome in children and a myocarditis-like syndrome in adults overlapping manifestations of COVID-19 // Circulation. 2021. Vol. 143, No. 1. P. 4–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050166
31. Mysore V., Cullere X., Settles M.L., et al. Protective heterologous T cell immunity in COVID-19 induced by the trivalent MMR and Tdap vaccine antigens // Med. 2021. Vol. 2, No. 9. P. 1050–1071.e7. DOI: 10.1016/j.medj.2021.08.004
32. Oliver S.E., Gargano J.W., Marin M., et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Moderna COVID-19 Vaccine – United States, December 2020 // MMWR. 2021. Vol. 69, No. 51–52. P. 1653–1656. DOI: 10.15585/mmwr.mm695152e1
33. Osmanov I.M., Spiridonova E., Bobkova P., et al. Risk factors for post-COVID-19 condition in previously hospitalised children using the 2 ISARIC Global follow-up protocol: A prospective cohort study // Eur Respir J. 2022. Vol. 59, No. 2. ID 2101341 DOI: 10.1183/13993003.01341-2021
34. Shay D.K., Shimabukuro T.T., DeStefano F. Myocarditis occurring after immunization with mRNA-based COVID-19 vaccines // JAMA Cardiol. 2021. Vol. 6, No. 10. P. 1115–1117. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.2821
35. Summary of product characteristics. European Medicines Agency, 2021. 136 p.

36. www.cdc.gov [Электронный ресурс]. Vaccination Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Reactions & Adverse Events // CDC, COVID-19. Доступ по: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/pfizer/reactogenicity.html>
37. Vadrevu K.M., Reddy S., Jogdand H., et al. Immunogenicity and reactogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (BBV152) in children aged 2–18 years: interim data from an open-label, non-randomised, age de-escalation phase 2/3 study // Lancet Infect Dis. 2022. Vol. 22, No. 9. P. 1303–1312. DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00307-3
38. Wallace M., Woodworth K.R., Gargano J.W., et al. The advisory committee on immunization practices' interim recommendation for use of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine in adolescents aged 12–15 years – United States, May 2021 // MMWR. 2021. Vol. 70, No. 20. P. 749–752. DOI: 10.15585/mmwr.mm7020e1
39. Woodworth K.R., Moulia D., Collins J.P., et al. The advisory committee on immunization practices' interim recommendation for use of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine in children aged 5–11 years – United States, November 2021 // MMWR. 2021. Vol. 70, No. 45. P. 1579–1583. DOI: 10.15585/mmwr.mm7045e1
40. Zimmermann P., Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19 an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children // Pediatr Infect Dis J. 2020. Vol. 39, No. 5. P. 355–368. DOI: 10.1097/INF.0000000000002660
- provedeniya vaksinatsii protiv novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)". 2022. 80 p. Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniya RF, 2022. 80 p. (In Russ.)
6. Ivanov DO, Petrenko YV, Reznik VA, et al. New coronavirus infection in a child at the age of 2 years 4 months with acute lymphoblastic leukemia (fatal case). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(3):73–82. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED13373-82
7. Ivanov DO, Petrenko YuV, Reznik VA, et al. Characteristics of new coronavirus infection in patients with acute myeloid leukemia. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2021;16(3):121–129. (In Russ.) DOI: 10.20953/1817-7646-2021-3-121-129
8. Kantemirova MG, Novikova YuYu, Ovsyannikov DYu, et al. Children's multisystem inflammatory syndrome, associated with a new coronavirus infection (COVID-19): relevant information and clinical observation. *Pediatric pharmacology*. 2020;17(3):219–229. (In Russ.) DOI: 10.15690/pf.v17i3.2126
9. Kataeva IS, Bashketova NS, Kim AV, Sharafutdinova LL. Analiz infektsionnoi zbolevaemosti detskogo naseleniya Sankt-Peterburga, v tom chisle v period pandemii COVID-19. *Children's medicine of the North-West*. 2021;9(3):88–89. (In Russ.)
10. Lobzin YuV, Vilnits AA, Kostik MM, et al. Pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with a new coronavirus infection: unresolved issues. *Journal Infectology*. 2021;13(1):13–20. (In Russ.) DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20
11. Petrov OI, Pavelkina VF, Shirmanina MV, et al. Kliniko-ehpidemiologicheskie osobennosti novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19 u detei. *Modern Problems of Science and Education. Surgery*. 2022;3. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31768> (In Russ.)
12. Chernova TM, Pavlova EB, Timchenko VN, et al. Clinical and epidemiological characteristics and effectiveness of antiviral therapy for COVID-19 in children: The experience of the first year of the pandemic. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(6–2):18–28. (In Russ.) DOI: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.3
13. Chernova TM, Timchenko VN, Barakina EV, et al. Outcome of COVID-19 in children: results of a 12-month follow-up. *Journal Infectology*. 2022;14(2):96–106. (In Russ.) DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-2-96-106
14. Shakmaeva MA, Chernova TM, Timchenko VN, et al. Features of a new Coronavirus infection in children of different ages. *Children infections*. 2021;20(2):5–9. (In Russ.) DOI: 10.22627/2072-8107-2021-20-2-5-9
15. Agrawal B. Heterologous immunity: role in natural and vaccine-induced resistance to infections. *Front Immunol*. 2019;10:2631. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02631
16. *Background document on the mRNA vaccine BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) against COVID-19: background docu-*

## REFERENCES

1. Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, et al. *Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19): Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 11*. Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniya RF, 2021. (In Russ.)
2. Aleksandrovich YuS, Alekseeva EI, Bakradze MD, et al. *Metodicheskie rekomendatsii "Osobennosti klinicheskikh proyavlenii i lecheniya zabolеваний, вызванных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей". Versiya 2*. Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniya RF, 2020. 73 p. (In Russ.)
3. Bregel LV, Kostik MM, Fell LZ, et al. Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19 infection. "Pediatria" named after G.N. Speransky. 2020;99(6):209–219. (In Russ.) DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-209-219
4. Gorelov AV, Nikolaeva SV, Akimkin VG. Coronavirus infection COVID-19 in children in the Russian Federation. *Infectious diseases*. 2020;18(3):15–20. (In Russ.) DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-15-20
5. Drapkina OM, Gorshkov AYu, Yakimova YuV, et al. *Vremennye metodicheskie rekomendatsii "Poryadok*

- ment to the WHO interim recommendations for use of the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under emergency use listing. World Health Organization, 2021. 44 p.
17. Boehmer TK, DeVies J, Caruso E, et al. Changing age distribution of the COVID-19 pandemic – United States, May–August 2020. *MMWR*. 2020;69(39):1404–1409. DOI: 10.15585/mmwr.mm6939e1
  18. Briefing Document: Moderna COVID-19 Vaccine EUA amendment for use in children 6 months through 17 years of age. *Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting*; June 14–15, 2022. 189 p. Available at: <https://www.fda.gov/media/159189/download>
  19. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, et al. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatrica*. 2021;110(7):2208–2211. DOI: 10.1111/apa.15870
  20. Delahoy MJ, Ujamaa D, Whitaker M, et al. Hospitalizations associated with COVID-19 among children and adolescents – COVID-NET, 14 States, March 1, 2020 – August 14, 2021. *MMWR*. 2021;70(36):1255–1260. DOI: 10.15585/mmwr.mm7036e2
  21. Fernandes EG, López-Lopes GIS, Silva VO, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in inadvertently vaccinated healthy children. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2021;63: e83. DOI: 10.1590/S1678-9946202163083
  22. Fleming-Dutra KE, Wallace M, Moulia DL, et al. Interim recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of Moderna and Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccines in children aged 6 months – 5 years – United States, June 2022. *MMWR*. 2022;71(26): 859–868. DOI: 10.15585/mmwr.mm7126e2
  23. García-Salido A. Three hypotheses about children COVID-19. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(7):e157. DOI: 10.1097/INF.0000000000002701
  24. Han B, Song Y, Li C, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy children and adolescents: a double-blind, randomised, controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(12):1645–1653. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00319-4
  25. Hause AM, Marquez P, Zhang B, et al. COVID-19 mRNA vaccine safety among children aged 6 months – 5 years – United States, June 18, 2022 – August 21, 2022. *MMWR*. 2022;71(35):1115–1120. DOI: 10.15585/mmwr.mm7135a3
  26. *Interim recommendations for use of the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under Emergency Use Listing updated 21 Jan 2022*. World Health Organization, 2022. 16 p.
  27. Israeli Ministry of Health. *Surveillance of myocarditis (inflammation of the heart muscle) cases between December 2020 and May 2021 [Press release]*. Jerusalem, Israel: Israeli Ministry of Health, 2021.
  28. Lessler J, Grabowski MK, Grantz KH, et al. Household COVID-19 risk and in-person schooling. *Science*. 2021;372 (6546):1092–1097. DOI: 10.1126/science.abb2939
  29. Lopez AS, Hill M, Antezano J. Transmission dynamics of COVID-19 outbreaks associated with child care facilities – Salt Lake City, Utah, April–July 2020. *MMWR*. 2020;69(37):1319–1323. DOI: 10.15585/mmwr.mm6937e3
  30. Most ZM, Hendren N, Drazner MH, Trish M. Perl striking similarities of multisystem inflammatory syndrome in children and a myocarditis-like syndrome in adults overlapping manifestations of COVID-19. *Circulation*. 2021; 143(1):4–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050166
  31. Mysore V, Cullere X, Settles ML, et al. Protective heterologous T cell immunity in COVID-19 induced by the trivalent MMR and Tdap vaccine antigens. *Med*. 2021;2(9): 1050–1071.e7. DOI: 10.1016/j.medj.2021.08.004
  32. Oliver SE, Gargano JW, Marin M, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Moderna COVID-19 Vaccine – United States, December 2020. *MMWR*. 2021;69(51–52): 1653–1656. DOI: 10.15585/mmwr.mm695152e1
  33. Osmanov IM, Spiridonova E, Bobkova P, et al. Risk factors for post-COVID-19 condition in previously hospitalised children using the 2 ISARIC Global follow-up protocol: A prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2022;59(2):2101341 DOI: 10.1183/13993003.01341-2021
  34. Shay DK, Shimabukuro TT, DeStefano F. Myocarditis occurring after immunization with mRNA-based COVID-19 vaccines. *JAMA Cardiol*. 2021;6(10): 1115–1117. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.2821
  35. *Summary of product characteristics*. European Medicines Agency, 2021. 136 p.
  36. [www.cdc.gov \[Internet\]. Vaccination Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Reactions & Adverse Events. CDC, COVID-19. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/pfizer/reactogenicity.html>](https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/pfizer/reactogenicity.html)
  37. Vadrevu KM, Reddy S, Joggand H, et al. Immunogenicity and reactogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (BBV152) in children aged 2–18 years: interim data from an open-label, non-randomised, age de-escalation phase 2/3 study. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(9): 1303–1312. DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00307-3
  38. Wallace M, Woodworth KR, Gargano JW, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine in Adolescents Aged 12–15 Years – United States, May 2021. *MMWR*. 2021;70(20):749–752. DOI: 10.15585/mmwr.mm7020e1
  39. Woodworth KR, Moulia D, Collins JP, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine in Children Aged 5–11 Years – United States,

- November 2021. *MMWR*. 2021;70(45):1579–1583.  
DOI: 10.15585/mmwr.mm7045e1
40. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19 an over-
- view of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(5):355–368.  
DOI: 10.1097/INF.0000000000002660

◆ Информация об авторах

\*Сусанна Михайловна Харит – д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; заведующая НИО вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии, ФГБУ «Детский научно клинический центр инфекционных болезней» ФМБА, Санкт-Петербург, Россия.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2371-2460>;  
e-mail: kharit-s@mail.ru

Владимир Николаевич Тимченко – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4068-1731>;  
e-mail: timchenko220853@yandex.ru

Татьяна Маратовна Чернова – канд. мед. наук, доцент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4845-3757>;  
e-mail: t-chernova@mail.ru

Оксана Владимировна Булина – канд. мед. наук, доцент, кафедра реабилитологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2997-7777>;  
e-mail: oksanabulina@yandex.ru

◆ Information about the authors

\*Susanna M. Kharit – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Infectious Diseases in Children of AF and DPO, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Head of the Research Institute of Vaccination Prevention and Post-Vaccination Pathology, Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases, FMBA, Saint Petersburg, Russia.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2371-2460>;  
e-mail: kharit-s@mail.ru

Vladimir N. Timchenko – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Professor M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases in Children, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4068-1731>;  
e-mail: timchenko220853@yandex.ru

Tatyana M. Chernova – MD, PhD, Assistant Professor of the Professor M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases in Children, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4845-3757>;  
e-mail: t-chernova@mail.ru

Oksana V. Bulina – MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Rehabilitation AF and DPO, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2997-7777>;  
e-mail: oksanabulina@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



# ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14115-26>

Научная статья

## ОЦЕНКА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ С COVID-19 В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

© С.А. Евсеева<sup>1</sup>, Т.М. Климова<sup>1,2</sup>, В.В. Богдашин<sup>3</sup>, А.М. Макарова<sup>1</sup>, С.С. Слепцова<sup>2</sup>,  
Т.Е. Бурцева<sup>1,2</sup>, В.Г. Часнык<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Якутский научный центр комплексных медицинских проблем, Якутск, Россия;

<sup>2</sup> Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия;

<sup>3</sup> Детская инфекционная клиническая больница, Якутск, Россия;

<sup>4</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Евсеева С.А., Климова Т.М., Богдашин В.В., Макарова А.М., Слепцова С.С., Бурцева Т.Е., Часнык В.Г. Оценка гематологических показателей у детей с COVID-19 в Республике Саха (Якутия) // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 1. – С. 15–26. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14115-26>

**Актуальность.** В период пандемии коронавирусной инфекции одним из наиболее важных направлений научных исследований стало изучение параметров лабораторных показателей, а также расчетные индексы, которые могли бы быть использованы как критерии, отражающие течение инфекционного процесса, и могли бы использоваться в качестве предикторов тяжелого течения и неблагоприятного исхода заболевания.

**Цель исследования** – оценка гематологических параметров у детей с диагнозом COVID-19 в Республике Саха (Якутия).

**Материалы и методы.** В статье представлены данные ретроспективного исследования 344 случаев новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (код МКБ-10 U07.1), у детей, госпитализированных в период с 23.03.2020 по 27.12.2020 в ГБУ РС (Я) «Детская инфекционная клиническая больница» Якутска.

**Результаты.** Результаты исследования показали, что при поступлении в стационар доля детей со сниженным уровнем лейкоцитов превышала долю детей с лейкоцитозом (23 % против 10 %), наблюдались сниженные уровни гемоглобина, изменение содержания тромбоцитов, сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов. Скорость оседания эритроцитов повышена у 48 % детей. Нейтрофилия и лимфопения ассоциированы с тяжестью состояния детей. Значения отношения нейтрофилов к лимфоцитам в некоторых возрастных группах были связаны с тяжестью состояния детей.

**Заключение.** Инфекционный процесс у детей при новой коронавирусной инфекции сопровождается изменением лейкоцитарной формулы, повышением скорости оседания эритроцитов и изменением содержания тромбоцитов. Нейтрофилия и лимфопения ассоциированы с тяжестью состояния детей.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция (COVID-19); пневмония; общий анализ крови; лейкоцитарные индексы; дети; Якутия.

Поступила: 21.12.2022

Одобрена: 17.01.2023

Принята к печати: 27.02.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14115-26>

Research Article

## ASSESSMENT OF HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN CHILDREN WITH COVID-19 IN THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)

© Sardana A. Evseeva<sup>1</sup>, Tatiana M. Klimova<sup>1,2</sup>, Vladimir V. Bogdashin<sup>3</sup>, Avgustina M. Makarova<sup>1</sup>, Snezhana S. Sleptsova<sup>2</sup>, Tatiana E. Burtseva<sup>1,2</sup>, Vyacheslav G. Chasnyk<sup>4</sup>

<sup>1</sup> St. Yakut Science Center of complex medical problems, Yakutsk, Russia;

<sup>2</sup> M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia;

<sup>3</sup> Children's Infectious Diseases Clinical Hospital, Yakutsk, Russia;

<sup>4</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Evseeva SA, Klimova TM, Bogdashin VV, Makarova AM, Sleptsova SS, Burtseva TE, Chasnyk VG. Assessment of hematological parameters in children with COVID-19 in the Republic of Sakha (Yakutia). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(1):15–26.  
DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14115-26>

**BACKGROUND:** During the coronavirus pandemic, one of the most important areas of scientific research was the study of laboratory parameters, as well as calculated indices that could be used as criteria reflecting the course of the infectious process, and could be used as predictors of severe course and adverse outcome of the disease.

**AIM:** Assessment of hematological parameters in children with COVID-19 in the Republic of Sakha (Yakutia).

**MATERIALS AND METHODS:** The article presents data from a retrospective study of 344 cases of a new coronavirus infection caused by the COVID-19 virus (ICD-10 code U07.1) in children hospitalized in the period from 03/23/2020–12/27/2020 in the Children's Infectious Clinical Hospital of Yakutsk.

**RESULTS:** The results of the study showed that upon admission to the hospital, the proportion of children with reduced leukocyte levels exceeded the proportion of children with leukocytosis (23 versus 10%), there were reduced hemoglobin levels, changes in the content of platelets, segmented neutrophils, lymphocytes. The rate of erythrocyte sedimentation was increased in 48% of children. Neutrophilia and lymphopenia were associated with the severity of the children's condition. The values of the ratio of neutrophils to lymphocytes in some age groups were associated with the severity of the condition of children.

**CONCLUSIONS:** The infectious process in children with a new coronavirus infection is accompanied by a change in the leukocyte formula, an increase in ESR and a change in the platelet content. Neutrophilia and lymphopenia are associated with the severity of the condition of children.

**Keywords:** coronavirus infection (COVID-19); pneumonia; general blood test; leukocyte indices; children; Yakutia.

Received: 21.12.2022

Revised: 17.01.2023

Accepted: 27.02.2023

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Определение клинико-лабораторных особенностей новой коронавирусной инфекции может улучшить диагностику, подбор адекватной терапии и возможности прогноза течения данного заболевания. На настоящий момент в мире выполнено достаточно большое количество работ по изучению особенностей течения коронавирусной инфекции. Показано, что некоторые лабораторные показатели, а также расчетные индексы могут адекватно отражать течение инфекционного процесса и использоваться в качестве предикторов тяжелого течения и неблагоприятного исхода заболевания [1, 2, 7, 13, 17, 18]. Распространенными гематологическими отклонениями при COVID-19 являются лимфопения, тромбоцитопения, повышенные уровни D-димера и С-реактивный белок, которые чаще наблюдаются у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [6, 16, 19]. У детей также наблюдается лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения и повышенный уровень D-димера [14]. В некоторых исследованиях показана более редкая частота лимфопении у детей по сравнению со взрослыми. Эти различия исследователи связывают с более высоким уровнем естественных киллеров в крови детей, а также с эффективной системой врожденного иммунитета и незрелостью рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), которые являются сайтами для связывания SARS-CoV-2 [20].

Популяции, проживающие в экстремальных дискомфортных условиях Севера, подвергаются воздействию целого комплекса факторов, изменяющих обменные процессы и формирование иммунного ответа при воздействии инфекционных агентов [9]. В связи с этим представляет интерес изучение реакции организма детей, живущих в экстремальных природно-климатических условиях Республики Саха (Якутия), на инфекционный процесс, вызванный новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

**Цель исследования** — оценка гематологических параметров у детей с диагнозом COVID-19 в Республике Саха (Якутия).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное исследование проводилось на базе ГБУ РС (Я) «Детская инфекционная клиническая больница» Якутска. За период с 23.03.2020 по 27.12.2020 в это учреждение госпитализировано 358 детей с диагнозом: «Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2» (коды МКБ-10 U07.1, U07.2). В анализ включены 344 случая заболевания с ПЦР-положительными результатами на COVID-19 (код МКБ-10 U07.1). В связи с тем, что часть гематологических показателей у детей

зависит от возраста, а в подростковом возрасте еще от пола, количественные показатели перекодированы в соответствии с возрастными нормами в категориальные показатели с градациями «ниже нормы», «норма», «выше нормы». В качестве референсных значений использованы нормы лаборатории ГБУ РС (Я) «Детская инфекционная клиническая больница» Якутска. Учитывались результаты анализов при поступлении.

Статистический анализ проведен с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26. Категориальные переменные представлены в виде абсолютных значений и процентной доли. Количественные переменные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха в формате  $Me [Q_1 - Q_3]$ . При сравнении групп в зависимости от типа данных использовали критерии Пирсона  $\chi^2$ , Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса. Критическое значение уровня значимости при проверке статистических гипотез принималось равным 5 %.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности клинического течения новой коронавирусной инфекции в данной группе пациентов описаны в предыдущих публикациях [4, 5]. В данной статье представлена характеристика изменений гематологических показателей у детей с подтвержденной инфекцией COVID-19 в зависимости от степени тяжести состояния при поступлении и наличия пневмонии.

Средний срок поступления в стационар — 5,9 дней от начала заболевания. Анализ возрастной структуры пациентов не выявил статистически значимых различий в зависимости от пола ( $p = 0,864$ ). В табл. 1 представлено распределение пациентов по возрасту, степени тяжести состояния при поступлении и наличию пневмонии. При поступлении состояние 93 детей оценено как «удовлетворительное», 247 — «средней тяжести», 4 — «тяжелое». Распределение пациентов по степени тяжести состояния не зависело от возраста детей ( $p = 0,589$ ). В заключительном диагнозе с учетом клиники и данных компьютерной томографии выставлен диагноз «пневмония» (рубрики J12-J18) 120 (34,9 %) детям. Анализ этиологии пневмонии по кодам МКБ-10 показал, что в основном это коды: J12.8 Другая вирусная пневмония — 17 случаев; J18.0 Бронхопневмония неуточненная — 101 случай. В 2 случаях это были коды J15.8. Другие бактериальные пневмонии и J16.8 Пневмония, вызванная другими уточненными инфекционными агентами. В 62 (51,7 %) случаях пневмония была двусторонняя, в 25 (20,8 %) — левосторонняя, в 33 (27,5 %) — правосторонняя.

Таблица 1 / Table 1

Распределение пациентов по возрасту и тяжести состояния при поступлении в ГБУ РС (Я) «Детская инфекционная клиническая больница» Якутска, *n* (%)  
 Distribution of patients by age and severity of the condition upon admission to the GBU RS (Y) "Children's Infectious Clinical Hospital" Yakutsk, *n* (%)

Возраст, лет / Age, year	Общее количество детей / Total children's number	Состояние при поступлении / Status upon admission		Наличие пневмонии / The presence of pneumonia
		удовлетворительное / satisfactory	средней тяжести и тяжелое / moderate and severe	
0–1	54 (15,7)	10 (18,5)	44 (81,5)	14 (25,9)
1–2	42 (12,2)	11 (26,2)	31 (73,8)	10 (23,8)
3–4	36 (10,5)	8 (22,2)	28 (77,8)	8 (22,2)
5–6	23 (6,7)	7 (30,4)	16 (69,6)	8 (34,8)
7–8	33 (9,6)	10 (30,3)	23 (69,7)	11 (33,3)
9–10	27 (7,8)	11 (40,7)	16 (59,3)	13 (48,1)
11–12	28 (8,1)	10 (35,7)	18 (64,3)	9 (32,1)
13–14	33 (9,6)	9 (27,3)	24 (72,7)	15 (45,5)
15–17	68 (19,8)	17 (25,0)	51 (75,0)	32 (47,1)
0–17	344 (100)	93 (27,0)	251 (73,0)	120 (34,9)
<i>p</i>		0,589		0,059

Примечание. *p* — Достигнутый уровень значимости при сравнении групп (критерий  $\chi^2$  Пирсона). Note. *p* is the achieved level of significance when comparing groups (Pearson's criterion  $\chi^2$ ).

В табл. 2 представлено распределение категорий гематологических показателей в целом и в зависимости от состояния пациентов при поступлении.

Доля детей с повышением уровня эритроцитов составила в целом 31 %, частота детей с пониженным уровнем гемоглобина — 15 %. Анализ распределения градаций уровней лейкоцитов показал большую долю детей с лейкопенией по сравнению с долей детей с лейкоцитозом (23 % против 10 %). Наблюдается изменение лейкоцитарной формулы: количество сегментоядерных нейтрофилов снижено у 29 % детей, повышенено у 11 %. Сдвиг лейкоцитарной формулы за счет повышения доли палочкоядерных нейтрофилов наблюдается у 17,5 %. Моноцитоз выявлен у 15 % детей, лимфопения — у 16 %, лиммоцитоз — у 29 %.

Имеются также признаки нарушения со стороны системы гемостаза, у 6 % выявлена тромбоцитопения, у 20 % — тромбоцитоз. Скорость оседания эритроцитов повышена у 48 % детей. Таким образом, у детей с подтвержденной инфекцией COVID-19 имеются признаки воспалительных реакций, нарушений лейкоцитарной формулы и системы гемостаза.

По данным исследования, проведенного в аналогичной госпитальной группе, у детей в возрасте до 1 года часто отмечалось повышение числа моноцитов, у детей старше 7 лет — лейкопения и ускорение скорости оседания эритроцитов [12]. При обследовании 107 детей с легкой и средней степенью тяжести течения COVID-19 до 3 лет чаще наблюдалось снижение уровня эритроцитов,

Таблица 2 / Table 2

Градации показателей общего и биохимического анализов крови детей с коронавирусной инфекцией в зависимости от тяжести состояния при поступлении в ГБУ РС (Я) «Детская инфекционная клиническая больница» Якутска, *n* (%)  
 Gradations of indicators of general and biochemical blood tests of children with coronavirus infection, depending on the severity of the condition upon admission to the Children's Infectious Clinical Hospital of Yakutsk, *n* (%)

Показатель / Indicator	Состояние / Condition	Градации показателя / Gradations of the indicator			<i>p</i>
		ниже нормы / below the norm	норма / norm	выше нормы / above the norm	
Эритроциты / Red blood cells	Удовлетворительное / Satisfactory	6 (6,5)	64 (68,8)	23 (24,7)	0,251
	Средней тяжести и тяжелое / Moderate and severe	12 (4,8)	154 (61,4)	85 (33,9)	
	Всего / Total	18 (5,2)	218 (63,4)	108 (31,4)	

Окончание табл. 2 / Table 2 (continued)

Показатель / Indicator	Состояние / Condition	Градации показателя / Gradations of the indicator			p
		ниже нормы / below the norm	норма / norm	выше нормы / above the norm	
Гемоглобин / Haemoglobin	Удовлетворительное / Satisfactory	12 (12,9)	73 (78,5)	8 (8,6)	0,822
	Средней тяжести и тяжелое / Moderate and severe	38 (15,1)	189 (75,3)	24 (9,6)	
	Всего / Total	50 (14,5)	262 (76,2)	32 (9,3)	
Лейкоциты / White blood cells	Удовлетворительное / Satisfactory	21 (22,6)	67 (72,0)	5 (5,4)	0,241
	Средней тяжести и тяжелое / Moderate and severe	57 (23,0)	163 (65,7)	28 (11,3)	
	Всего / Total	78 (22,9)	230 (67,4)	33 (9,7)	
Сегментоядерные нейтрофилы / Segmented neutrophil	Удовлетворительное / Satisfactory	42 (45,2)	49 (52,7)	2 (2,2)	<0,001
	Средней тяжести и тяжелое / Moderate and severe	57 (23,0)	155 (62,5)	36 (14,5)	
	Всего / Total	99 (29,0)	204 (59,8)	38 (11,1)	
Палочкоядерные нейтрофилы / Banded neutrophil	Удовлетворительное / Satisfactory	—	85 (91,4)	8 (8,6)	0,008
	Средней тяжести и тяжелое / Moderate and severe	—	198 (79,2)	52 (20,8)	
	Всего / Total	—	283 (82,5)	60 (17,5)	
Эозинофилы / Eosinophils	Удовлетворительное / Satisfactory	—	80 (86,0)	13 (14,0)	0,050
	Средней тяжести и тяжелое / Moderate and severe	—	233 (92,8)	18 (7,2)	
	Всего / Total	—	313 (91,0)	31 (9,0)	
Моноциты / Monocytes	Удовлетворительное / Satisfactory	—	72 (77,4)	21 (22,6)	0,152
	Средней тяжести и тяжелое / Moderate and severe	—	211 (84,1)	40 (15,9)	
	Всего / Total	—	283 (82,3)	61 (17,7)	
Базофилы / Basophils	Удовлетворительное / Satisfactory	—	92 (98,9)	1 (1,1)	0,721
	Средней тяжести и тяжелое / Moderate and severe	—	247 (98,4)	4 (1,6)	
	Всего / Total	—	339 (98,5)	5 (1,5)	
Лимфоциты / Lymphocytes	Удовлетворительное / Satisfactory	4 (4,3)	47 (50,5)	42 (45,2)	<0,001
	Средней тяжести и тяжелое / Moderate and severe	49 (19,6)	143 (57,2)	58 (23,2)	
	Всего / Total	53 (15,5)	190 (55,4)	100 (29,2)	
Тромбоциты / Platelets	Удовлетворительное / Satisfactory	3 (3,2)	76 (81,7)	14 (15,1)	0,131
	Средней тяжести и тяжелое / Moderate and severe	18 (7,2)	178 (71,5)	53 (21,3)	
	Всего / Total	21 (6,1)	254 (74,3)	67 (19,6)	
Скорость оседания эритроцитов / Erythrocyte sedimentation rate	Удовлетворительное / Satisfactory	—	41 (44,1)	52 (55,9)	0,062
	Средней тяжести и тяжелое / Moderate and severe	—	138 (55,4)	111 (44,6)	
	Всего / Total	—	179 (52,3)	163 (47,7)	

Примечание. p — Достигнутый уровень значимости при сравнении групп (критерий Пирсона  $\chi^2$ ). Note. p is the achieved level of significance when comparing groups (Pearson's criterion  $\chi^2$ ).

гемоглобина, гематокрита, у детей 7–17 лет — снижены уровни лейкоцитов и лимфоцитов [3].

При анализе частоты отклонений лабораторных показателей от нормы в зависимости от состояния при поступлении статистически значимые различия установлены только в распределении категорий нейтрофилов и лимфоцитов. Так, у 45 % детей в удовлетворительном состоянии и 23 % детей в среднетяжелом и тяжелом состоянии наблюдалось снижение доли сегментоядерных нейтрофилов. Повышение этой группы нейтрофилов отмечалось у 2,2 и 14,5 % пациентов соответственно ( $p < 0,001$ ). Содержание палочкоядерных нейтрофилов также ассоциировалось с тяжестью состояния ( $p = 0,008$ ). Лимфопения наблюдалась у 4,3 % пациентов в удовлетворительном состоянии и у 19,6 % детей в среднетяжелом и тяжелом состоянии ( $p < 0,001$ ).

Аналогичный анализ в зависимости от наличия пневмонии показал, что у детей с пневмонией чаще выявлялась эозинофилия (13 и 7 %,  $p = 0,004$ ), остальные показатели не имели существенных различий.

У детей с пневмонией с выделением вируса SARS-CoV-2 чаще отмечалось снижение доли лимфоцитов на фоне нормального уровня лейкоцитов, повышения С-реактивного белка [10]. В другом исследовании у детей с признаками поражения легких при COVID-19 было выявлено повышение содержания эритроцитов, снижение числа лейкоцитов, гранулоцитов и моноцитов, низкий уровень С-реактивного белка [8].

В связи с тем, что изменения в гематологических показателях выявлены в содержании нейтрофилов и лимфоцитов, в дальнейшем рассчитали лейкоцитарные индексы. Одним из них является широко используемый в практике индекс — отношение нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ). Данный показатель используется как маркер иммунного ответа на различные инфекционные и неинфекционные стимулы. Считается, что ОНЛ отражает динамическую связь между врожденным (нейтрофилы) и адаптивным клеточным иммунным ответом (лимфоциты) при различных заболеваниях и патологических состояниях. В клинических исследованиях показано, что этот индекс является очень чувствительным индикатором инфекции, воспаления и сепсиса [13, 18]. В систематическом обзоре с метаанализом с включением данных о 12 986 умерших из 36 исследований и 13 112 пациентов с тяжелым течением COVID-19 из 56 исследований показано, что повышенные значения ОНЛ при поступлении у пациентов с COVID-19 ассоциированы с неблагоприятными исходами и тяжелым течением заболевания [18]. В исследовании 232 746 анализов крови

у 60 685 детей от рождения до 18 лет, выполненных во время лечения аппендицита, астмы, муковисцидоза, паралича Белла, болезни Шенлейна — Геноха, показана существенная возрастная динамика ОНЛ. Более высокие значения наблюдались в первые годы жизни и в возрастной группе 15–18 лет. У детей не было установлено существенных различий в значениях ОНЛ, связанных с полом [15].

С учетом этих данных проведен анализ описательных статистик гематологических индексов в возрастных группах (табл. 3). Анализ показал, что медианные значения показателей ОНЛ статистически значимо повышались с возрастом пациентов с 0,32 до 1,53 ( $p < 0,001$ ). Максимальные значения ОНЛ отмечались в возрасте 15–17 лет.

Индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛ) рассчитан как отношение суммы нейтрофилов, эозинофилов и базофилов к сумме моноцитов и лимфоцитов. По данным литературы, этот показатель свидетельствует о степени реактивности организма при остром воспалительном процессе [11]. Медианные значения показателя повышались с возрастом с 0,32 до 1,25 ( $p < 0,001$ ). Максимальные значения отмечались в возрасте 15–17 лет.

Медианные значения отношения лимфоцитов к моноцитам (ОЛМ) снижались с увеличением возраста пациентов — с 9,6 до 4,9 ( $p = 0,003$ ). Максимальные значения ОЛМ наблюдались в возрасте 0–2 лет.

Рассчитанные значения индексов, соответствующие 90 перцентилям распределения в каждой возрастной группе, могут быть в дальнейшем использованы при определении отрезных точек показателей.

При анализе распределения значений изучаемых индексов в группах в зависимости от тяжести состояния выявлено, что медианные значения показателя в целом выше у детей с состоянием средней тяжести и тяжелым (табл. 4). Но различия во многих группах не достигали уровня статистически значимых, что, возможно, связано с небольшой численностью. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам в 4 из 9 возрастных групп статистически значимо выше у пациентов со среднетяжелым или тяжелым состоянием. ИСЛ выше в этой группе пациентов в возрасте 13–14 и 15–17 лет. Отношение лимфоцитов к моноцитам не показало статистически значимой связи с состоянием при поступлении ни в одной из возрастных групп.

Аналогичный анализ значений изучаемых индексов при наличии пневмонии не показал наличия статистически значимой связи между этими переменными (табл. 5). Различия, обнаруженные при сравнении в группе в целом, вероятно, обусловлены возрастными различиями в значениях индексов (табл. 2).

Таблица 3 / Table 3

Описательные статистики гематологических индексов в возрастных группах обследованных детей  
Descriptive statistics of hematological indices in the age groups of the examined children

Возраст, лет / Ages, year	n	Минимум / Minimum	Максимум / Maximum	Перцентиль / Percentile					P
				10	25	50	75	90	
Отношение нейтрофилов к лимфоцитам / The ratio of neutrophils to lymphocytes									
0–1	54	0,00	3,60	0,10	0,15	0,32	0,73	1,70	<0,001
1–2	42	0,07	9,33	0,17	0,23	0,40	0,67	2,38	
3–4	35	0,00	15,17	0,17	0,43	0,78	1,82	3,20	
5–6	23	0,40	8,20	0,42	0,50	0,76	4,00	7,39	
7–8	33	0,24	13,67	0,38	0,65	0,93	2,05	10,12	
9–10	27	0,42	11,00	0,45	0,63	1,22	2,29	3,72	
11–12	28	0,38	6,00	0,41	0,46	1,09	1,92	3,33	
13–14	33	0,42	11,25	0,58	0,70	1,04	1,62	3,62	
15–17	68	0,28	30,67	0,48	0,94	1,53	2,59	3,30	
0–17	343	0,00	30,67	0,24	0,43	0,86	1,74	3,43	
Индекс сдвига лейкоцитов / Leukocyte shift index									
0–1	54,00	0,00	2,57	0,12	0,17	0,32	0,70	1,42	<0,001
1–2	42,00	0,08	5,25	0,19	0,24	0,40	0,64	1,84	
3–4	36,00	0,00	11,50	0,16	0,42	0,79	1,36	2,52	
5–6	23,00	0,33	6,14	0,43	0,56	0,69	3,35	4,56	
7–8	33,00	0,28	10,11	0,33	0,68	0,96	1,67	5,95	
9–10	27,00	0,41	4,00	0,46	0,59	1,22	1,94	3,24	
11–12	28,00	0,35	3,55	0,37	0,45	0,92	1,76	3,02	
13–14	33,00	0,37	9,00	0,52	0,60	0,96	1,47	2,73	
15–17	68,00	0,30	11,50	0,51	0,93	1,25	2,13	2,70	
0–17	344	0,00	11,50	0,24	0,43	0,84	1,49	2,57	
Отношение лимфоцитов к макроцитам / The ratio of lymphocytes to monocytes									
0–1	54	2,10	41,00	2,82	5,57	9,56	16,45	31,75	0,003
1–2	42	1,29	32,00	2,64	5,92	9,69	15,89	19,78	
3–4	35	2,22	18,67	2,89	4,71	6,56	10,17	16,27	
5–6	23	1,25	16,00	1,60	3,60	6,38	10,67	14,20	
7–8	33	0,60	25,00	1,52	4,00	6,13	8,77	15,24	
9–10	27	0,54	40,00	1,77	4,50	6,78	10,25	26,60	
11–12	28	1,44	67,00	2,83	3,77	6,25	11,29	14,78	
13–14	33	1,73	17,00	2,48	3,38	4,44	7,58	12,27	
15–17	68	0,60	32,00	1,79	3,00	4,87	8,81	18,80	
0–17	343	0,54	67,00	2,48	4,00	6,78	11,33	18,53	

Примечание. p — Достигнутый уровень значимости при сравнении групп (критерий Краскела – Уоллиса); индекс сдвига лейкоцитов — отношение суммы эозинофилов, базофилов и нейтрофилов к сумме макроцитов и лимфоцитов.

Note. p is the achieved level of significance when comparing groups (the Kraskel–Wallis criterion); the leukocyte shift index is the ratio of the sum of eosinophils, basophils and neutrophils to the sum of monocytes and lymphocytes.

Таблица 4 / Table 4

Распределение гематологических индексов в зависимости от тяжести состояния при поступлении в ГБУ РС (Я) «Детская инфекционная клиническая больница» Якутска

Distribution of hematological indices depending on the severity of the condition upon admission to the Children's Infectious Diseases Clinical Hospital of Yakutsk

Возраст, лет / Ages, year	Удовлетворительное / Satisfactory		Средней тяжести и тяжелое / Moderate and severe		p
	n	Me [ $Q_1-Q_3$ ]	n	Me [ $Q_1-Q_3$ ]	
Отношение нейтрофилов к лимфоцитам / The ratio of neutrophils to lymphocytes					
0–1	10	0,25 [0,11–0,60]	44	0,33 [0,18–0,94]	0,238
1–2	11	0,29 [0,19–0,36]	31	0,44 [0,28–0,90]	0,019
3–4	8	0,49 [0,41–1,54]	27	0,95 [0,47–2,27]	0,269
5–6	7	0,53 [0,48–0,76]	16	1,64 [0,60–5,02]	0,039
7–8	10	0,72 [0,45–0,40]	23	1,02 [0,80–4,31]	0,133
9–10	11	0,93 [0,54–2,03]	16	1,34 [0,73–2,68]	0,162
11–12	10	0,72 [0,41–1,58]	16	1,13 [0,66–2,35]	0,099
13–14	9	0,64 [0,58–0,82]	24	1,45 [0,91–1,94]	<0,001
15–17	17	0,92 [0,42–2,18]	51	1,58 [1,18–2,62]	0,013
0–17	93	0,58 [0,39–1,02]	251	1,06 [0,48–2,12]	<0,001
Индекс сдвига лейкоцитов / Leukocyte shift index					
0–1	10	0,25 [0,14–0,57]	44	0,35 [0,19–0,87]	0,379
1–2	11	0,28 [0,19–0,59]	31	0,47 [0,27–0,69]	0,062
3–4	8	0,56 [0,43–1,23]	28	0,87 [0,42–1,67]	0,421
5–6	7	0,56 [0,52–0,69]	16	1,51 [0,56–3,52]	0,076
7–8	10	0,72 [0,42–1,24]	23	0,96 [0,75–1,68]	0,105
9–10	11	0,85 [0,47–1,38]	16	1,22 [0,76–2,34]	0,148
11–12	11	0,69 [0,37–1,31]	16	1,03 [0,72–2,00]	0,099
13–14	9	0,56 [0,52–0,74]	24	1,13 [0,80–1,73]	<0,001
15–17	17	0,92 [0,47–1,88]	24	1,41 [1,08–2,23]	0,012
0–17	93	0,59 [0,37–0,96]		0,96 [0,47–1,70]	<0,001
Отношение лимфоцитов к моноцитам / The ratio of lymphocytes to monocytes					
0–1	10	9,32 [5,83–13,09]	44	10,63 [5,43–18,30]	0,824
1–2	11	14,50 [8,00–17,25]	31	9,14 [4,54–14,50]	0,124
3–4	8	7,19 [5,01–9,83]	27	6,43 [4,67–11,75]	0,832
5–6	7	7,25 [5,25–11,80]	16	5,25 [2,30–10,50]	0,376
7–8	10	6,56 [4,52–9,53]	23	6,13 [3,50–8,33]	0,451
9–10	11	6,88 [4,67–13,20]	16	6,72 [4,00–9,69]	0,680
11–12	10	5,99 [3,64–11,67]	18	6,25 [3,93–11,50]	0,869
13–14	9	5,44 [3,64–9,41]	24	4,44 [3,05–7,50]	0,592
15–17	17	5,20 [3,83–10,27]	51	4,86 [2,80–7,43]	0,361
0–17	93	7,30 [4,67–11,47]	250	6,41 [3,81–11,10]	0,168

Примечание. p — Достигнутый уровень значимости при сравнении групп (критерий Манна – Уитни); Me [ $Q_1-Q_3$ ] — медиана и интерквартильный размах. Note. p is the achieved level of significance when comparing groups (Mann–Whitney criterion); Me [ $Q_1-Q_3$ ] is the median and interquartile range.

Таблица 5 / Table 5

Распределение гематологических индексов обследованных детей в зависимости от наличия пневмонии  
Distribution of hematological indices of examined children depending on the presence of pneumonia

Возраст, лет / Ages, year	Без пневмонии / Without pneumonia		Пневмония / Pneumonia		<i>p</i>
	<i>n</i>	<i>Me</i> [ $Q_1-Q_3$ ]	<i>n</i>	<i>Me</i> [ $Q_1-Q_3$ ]	
Отношение нейтрофилов к лимфоцитам / The ratio of neutrophils to lymphocytes					
0–1	40	0,34 [0,19–1,13]	14	0,29 [0,13–0,54]	0,768
1–2	32	0,37 [0,24–0,81]	10	0,46 [0,17–0,67]	0,686
3–4	28	0,45 [1,00–2,16]	7	0,18 [0,51–0,73]	0,877
5–6	15	0,73 [0,48–4,00]	8	1,08 [0,60–4,49]	0,764
7–8	22	0,90 [0,51–2,36]	11	1,02 [0,84–1,60]	0,866
9–10	14	1,44 [0,80–2,33]	13	1,20 [0,48–1,86]	1,000
11–12	19	0,98 [0,44–1,94]	9	1,16 [0,65–2,39]	0,559
13–14	18	0,82 [0,61–1,30]	15	1,56 [0,86–3,52]	0,681
15–17	36	1,40 [0,80–2,66]	32	1,62 [1,09–2,50]	0,681
0–17	224	0,78 [0,40–1,64]	119	1,05 [0,51–1,97]	0,014
Индекс сдвига лейкоцитов / Leukocyte shift index					
0–1	40	0,37 [0,19–0,96]	14	0,29 [0,15–0,53]	0,347
1–2	32	0,40 [0,24–0,68]	10	0,45 [0,20–0,60]	0,661
3–4	28	0,49 [0,90–1,77]	7	0,06 [0,42–0,80]	0,774
5–6	15	0,64 [0,52–3,43]	8	1,10 [0,59–2,98]	0,365
7–8	22	0,84 [0,52–1,74]	11	0,96 [0,92–1,50]	1,000
9–10	14	1,10 [0,81–2,03]	13	1,22 [0,47–1,65]	0,563
11–12	19	0,82 [0,41–1,78]	9	1,13 [0,74–2,35]	0,637
13–14	18	0,75 [0,56–1,05]	15	1,38 [0,75–2,33]	0,860
15–17	36	1,13 [0,72–2,13]	32	1,41 [1,05–2,20]	0,227
0–17	224	0,72 [0,41–1,43]	119	0,96 [0,52–1,66]	0,010
Отношение лимфоцитов к макроцитам / The ratio of lymphocytes to monocytes					
0–1	40	9,32 [3,86–18,55]	14	10,84 [6,74–15,00]	0,528
1–2	32	10,27 [4,67–16,74]	10	9,69 [7,75–15,89]	0,673
3–4	28	4,47 [6,66–9,83]	7	5,33 [6,56–11,75]	0,558
5–6	15	6,38 [3,60–11,80]	8	6,93 [2,59–9,50]	0,875
7–8	22	6,21 [3,88–8,57]	11	6,13 [4,00–10,60]	1,000
9–10	14	6,69 [4,50–10,75]	13	7,40 [4,51–11,73]	0,616
11–12	19	6,10 [3,40–11,17]	9	6,40 [4,11–20,75]	0,308
13–14	18	5,39 [4,14–7,86]	15	4,00 [2,83–7,14]	0,307
15–17	36	5,53 [3,65–9,43]	32	4,39 [2,85–6,38]	0,326
0–17	224	6,89 [4,00–11,38]	119	6,40 [3,83–11,00]	0,617

Примечание. *p* — Достигнутый уровень значимости при сравнении групп (критерий Манна – Уитни); *Me* [ $Q_1-Q_3$ ] — медиана и интерквартильный размах. Note. *p* is the achieved level of significance when comparing groups (Mann–Whitney criterion); *Me* [ $Q_1-Q_3$ ] is the median and interquartile range.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты исследования показали, что инфекционный процесс у детей при новой коронавирусной инфекции сопровождается изменением лейкоцитарной формулы, повышением скорости оседания эритроцитов и изменением содержания тромбоцитов. Нейтрофилия и лимфопения ассоциированы с тяжестью состояния детей. Лейкоцитарные индексы (ОНЛ, ИСЛ, ОЛМ) у детей имеют возрастные различия. Значения отношения нейтрофилов к лимфоцитам в некоторых возрастных группах были связаны с тяжестью состояния детей. ИСЛ и ОЛМ не показали существенной связи с состоянием детей при поступлении. Не установлено связи между изученными лейкоцитарными индексами и наличием пневмонии.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках темы НИР ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» «Физическое развитие и состояние здоровья детского населения в условиях Крайнего Севера (на примере Якутии)» (номер госрегистрации 1021062411641-9-3.2.3), базовой части госзадания Министерства науки и образования Российской Федерации (FSRG-2023-0003).

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was carried out within the framework of the research topic of the Yakut Science Center of complex medical problems “Physical development and health status of children in the Far North (on the example of Yakutia)” (state registration number 1021062411641-9-3.2.3), the basic part of the state task of the Ministry of Science and Education of the Russian Federation (FSRG-2023-0003).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные

методические рекомендации. Версия 11. Москва: Министерство здравоохранения РФ, 2021.

- Бородулина Е.А., Васнева Ж.П., Бородулин Б.Е., и др. Гематологические показатели при поражениях легких, вызванных инфекцией COVID-19 // Клиническая лабораторная диагностика. 2020. Т. 65, № 11. С. 676–682. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-11-676-682
- Бычкова С.В., Малыгина Г.Б., Плюснина Н.Н., и др. Клинические особенности течения инфекции COVID-19 у госпитализированных детей различного возраста // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021. Т. 100, № 6. С. 31–38. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-6-31-38
- Евсеева С.А., Богдашин В.В., Бурцева Т.Е., и др. Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей Республики Саха (Якутия) // Якутский медицинский журнал. 2021. № 3. С. 70–71. DOI: 10.25789/YMJ.2021.75.18
- Евсеева С.А., Богдашин В.В., Бурцева Т.Е., и др. Особенности клинического течения коронавирусной инфекции COVID-19 у детей Республики Саха (Якутия) // Якутский медицинский журнал. 2022. № 1. С. 87–90. DOI: 10.25789/YMJ.2022.77.22
- Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Резник В.А., и др. Новая коронавирусная инфекция у ребенка в возрасте 2 лет 4 месяцев с острым лимфобластным лейкозом (случай с летальным исходом) // Педиатр. 2022. Т. 13, № 3. С. 73–82. DOI: 10.17816/PED13373-82
- Катаева И.С., Башкетова Н.С., Ким А.В., Шарафутдинова Л.Л. Анализ инфекционной заболеваемости детского населения Санкт-Петербурга, в том числе в период пандемии COVID-19 // Детская медицина Северо-Запада. 2021. Т. 9, № 3. С. 88–89.
- Лещенко И.В., Царькова С.А., Лапшин М.А., Аристархова А.М. Поражение легких при COVID-19 и внебольничной пневмонии у детей: сравнительный клинико-лабораторный анализ // Пульмонология. 2021. Т. 31, № 3. С. 296–303. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-296-303
- Панин Л.Е. Гомеостаз и проблемы при полярной медицины (методологические аспекты адаптации) // Бюллетень СО РАМН. 2010. Т. 30, № 3. С. 6–11.
- Руженцова Т.А., Хавкина Д.А., Чухляев П.В., и др. Особенности клинической картины пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, у детей // Медицинский алфавит. 2020. № 34. С. 28–31. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-34-28-31
- Сакович А.Р. Гематологические лейкоцитарные индексы при остром гнойном синусите // Медицинский журнал. 2012. № 4. С. 88–91.
- Шакмаева М.А., Чернова Т.М., Тимченко В.Н., и др. Особенности новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста // Детские инфекции. 2021. Т. 20, № 2. С. 5–9. DOI: 10.22627/2072-8107-2021-20-2-5-9

13. Kong J., Wang T., Di Z., et al. Analysis of hematological indexes of COVID-19 patients from fever clinics in Suzhou, China // *Int J Lab Hematol.* 2020. Vol. 42, No. 5. P. e204–e206. DOI: 10.1111/ijlh.13290
14. Liu L., She J., Bai Y., Liu W. SARS-CoV-2 infection: Differences in hematological parameters between adults and children // *Int J Gen Med.* 2021. Vol. 14. P. 3035–3047. DOI: 10.2147/IJGM.S313860
15. Moosmann J., Krusemark A., Dittrich S., et al. Age- and sex-specific pediatric reference intervals for neutrophil-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio // *Int J Lab Hematol.* 2022. Vol. 44, No. 2. P. 296–301. DOI: 10.1111/ijlh.13768
16. Rahman A., Niloofa R., Jayarajah U., et al. Hematological abnormalities in COVID-19: A narrative review // *Am J Trop Med Hyg.* 2021. Vol. 104, No. 4. P. 1188–1201. DOI: 10.4269/ajtmh.20-1536
17. Regolo M., Vaccaro M., Sorce A., et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is a promising predictor of mortality and admission to intensive care unit of COVID-19 patients // *J Clin Med.* 2022. Vol. 11, No. 8. ID 2235. DOI: 10.3390/jcm11082235
18. Sarkar S., Khanna P., Singh A.K. The impact of neutrophil-lymphocyte count ratio in COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *J Intensive Care Med.* 2022. Vol. 37, No. 7. P. 857–869. DOI: 10.1177/08850666211045626
19. Saurabh A., Dey B., Raphael V., et al. Evaluation of hematological parameters in predicting intensive care unit admission in COVID-19 patients // *SN Compr Clin Med* Springer International Publishing. 2022. Vol. 4. ID39. DOI: 10.1007/s42399-021-01115-8
20. Zare-Zardini H., Soltaninejad H., Ferdosian F., et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: Prevalence, diagnosis, clinical symptoms, and treatment // *Int J Gen Med.* 2020. Vol. 13. P. 477–482. DOI: 10.2147/IJGM.S262098
4. Evseeva SA, Bogdashin VV, Burtseva TE, et al. Coronavirus infection COVID-19 in children of the Republic of Sakha (Yakutia). *Yakut medical journal.* 2021;(3):70–71. (In Russ.) DOI: 10.25789/YMJ.2021.75.18
5. Evseeva SA, Bogdashin VV, Burtseva TE, et al. Features of the clinical course of COVID-19 coronavirus infection in children of the Republic of Sakha (Yakutia). *Yakut medical journal.* 2022;(1):87–90. (In Russ.) DOI: 10.25789/YMJ.2022.77.22
6. Ivanov DO, Petrenko YV, Reznik VA, et al. New coronavirus infection in a child at the age of 2 years 4 months with acute lymphoblastic leukemia (fatal case). *Pediatrician (St. Petersburg).* 2022;13(3):73–82. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED13373-82
7. Kataeva IS, Bashketova NS, Kim AV, Sharafutdinova LL. Analiz infektsionnoi zabolevaemosti detskogo nasele-niya Sankt-Peterburga, v tom chisle v period pandemii COVID-19. *Children's medicine of the North-West.* 2021;9(3):88–89. (In Russ.)
8. Leshchenko IV, Tsarkova SA, Lapshin MA, Aristarkhova AM. Lung damage caused by COVID-19 and community-acquired pneumonia in children: Comparative clinical and laboratory analysis. *Pulmonologiya.* 2021;31(3):296–303. (In Russ.) DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-296-303
9. Panin LE. Homeostasis and problems of circumpolar health (methodological aspects of adaptation). *Byulleten SO RAMN.* 2010;30(3):6–11. (In Russ.)
10. Ruzhentsova TA, Khavkina DA, Chukhlyaev PV, et al. Features of clinical picture of pneumonia caused by SARS-CoV-2 virus in children. *Medical alphabet.* 2020;(34):28–31. (In Russ.) DOI: 10.33667/2078-5631-2020-34-28-31
11. Sakovich AR. Haematological leucocytes indexes in cases of acute purulent sinusitis. *Meditinskii zhurnal.* 2012;(4):88–91. (In Russ.)
12. Shakmaeva MA, Chernova TM, Timchenko VN, et al. Features of a new coronavirus infection in children of different ages. *Children infections.* 2021;20(2):5–9. (In Russ.) DOI: 10.22627/2072-8107-2021-20-2-5-9
13. Kong J., Wang T., Di Z., et al. Analysis of hematological indexes of COVID-19 patients from fever clinics in Suzhou, China. *Int J Lab Hematol.* 2020;42(5):e204–e206. DOI: 10.1111/ijlh.13290
14. Liu L., She J., Bai Y., Liu W. SARS-CoV-2 infection: Differences in hematological parameters between adults and children. *Int J Gen Med.* 2021;14:3035–3047. DOI: 10.2147/IJGM.S313860
15. Moosmann J., Krusemark A., Dittrich S., et al. Age- and sex-specific pediatric reference intervals for neutrophil-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio. *Int J Lab Hematol.* 2022;44(2):296–301. DOI: 10.1111/ijlh.13768

## REFERENCES

1. Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, et al. *Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19): Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 11.* Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniya RF, 2021. (In Russ.)
2. Borodulina EA, Vasneva ZhP, Borodulin BE, et al. Hematological indicators for lung damage caused by COVID-19 infection. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2020;65(11):676–682. (In Russ.) DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-11-676-682
3. Bychkova SV, Malgina GB, Plyusnina NN, et al. Clinical features of the course of COVID-19 in hospitalized children of various ages. *"Pedriatrica" named after G.N. Speransky.* 2021;100(6):31–38. (In Russ.) DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-6-31-38

16. Rahman A, Niloofa R, Jayarajah U, et al. Hematological abnormalities in COVID-19: A narrative review. *Am J Trop Med Hyg.* 2021;104(4):1188–1201. DOI: 10.4269/ajtmh.20-1536
17. Regolo M, Vaccaro M, Sorce A, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is a promising predictor of mortality and admission to intensive care unit of COVID-19 patients. *J Clin Med.* 2022;11(8):2235. DOI: 10.3390/jcm11082235
18. Sarkar S, Khanna P, Singh AK. The impact of neutrophil-lymphocyte count ratio in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care Med.* 2022;37(7): 857–869. DOI: 10.1177/08850666211045626
19. Saurabh A, Dey B, Raphael V, et al. Evaluation of hematological parameters in predicting intensive care unit admission in COVID-19 patients. *SN Compr Clin Med Springer International Publishing.* 2022;4:39. DOI: 10.1007/s42399-021-01115-8
20. Zare-Zardini H, Soltaninejad H, Ferdosian F, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: Prevalence, diagnosis, clinical symptoms, and treatment. *Int J Gen Med.* 2020;13:477–482. DOI: 10.2147/IJGM.S262098

#### ◆ Информация об авторах

Сардана Анатольевна Евсеева – канд. мед. наук, ст. научн. сотр. ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск, Россия. E-mail: sarda79@mail.ru

Татьяна Михайловна Климова – канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии и фармации медицинского института, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; ст. научн. сотр., ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск, Россия. E-mail: biomedykt@mail.ru

Владимир Владимирович Богдашин – главный врач ГБУ РС (Я) «Детская инфекционная клиническая больница», Якутск, Россия. E-mail: bogdashin10@mail.ru

Августина Макарова – лаборант. ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск, Россия. E-mail: m\_gutya@mail.ru

Снежана Спиридоновна Слепцова – д-р мед. наук, доцент, заведующая кафедрой инфекционных болезней, фтизиатрии и дерматовенерологии медицинского института. ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия. E-mail: sssleptsova@yandex.ru

\*Татьяна Егоровна Бурцева – д-р мед. наук, профессор, кафедра педиатрии и детской хирургии, медицинский институт, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; заведующая лаборатории, ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск. E-mail: bourtsevat@yandex.ru

Вячеслав Григорьевич Часнык – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: chasnyk@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

#### ◆ Information about the authors

Sardana A. Evseeva – MD, PhD, senior research associate, Yakut Science Center of Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia. E-mail: sarda79@mail.ru

Tatiana M. Klimova – MD, PhD, assistant professor of the Department of Pharmacology and Pharmacia, Medical Institute, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia; senior research associate, Yakut Research Center of complex medical problems, Yakutsk, Russia. E-mail: biomedykt@mail.ru

Vladimir V. Bogdashin – chief physician, Children's Infectious Diseases Clinical Hospital, Yakutsk, Russia. E-mail: bogdashin10@mail.ru

Augustina M. Makarova – laboratory assistant. Yakut Science Center of Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia. E-mail: m\_gutya@mail.ru

Snezhana S. Sleptsova – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), head of the Department of Infectious Diseases, Phthisiology and Dermatovenerology at the Medical Institute, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia. E-mail: sssleptsova@yandex.ru

\*Tatiana E. Burtseva – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), professor, Pediatrics and Pediatric Surgery, Medical Institute, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia; head of Laboratory, Yakut Science Center of Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia. E-mail: bourtsevat@yandex.ru

Vyacheslav G. Chasnyk – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Department of Hospital Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: chasnyk@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14127-33>

Научная статья

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

© А.Ж. Исакова<sup>1</sup>, Д.Дж. Кабаева<sup>2</sup>, Г.Ш. Маймерова<sup>2</sup>, Б.А. Мусуркулова<sup>1</sup>,  
А.Ж. Болотбекова<sup>1</sup>, Ю.В. Борякин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан;

<sup>2</sup> Национальный центр охраны материнства и детства, Бишкек, Кыргызстан

Для цитирования: Исакова А.Ж., Кабаева Д.Ж., Маймерова Г.Ш., Мусуркулова Б.А., Болотбекова А.Ж., Борякин Ю.В. Особенности течения пневмонии у детей при коронавирусной инфекции // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 1. – С. 27–33. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14127-33>

**Актуальность.** Наиболее частое осложнение коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей раннего возраста – тяжелая вирусная пневмония.

**Цель работы** – выявить особенности течения коронавирусной пневмонии у детей.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 54 историй болезни детей с коронавирусной пневмонией в возрасте от 1 мес. до 15 лет, получавших стационарное лечение в отделении пульмонологии.

**Результаты.** Наиболее часто заболевание регистрировалось у детей первых трех лет жизни (66,7 %). 49 (90,7 %) детей оказались из семейных очагов коронавирусной инфекции. У большинства детей (44–81,5 %) наблюдались признаки дыхательной недостаточности I–II степени. Полимеразная цепная реакция на наличие коронавируса оказалась положительной у 37 (68,5 %) детей. Рентгенологически выявлялись двусторонние инфильтраты преимущественно в средненижних отделах легких. Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2, характеризовался персистирующей лихорадкой, полиорганным поражением и клинико-лабораторными сдвигами.

**Выводы.** Подавляющее число случаев связано с передачей инфекции от взрослых пациентов. Наиболее часто заболевание развивалось у детей до 3 лет. Течение заболевания сопровождалось развитием дыхательной недостаточности I–II степени и интоксикации. Полимеразная цепная реакция на наличие коронавируса может быть отрицательной в связи с поздним поступлением больных в стационар. Рентгенологические изменения характеризовались обширными двусторонними поражениями преимущественно в нижних и средних долях легких. Персистирующая лихорадка, полиорганный поражения, клинико-лабораторные сдвиги при коронавирусной пневмонии у детей свидетельствуют о развитии мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2.

**Заключение.** Пневмония в большинстве случаев протекала с развитием дыхательной недостаточности, симптомами поражения желудочно-кишечного тракта, выраженным интоксикационным синдромом. Вместе с тем выявлено несответствие рентгенологически обширных поражений легких более скучным аускультативным данным.

**Ключевые слова:** дети; коронавирусная инфекция (COVID-19); пневмония.

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14127-33>

Research Article

## FEATURES OF THE COURSE OF PNEUMONIA IN CHILDREN WITH CORONAVIRUS INFECTION

© Albina Zh. Isakova<sup>1</sup>, Dinara Zh. Kabaeva<sup>2</sup>, Gulzat Sh. Maimerova<sup>2</sup>, Bubalima A. Musurkulova<sup>1</sup>,  
Ainura Zh. Bolotbekova<sup>1</sup>, Yuri V. Boryakin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.K. Akhunbayev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan;

<sup>2</sup> National Center for Maternal and Child Health, Bishkek, Kyrgyzstan

For citation: Isakova AZh, Kabaeva DZh, Maimerova GSh, Musurkulova BA, Bolotbekova AZh, Boryakin YuV. Features of the course of pneumonia in children with coronavirus infection. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(1):27-33. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14127-33>

**BACKGROUND:** The most frequent complication of coronavirus infection (COVID-19) in young children is severe viral pneumonia.

**AIM:** To reveal the features of the course of coronavirus pneumonia in children.

**MATERIALS AND METHODS:** A retrospective analysis of 54 case histories of children with coronavirus pneumonia, aged 1 month to 15 years, who received inpatient treatment in the Department of Pulmonology was performed.

**RESULTS:** The disease was most often registered in children of the first three years of life (66,7%). 49 (90,7%) children turned out to be from family foci of coronavirus infection. The majority of children (44–81,5%) had signs of respiratory failure of I-II degree. Polymerase chain reaction (PCR) for the presence of coronavirus was positive in 37 (68,5%) children. Radiologically, bilateral infiltrates were detected predominantly in the middle and lower parts of the lungs. The multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 was characterized by persistent fever, multiple organ damage and clinical and laboratory shifts.

The vast majority of cases involved transmission from adult patients. The disease most often developed in children under 3 years of age. The course of the disease is accompanied by the development of grade I-II respiratory failure and intoxication. PCR for the presence of coronavirus may be negative due to late admission of patients to the hospital. Radiological changes were characterized by extensive bilateral lesions mainly in the lower and middle lobes of the lungs. Persistent fever, multiorgan lesions, clinical and laboratory shifts in coronavirus pneumonia in children indicate the development of multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2.

**CONCLUSIONS:** Pneumonia in most cases proceeded with the development of respiratory failure, symptoms of gastrointestinal tract damage, a pronounced intoxication syndrome. At the same time, there was revealed inconsistency of radiologically extensive lung lesions with more scanty auscultatory data.

**Keywords:** children; coronavirus infection (COVID-19); pneumonia.

Received: 19.12.2022

Revised: 18.01.2023

Accepted: 27.02.2023

## АКТУАЛЬНОСТЬ

COVID-19 (от англ. CoronaVirusDisease 2019), ранее коронавирусная инфекция 2019-nCoV, коронавирусная инфекция 2019 г. — потенциально тяжелая острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2 (2019-nCoV) [5]. Коронавирусная инфекция (COVID-19) представляет собой опасное заболевание, которое может протекать как в форме острой респираторной вирусной инфекции легкого течения, так и в тяжелой форме [2, 3]. Вирус способен поражать различные органы через прямое инфицирование или посредством неадекватного иммунного ответа организма. Наиболее частое осложнение заболевания — вирусная пневмония, способная приводить к острому респираторному дистресс-синдрому и последующей острой дыхательной недостаточности, при которых чаще всего необходимы кислородная терапия и респираторная поддержка.

Вспышка новой коронавирусной инфекции была впервые зафиксирована в Ухане, Китай, в декабре 2019 г. [5, 7]. 30 января 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила эту вспышку чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение, а 11 марта — пандемией [3, 7].

К настоящему моменту большинство авторов сходится во мнении, что COVID-19 у детей протекает легче и, как правило, бессимптомно (от 1/5 до 1/3 случаев). Однако у каждого пятого пациента выявлена пневмония как единственный симптом заболевания [4]. Имеющиеся на сегодня данные свидетельствуют, что дети составляют до 10,0 % в структуре инфицированных SARS-CoV-2 и до 2,0 % в структуре пациентов с диагностированными клиническими случаями COVID-19. Заболевание регистрируется в том числе и у новорожденных. За весь период пандемии в мировой статистике зарегистрированы единичные смертельные исходы заболевания у детей. Подавляющее большинство всех описанных случаев заболевания у детей связаны с контактами с заболевшими взрослыми. Госпитализации в стационар требует до 10,0 % детей. Тяжелое течение отмечается в среднем в 1,0 % случаев инфекции COVID-19 у детей, чаще всего осложненные формы болезни развиваются у детей с тяжелыми сопутствующими заболеваниями [1].

За последние 3 мес. увеличилось количество сообщений из Европы, Северной Америки, Азии, Латинской Америки, описывающих детей и подростков с мультисистемными воспалительными состояниями, связанными с COVID-19 [8, 9]. Клинические особенности этих педиатрических случаев сходны и отличаются от других хорошо описан-

ных воспалительных синдромов у детей, включая болезнь Кавасаки и синдром токсического шока. Мультисистемный воспалительный синдром может привести к шоку и полиорганной недостаточности, требующей интенсивной терапии [10]. На данный момент малоизвестно о долгосрочных последствиях COVID-19 у детей [6]. Необходимы дальнейшие исследования, поскольку понимание задействованных путей может способствовать разработке соответствующих терапевтических средств, которые препятствуют нерегулируемым иммунным ответам [10].

В Кыргызстане из 85 328 случаев COVID-19, зарегистрированных с начала распространения коронавируса, среди школьников было зарегистрировано 2464 случая, дошкольников — 1432. В феврале 2020 г. более 150 детей лечились в стационарах страны с диагнозом пневмония, более 20 из них находились в тяжелом состоянии.

Цель работы — выявить особенности течения коронавирусной пневмонии у детей различных возрастных групп на основе ретроспективного анализа данных историй болезни детей, получавших стационарное лечение по поводу данного заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 54 историй болезни детей с коронавирусной пневмонией (COVID-19), находящихся в обсервации Национального центра охраны материнства и детства (НЦОМиД) Минздрава Кыргызской Республики в период с 25.11.2020 по 21.01.2021 в возрасте от 1 мес. до 15 лет. Средний возраст детей составил  $4,24 \pm 1,67$  года.

Анализ проведен с учетом следующих характеристик: анамнез заболевания, анамнез жизни, эпидемиологический анамнез, данные объективного обследования, результатов лабораторной (общий анализ крови, коагулограмма, биохимические сыровороточные показатели, полимеразная цепная реакция на наличие коронавируса, иммуноферментный анализ крови на антитела к коронавирусу) и инструментальной диагностики (рентгенография органов грудной клетки).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Под наблюдением находилось 54 ребенка, среди которых 27 мальчиков (50,0 %), 27 девочек (50,0 %). По возрастным группам пациентов распределили следующим образом: до 1 года — 17 детей, от 1 года до 3 лет — 19 детей, от 3 до 7 лет — 7, от 7 до 12 лет — 6, от 13 до 15 лет — 5 (см. рисунок). Более частая заболеваемость детей до 1 года (31,5 %) и детей от 1 года до 3 лет

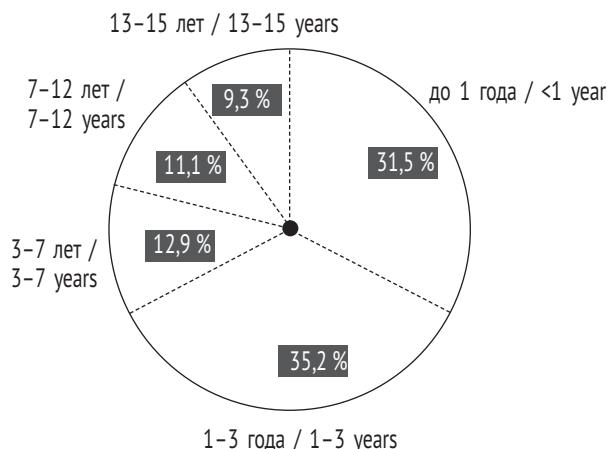


Рисунок. Возрастная структура детей с пневмонией при коронавирусной инфекции

Figure. The age structure of children with pneumonia at coronavirus infection

(35,2 %) по сравнению с другими возрастными группами, объясняется особенностями иммунной системы, незрелостью Т-клеточного иммунитета, недостаточной выработкой Ig G. С другой стороны, по данным литературы [7], считается, что у детей коронавирусная инфекция протекает легче (чаще в легкой и среднетяжелой форме), особенно у детей старшего возраста. И в силу этого дети старшего возраста реже госпитализируются, в основном получают лечение в амбулаторных условиях.

Клиническая симптоматика у госпитализированных детей больше характеризовалась неспецифичностью, но имелись и некоторые особенности. Основные жалобы при поступлении: лихорадка (85,7 %), кашель (82,8 %), слабость (94,2 %), одышка (68,5 %), снижение аппетита (85,7 %). Симптомы поражения желудочно-кишечного тракта в виде болей в животе, диареи отмечались у 30,0 % детей.

Такие жалобы, как заложенность носа, ринорея встречались реже у детей, чем у взрослых. Патогномоничные для COVID-19 у взрослых симптомы гипосмии, аносмии и/или дисгевзии, миалгии, артриты у обследованных детей не наблюдались.

По данным сопроводительных документов, у всех госпитализированных детей отмечался положительный эпидемиологический анамнез: 49 (90,7 %) детей оказались из семейных очагов коронавирусной инфекции, остальные 5 (20,0 %) были переведены из других стационаров. Подавляющее большинство всех описанных случаев заболевания у детей связаны с контактами с заболевшими взрослыми.

Среди всех госпитализированных детей у 17 (31,5 %) отмечалось тяжелое, у 31 (57,4 %) — среднетяжелое, и у 6 (11,1 %) — легкое течение пнев-

монии. Клинически тяжесть заболевания характеризовалась степенью дыхательной недостаточности и выраженностю интоксикационного синдрома.

У большинства детей (44–81,5 %) наблюдались признаки дыхательной недостаточности I–II степени, III степень зарегистрирована у 10 (18,5 %) пациентов.

Интоксикационный синдром характеризовался лихорадкой выше 38,5 °C (80,0 %), слабостью, адинамией, снижением аппетита. Бронхобструктивный синдром выявлен в основном у детей раннего возраста — у 17 (31,5 %) пациентов. Респираторный дистресс-синдром диагностирован у 8 (9,3 %) детей.

При физикальном обследовании у большинства детей отмечалась скучная аускультативная картина.

У 6 (11,1 %) детей диагностирован мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2. Возраст первого ребенка 2 г. 5 мес., второго — 13 лет, третьего — 1 год, четвертого — 11 лет, пятого — 2 г. 4 мес., шестого — 5 мес. Критерии диагностики: персистирующая лихорадка, вовлечение в воспалительный процесс сердечно-сосудистой, кроветворной систем и желудочно-кишечного тракта; а также данные лабораторной диагностики: повышение С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина, D-димера, нейтрофильный лейкоцитоз, ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Полиморфность клинических проявлений при мультисистемном воспалительном синдроме требовала дифференциальной диагностики со многими состояниями (системными заболеваниями, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, крови и другими состояниями).

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) на наличие коронавируса оказалась положительной у 37 (68,5 %) детей, у остальных результат ПЦР был отрицательным, что, по-видимому, связано с относительно поздним поступлением больных в республиканский стационар.

Рентгенологическое подтверждение пневмонии было получено в 2/3 случаев. Основными проявлениями пневмонии при этом оказались двусторонние инфильтраты преимущественно в средне-нижних отделах легких. Было отмечено несоответствие аускультативных и рентгенологических данных по обширности поражения легких.

При лабораторном обследовании выявлены больше неспецифические изменения в виде снижения гемоглобина у 20 (35,9 %) детей, лейкопения — у 3 (7,7 %), лимфоцитоз — у 13 (20,5 %), тромбоцитоз — у 14 (35,9 %). Нейтрофильный лейкоцитоз у 24 детей (35,9 %), ускорение СОЭ у 18 (20,5 %), повышение СРБ у 31 (53,8 %),

повышение прокальцитонина у 18 (15,4 %) свидетельствовали уже о присоединении бактериальной инфекции и требовалось подключение антибактериальной терапии. У 14 пациентов (35,9 %) также выявлен тромбоцитоз, повышение фибриногена — у 6 (15,4 %), снижение протромбинового индекса — у 13 (33,3 %), повышение Д-димера — у 7 (10,2 %). Эти изменения отмечены у пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом.

## ВЫВОДЫ

1. Подавляющее число случаев коронавирусной (COVID-19) пневмонии у детей связано с передачей инфекции от взрослых пациентов.

2. Наиболее часто коронавирусная пневмония развивалась у детей до 3 лет.

3. Течение коронавирусной (COVID-19) пневмонии у детей в большинстве случаев сопровождается развитием дыхательной недостаточности I–II степени и интоксикации, в четверти случаев — бронхобструктивного синдрома, респираторного дистресс-синдрома, симптомов поражения желудочно-кишечного тракта.

4. На фоне течения коронавирусной (COVID-19) пневмонии у детей ПЦР на наличие коронавируса не всегда оказывается положительной, что, по-видимому, связано с относительно поздним поступлением больных в стационар.

5. Рентгенологические изменения при коронавирусной (COVID-19) пневмонии у детей характеризовались обширностью поражения, двусторонним поражением преимущественно в нижних и средних долях легких.

6. Персистирующая лихорадка, вовлечение в воспалительный процесс других органов и систем, клинико-лабораторные сдвиги (повышение СРБ, прокальцитонина, Д-димера, нейтрофильный лейкоцитоз, ускорение СОЭ) могут свидетельствовать об осложненном течении коронавирусной (COVID-19) пневмонии у детей с развитием мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Течение пневмонии у детей первых трех лет жизни при коронавирусной (COVID-19) инфекции имеет некоторые особенности. Пневмония в большинстве случаев протекала с развитием дыхательной недостаточности, симптомами поражения желудочно-кишечного тракта, выраженным интоксикационным синдромом. Вместе с тем выявлено несоответствие рентгенологически обширных поражений легких более скучным аускультативным данным.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрович Ю.С., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д., и др. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 // Педиатрическая фармакология. 2020. Т. 17, № 3. С. 187–212. DOI: 10.15690/pf.v17i3.2123
2. www.who.int [Электронный ресурс]. Вступительное слово Генерального директора на пресс-брифинге по COVID-19 11 марта 2020 г. [дата обращения 27.06.2020]. Доступ по: <https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>
3. www.who.int [Электронный ресурс]. Заявление по итогам второго совещания Комитета по чрезвычайной ситуации в соответствии с Международными медико-санитарными правилами, в связи со вспышкой заболевания, вызванного новым коронавирусом 2019 г. (nCoV) [дата обращения 16.07.2020]. Доступ по: [https://www.who.int/ru/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/ru/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
4. Мелехина Е.В., Горелов А.В., Музыка А.Д. Клинические особенности течения COVID-19 у детей различных возрастных групп. Обзор литературы к началу апреля 2020 года // Вопросы практической педиатрии. 2020. Т. 15, № 2. С. 7–20. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-2-7-20

5. Намазова-Баранова Л.С. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей (состояние на апрель 2020) // Педиатрическая фармакология. 2020. Т. 17, №2. С. 85–93. DOI: 10.15690/pf.v17i2.2094
6. Brackel C.L.H., Lap C.R., Buddingh E.P., et al. Pediatric long-COVID: AN overlooked phenomenon? // *Pediatr Pulmonol.* 2021. Vol. 56, No. 8. P. 2495–2502. DOI: 10.1002/ppul.25521
7. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* 2020. Vol. 395, No. 10223. P. 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
8. Hoste L., Van Paemel R., Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review // *Eur J Pediatr.* 2021. Vol. 180, No. 7. P. 2019–2034. DOI: 10.1007/s00431-021-03993-5
9. Jiang L., Tang K., Levin M., et al. COVID-19 and multi-system inflammatory syndrome in children and adolescents // *The Lancet.* 2020. Vol. 20, No. 11. P. E276–E288. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30651-4
10. Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults // *Acta Paediatr.* 2020. Vol. 109, No. 6. P. 1088–1095. DOI: 10.1111/apa.15270

## REFERENCES

1. Alexandrovich YuS, Alekseeva EI, Bakradze MD, et al. Clinical Features and Management of the Disease Caused by New Coronaviral Infection (COVID-19) in Children. Version 2. *Pediatric pharmacology.* 2020;17(3):187–212. (In Russ.) DOI: 10.15690/pf.v17i3.2123
2. www.who.int [Internet]. Vstupitel'noe slovo General'nogo direktora na press brifinge po COVID-19 11 marta 2020 g. [cited 2020 Jun 27]. Available at: <https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020> (In Russ.)
3. www.who.int [Internet]. Zayavlenie po itogam vtorogo soveshchaniya Komiteta po chrezvychainoi situatsii v sootvetstvii s Mezhdunarodnymi mediko-sanitarnymi pravilami, v svyazi so vspышkoi zabolevaniya, vyzvannogo novym koronavirusom 2019 g. (nCoV) [cited 2020 Jul 16]. Available at: [\(In Russ.\)](https://www.who.int/ru/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)) (In Russ.)
4. Melekhina EV, Gorelov AV, Muzyka AD. Clinical characteristics of COVID-19 in children of different ages. Literature review as of April 2020. *Clinical practice in pediatrics.* 2020;15(2):7–20. (In Russ.) DOI: 10.20953/1817-7646-2020-2-7-20
5. Namazova-Baranova LS. Coronaviral Infection (COVID-19) in Children (Situation on April 2020). *Pediatric pharmacology.* 2020;17(2):85–94. (In Russ.) DOI: 10.15690/pf.v17i2.2094
6. Brackel CLH, Lap CR, Buddingh EP, et al. Pediatric long-COVID: AN overlooked phenomenon? *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(8):2495–2502. DOI: 10.1002/ppul.25521
7. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
8. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2021;180(7): 2019–2034. DOI: 10.1007/s00431-021-03993-5
9. Jiang L, Tang K, Levin M, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *The Lancet.* 2020;20(11):E276–E288. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30651-4
10. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020;109(6):1088–1095. DOI: 10.1111/apa.15270

## ◆ Информация об авторах

\*Альбина Жапаровна Исакова – ассистент, кафедра госпитальной педиатрии с курсом неонатологии им. акад. Д.К. Кудаярова. Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан.  
E-mail: aisakova93@mail.ru

Динара Джамалбековна Кабаева – канд. мед. наук, ст. научн. сотр., заведующая отделением пульмонологии. Национальный центр охраны материнства и детства Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек, Кыргызстан.  
E-mail: dinara\_kab@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## ◆ Information about the authors

\*Albina Zh. Isakova – assistant, Academician D.K. Kudayarov Department of Hospital Pediatrics with a Course of Neonatology. I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan.  
E-mail: aisakova93@mail.ru

Dinara Zh. Kabaeva – Cand. Sci. (Med.), senior research associate, head of the Department of Pulmonology. National Center for Maternal and Child Health, Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyzstan.  
E-mail: dinara\_kab@mail.ru

## ◆ Информация об авторах

Гулзат Шаршенбековна Маймерова – д-р мед. наук, ст. научн. сотр., директор. Национальный центр охраны материнства и детства Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек, Кыргызстан. E-mail: sh.gulzat@yandex.com

Бубалима Авлабековна Мусуркулова – канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии с курсом неонатологии им. акад. Д.К. Кудаярова. Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан. E-mail: musurkulova\_b@mail.ru

Айнур Жээренчиевна Болотбекова – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии им. акад. Д.К. Кудаярова. Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан. E-mail: bolotbekova75@mail.ru

Юрий Васильевич Борякин – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии им. акад. Д.К. Кудаярова. Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан. E-mail: boriakiny@gmail.com

## ◆ Information about the authors

Gulzat Sh. Maimerova – MD, Dr. Sci. (Med.), senior research associate, director. National Center for Maternal and Child Health, Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyzstan. E-mail: sh.gulzat@yandex.com

Bubalima A. Musurkulova – MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Academician D.K. Kudayarov Department of Hospital Pediatrics with a course of neonatology. I.K. Akhunbayev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan. E-mail: musurkulova\_b@mail.ru

Ainura Zh. Bolotbekova – MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Academician D.K. Kudayarov Department of Hospital Pediatrics with a course of neonatology. I.K. Akhunbayev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan. E-mail: bolotbekova75@mail.ru

Yuri V. Boryakin – MD, Cand. Sci. Med., assistant professor, Academician D.K. Kudayarov Department of Hospital Pediatrics with a course of neonatology. I.K. Akhunbayev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan. E-mail: boriakiny@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14135-43>

Научная статья

## СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ С COVID-19

© Е.А. Дондурей<sup>1,2</sup>, К.И. Пшеничная<sup>3,4</sup>, И.А. Иванова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup> Консультативно-диагностический центр для детей, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Дондурей Е.А., Пшеничная К.И., Иванова И.А. Состояние системы гемостаза у детей с COVID-19 // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 1. – С. 35–43. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14135-43>

**Актуальность.** В пандемию COVID-19 одной из наиболее сложных и малоизученных оказалась проблема коронавирус-индуцированной коагулопатии. Выявляемые нарушения системы гемостаза у взрослых, без достаточного представления в литературе, экстраполируются на детей и подростков. Всеобщее представление о более легком течении новой коронавирусной инфекции в детском возрасте не предполагает подробного лабораторного обследования. В результате, тромботические и геморрагические осложнения, а также развитие детского мультисистемного воспалительного синдрома непредсказуемы. В то же время оценка состояния системы гемостаза у детей с COVID-19 необходима для своевременной диагностики коронавирус-индуцированной коагулопатии с назначением адекватной антикоагулянтной терапии, профилактики разнообразных тромботических осложнений в периоде реконвалесценции, а также определения необходимого периода динамического наблюдения за пациентами.

**Цель** – оценить состояние системы гемостаза у детей с COVID-19 в остром периоде заболевания и в течение реконвалесценции.

**Материалы и методы.** Представлены результаты обследования 460 пациентов в возрасте от 2 дней до 18 лет, госпитализированных с лабораторно подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции и 110 детей в возрасте от 3 мес. до 17 лет, обратившихся в консультативно-диагностический центр для детей на разных сроках реконвалесценции COVID-19. Исследование включало клинический анализ крови с определением содержания тромбоцитов, скрининговую коагулограмму и уровень Д-димера.

**Результаты.** В исследовании у детей в разгаре COVID-19 изменения коагуляции, как и у взрослых, значимо чаще регистрировали при более тяжелом течении заболевания, наличии пневмонии и необходимости пребывания в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, а наиболее чувствительным показателем оказался уровень Д-димера. Однако обращает внимание разнонаправленность выявленных изменений: регистрация как гипер-, так и гипокоагуляции, большая частота нормального или повышенного содержания тромбоцитов, а также наличие коагулопатии в 1/5 случаев даже при легком течении новой коронавирусной инфекции и отсутствие таковых в 1/4 случаев при тяжелых формах. В периоде реконвалесценции показатели гемокоагуляции были в пределах нормы, за исключением повышенного уровня Д-димера у каждого шестого пациента в течение 1 мес. после выздоровления. Изменения в системе гемостаза при COVID-19 у детей отличаются от таковых у взрослых разнонаправленностью, продолжительностью и факторами риска. Для подбора антикоагулянтной терапии и ее продолжительности требуется индивидуальный подход с привлечением гематолога.

**Заключение.** Необходимы дальнейшие исследования с целью уточнения причин и последствий изменений системы гемостаза у детей с легкими формами новой коронавирусной инфекции, установления дополнительных факторов коронавирус-индуцированной коагулопатии у детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами COVID-19, разработки рекомендаций по антикоагулянтной терапии в детском возрасте.

**Ключевые слова:** гемостаз; коагулопатия; дети; COVID-19; коронавирус; Д-димер.

Поступила: 14.12.2022

Одобрена: 17.01.2023

Принята к печати: 27.02.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14135-43>

Research Article

## HEMOSTASIS IN CHILDREN WITH COVID-19-RELATED ILLNESS

© Elena A. Dondurei<sup>1,2</sup>, Ksenia I. Pshenichnaya<sup>3,4</sup>, Irina A. Ivanova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> A.A. Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital No. 5, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> Consultative and diagnostic center for children, Saint Petersburg, Russia

For citation: Dondurei EA, Pshenichnaya KI, Ivanova IA. Hemostasis in children with COVID-19-related illness. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(1):35–43. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14135-43>

**BACKGROUND:** During the COVID-19 pandemic, the problem of coronavirus-associated coagulopathy was one of the most difficult and poorly studied. The detected hemostasis disorders in adults are extrapolated to children and adolescents without sufficient representation in the literature. Because of COVID-19 is generally told as a mild disease in children a detailed laboratory examination not required. As a result, thrombotic and hemorrhagic complications, as well as the children's multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) are unexpected. At the same time, the hemostasis assessment in children with COVID-19 is necessary for the coronavirus-associated coagulopathy timely diagnosis, adequate anticoagulant therapy prescribing, various convalescence thrombotic complications prevention, as well as determining the necessary period of dynamic monitoring of patients.

**AIM:** To assess the hemostasis in children with COVID-19-related illness in the acute disease period and convalescence.

**MATERIALS AND METHODS:** The results of the examination of 460 patients from 2 days to 18 years old hospitalized with confirmed SARS-CoV-2 infection and 110 outpatient children from 3 months to 17 years old at different periods of COVID-19 convalescence are presented. The study included platelet count measured using automated hematocytometers, the main coagulation laboratory parameters and D-dimer level.

**RESULTS:** The observational study indicate that children hospitalized with acute COVID-19-related illness have adult like coagulation changes, which significantly depend on the disease severity, presents of pneumonia and in the intensive care need cases, and the most sensitive indicator was the D-dimer level. However, there were opposite changes: both hyper- and hypocoagulation, a high frequency of normal or elevated platelet counts, as well as the presence of coagulopathy in 1/5 of cases even with a mild COVID-19 and the absence in 1/4 of severe cases. During the convalescence, coagulation laboratory parameters were normal, with the exception of an increased D-dimer level in every sixth patient within 1 month after recovery.

**CONCLUSIONS:** Hemostasis changes in children with COVID-19-related illness differ from the adults by opposite, duration and risk factors. The anticoagulant therapy selection and duration requires an individual approach with the hematologist assistance. Further studies are needed to clarify the causes and consequences of hemostasis changes in children with mild forms of novel coronavirus SARS-CoV-2 infection, to establish additional coronavirus-associated coagulopathy factors in children with moderate and severe COVID-19, to develop recommendations for anticoagulant therapy in childhood.

**Keywords:** hemostasis; coagulopathy; children; COVID-19; coronavirus; D-dimer level.

Received: 14.12.2022

Revised: 17.01.2023

Accepted: 27.02.2023

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Сложно переоценить научно-технический прогресс, запущенный во всех сферах жизнедеятельности человека, с появлением новой коронавирусной инфекции (НКВИ) в 2019 г. Однако, несмотря на существенные успехи, достигнутые в ее диагностике и лечении, а также постепенное завершение пандемического распространения заболевания, остается много нерешенных вопросов [3, 6]. К одним из наиболее сложных и малоизученных можно отнести проблему нарушений гемостаза и, соответственно, антикоагулянтной терапии в комплексном лечении COVID-19.

В настоящее время не вызывает сомнения факт наличия коронавирус-индуцированной коагулопатии (КИК) с преобладающим нарушением в виде гиперкоагуляции, которая часто бывает скрытой и не распознанной, в то время как возникающие нарушения микроциркуляции вследствие микротромбозов способны значительно усугублять течение заболевания [1, 4, 8, 10]. Сравнительно меньше имеется сведений о состоянии тромбоцитарного звена гемостаза.

Данные о частоте выявляемости тромботических осложнений при НКВИ у разных авторов серьезно разнятся, так как во многом зависят от объема обследования и категории наблюдаемых пациентов [1]. К дополнительным факторам риска развития тромбозов относят пребывание в отделении интенсивной терапии, лейкоцитоз, тромбоцитоз.

Считается, что нарушения системы гемостаза у детей и подростков сходны с таковыми у взрослых, выраженность гиперкоагуляции и риск тромбоза зависят от тяжести COVID-19 и наиболее существенны при детском мультисистемном воспалительном синдроме (ДМВС) [2, 9, 12]. Основные изменения включают увеличение Д-димера, фибриногена, С-реактивного белка, лимфопению, удлинение протромбинового времени и уменьшение количества тромбоцитов [1, 2, 14].

Однако, кроме уже достаточно изученных тромботических проявлений, при НКВИ может наблюдаться и повышенная кровоточивость, имеющая место, по данным различных авторов, у 4–8 % пациентов [11]. В качестве возможных механизмов развития геморрагического синдрома рассматриваются: гипофибриногенемия, дисбаланс в производстве и потреблении тромбоцитов, не исключается коагулопатия потребления, побочное действие антикоагулянтов, дезагрегантов и тоцилизумаба [7].

Представленные в литературе данные о состоянии гемостаза при НКВИ в основном касаются взрослых. Всеобщее представление о более легком течении COVID-19 у детей, отсутствие у нихши-

рокого спектра факторов риска, присущих взрослому населению, не предполагает подробного лабораторного обследования, и тромботические осложнения, геморрагические проявления, а также развитие ДМВС непредсказуемы.

В то же время, сведения по диагностике, лечению и профилактике КИК у детей особенно актуальны в условиях сохранения регистрации НКВИ, а также появления новых штаммов вируса. Подробная оценка состояния системы гемостаза у детей с COVID-19 как в остром периоде болезни, так и в стадии реконвалесценции помогут установить особенности течения НКВИ в детском возрасте, своевременной диагностике КИК с назначением адекватной антикоагулянтной терапии, способствовать профилактике разнообразных тромботических осложнений в периоде реконвалесценции, а также определить необходимый период динамического наблюдения за пациентами.

Цель исследования — оценить состояние системы гемостаза у детей с COVID-19 в остром периоде заболевания и в течение реконвалесценции.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования были две группы пациентов: в первую вошли дети в остром периоде COVID-19, во вторую — перенесшие НКВИ в анамнезе на разных сроках реконвалесценции.

В первой группе проведена оценка состояния гемостаза у 460 пациентов в возрасте от 2 дней до 18 лет, госпитализированных в период с 26 марта 2020 г. по 31 декабря 2021 г. в СПбГБУЗ ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19. По степени тяжести преобладали пациенты с легкими и среднетяжелыми формами (табл. 1).

Этиологическая диагностика COVID-19 осуществлялась прямым методом — ПЦР в лаборатории особо опасных и вирусологических исследований «Центра гигиены и эпидемиологии в городе

Таблица 1 / Table 1

Тяжесть заболевания у пациентов в остром периоде новой коронавирусной инфекции  
Severity of the disease in patients during acute period of COVID-19

Тяжесть течения / Severity of the disease	Количество пациентов, абсолют. (%) / Number of patients, absolute (%)
Легкая / Mild	201 (43,7)
Среднетяжелая / Moderate severity	236 (51,3)
Тяжелая / Severe	23 (5,0)
Всего / In total	460 (100,0)

Таблица 2 / Table 2

Сроки обращения пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции  
Dates for seeking medical help after COVID-19 recovery

Срок обращения / Dates for seeking medical help	Количество пациентов, абсолют. (%) / Number of patients, absolute (%)
Менее 1 мес. / Less than 1 month	10 (9,0)
1–2 мес. / 1–2 months	32 (30,0)
3–4 мес. / 3–4 months	48 (45,0)
Более 4 мес. / More than 4 months	16 (15,0)
Всего / In total	106 (100,0)

Санкт-Петербурге» и в вирусологической лаборатории стационара. Применялись только зарегистрированные в Государственном реестре медицинских изделий на территории Российской Федерации диагностические наборы реагентов (тест-системы) в соответствии с инструкциями по их применению.

Исследование коагулограммы проводилось до начала лечения на автоматическом коагулометре ACL Elite Pro (Instrumentation Laboratory, США), включало определение протромбинового индекса (ПТИ), международного нормализованного отношения (МНО), активированного парциального (частичного) тромбопластинового времени (АПТВ), уровней фибриногена и Д-димера.

Кроме того, у 337 пациентов в структуре клинического анализа крови определено содержание тромбоцитов на гематологическом анализаторе Coulter UniCel DxH 800 (Beckman Coulter, США).

Вторую группу составили 106 пациентов в возрасте от 3 мес. до 17 лет, обратившихся в консультативно-диагностический центр для детей. Сроки от перенесенной НКВИ составили от 1 до 9 мес., в 75 % случаев дети обследовались в течение первых четырех месяцев после COVID-19 (табл. 2).

В большинстве случаев дети перенесли легкие формы заболевания, среднетяжелое течение имело место у 15 детей (в 14 % случаев) и только 6 из них лечились в стационаре (в 6 % случаев), а у двоих диагностирован ДМВС. Профиль специалиста для первичного обращения зависел от фоновой и сопутствующей патологии: чаще это были педиатры, реже пульмонологи, гематологи, эндокринологи, неврологи, гастроэнтерологи.

Трое детей, из числа лечившихся в стационаре, перенесли в острой фазе болезни тромботические осложнения. К моменту выписки из стационара у всех пациентов, согласно представленным документам, показатели коагулограммы, число тром-

боцитов, были в пределах нормы. Всем детям выполнялся клинический анализ крови и скрининг-коагулограмма, включавшая АПТВ, ПТИ, МНО, уровень фибриногена и Д-димер (на гематологическом анализаторе Sysmex-9 и коагулометре Sysmex-CS, Япония, соответственно).

Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 10 (Stat Soft Inc., США). Полученные качественные показатели сравнивали с использованием точного критерия Фишера. Возраст, показатели гемостаза и количество тромбоцитов представлены в виде медианы и 25-го и 75-го процентиля (Me [LQ; UQ]), гипотезу о равенстве которых проверяли с применением U-критерия Манна – Уитни. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Представление точного значения  $p$  ограничено числом с тремя цифрами после запятой.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди обследованных пациентов, находившихся в стационаре с острым течением НКВИ, клинические проявления коагулопатии (венозные или артериальные тромбозы, тромбоэмболии или значимые кровотечения) не зарегистрированы. Единичные случаи петехиальной сыпи и носовых кровотечений встречались без значимых различий как в случаях с изменениями в коагулограмме, так и без них (табл. 3).

Выявленные изменения в коагулограмме не зависели от пола и возраста пациентов, а также наличия какой-либо сопутствующей соматической патологии ( $p > 0,05$ ). Значимые отличия в частоте коагулопатии зафиксированы у детей с наличием пневмонии и находящихся в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ), чаще, но без статистически значимых различий, среди детей с ДМВС, возможно, по причине их небольшого абсолютного количества в представленном исследовании.

Число тромбоцитов в клиническом анализе крови оставалось в пределах нормы у большинства — 84,6 % детей с нормальными показателями коагулограммы и значимо чаще было повышенным (до  $506 [454; 553] \cdot 10^9/\text{л}$ ) среди пациентов с коагулопатией. Напротив, умеренная тромбоцитопения: минимально до  $28 \cdot 10^9/\text{л}$  фиксировалась лишь в единичных случаях при остром течении НКВИ у детей (16/3,5 %) при любых показателях коагулограммы.

Следует подчеркнуть, что лабораторное подтверждение коагулопатии имело место у каждого третьего обследованного с COVID-19 ребенка при любой степени тяжести заболевания, но достоверно

Характеристика госпитализированных пациентов с COVID-19  
Characteristics of hospitalized patients with COVID-19

Параметр / Parameter	Нет изменений в коагулограмме / No hemostasis changes	Есть изменения в коагулограмме / With hemostasis changes	Уровень <i>p</i> / <i>P</i> level
Число пациентов / Patients number	316 (68,7)	144 (31,3)	—
Мальчики / Boys	188 (59,5)	82 (56,9)	0,611
Возраст, годы / Age, years <i>Me</i> [LQ; UQ]	6 [2; 15]	5 [1; 7,5]	0,051
Сопутствующая патология / Comorbidity	98 (31)	51 (35,4)	0,390
Тяжесть заболевания / Disease severity			
Легкая / Mild	148 (46,8)	53 (36,8)	<b>0,028</b>
Среднетяжелая / Moderate severity	162 (51,3)	74 (51,4)	0,530
Тяжелая / Severe	6 (1,9)	17 (11,8)	<b>0,000</b>
Геморрагический синдром / Hemorrhagic syndrome			
Петехиальная сыпь / Petechial rash	1 (0,2)	3 (2,1)	0,093
Носовое кровотечение / Nose bleed	1 (0,2)	2 (1,4)	0,232
Пневмония / Pneumonia	61 (19,3)	49 (34,0)	<b>0,001</b>
Наличие ДМВС / Availability of MIS-C	3 (0,9)	3 (2,1)	0,382
Пребывание в ОАРИТ / Stay in ICU	5 (1,6)	18 (12,5)	<b>0,000</b>
Содержание тромбоцитов / Platelet count			
Норма / Normal	193 (84,6)	72 (66,1)	<b>0,033</b>
Больше нормы / Raised	27 (11,8)	29 (26,6)	<b>0,001</b>
Больше нормы, 10 <sup>9</sup> /л / Raised, 10 <sup>9</sup> /l <i>Me</i> [LQ; UQ]	456 [437,5; 500,5]	506 [454; 553]	1,000
Меньше нормы / Below normal	8 (3,5)	8 (7,3)	0,108
Меньше нормы, 10 <sup>9</sup> /л / Below normal, 10 <sup>9</sup> /l <i>Me</i> [LQ; UQ]	141,5 [134,5; 146,5]	122,5 [104,3; 131]	1,000

*Примечание.* Данные в таблице представлены в абс. (%), если не указано иное. ДМВС — детский мультисистемный воспалительный синдром; ОАРИТ — отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии. Выделенные полужирным шрифтом значения, являются статистически значимыми. *Note.* The data in the table are presented in absolute / %, unless otherwise specified. MIS-C — children's multisystem inflammatory syndrome; ICU — Intensive Care Unit. The values highlighted in bold are statistically significant.

Таблица 4 / Table 4

Частота коагулопатии при различной тяжести новой коронавирусной инфекции у детей  
The coagulopathy frequency in varying severity of COVID-19 in children

Тяжесть течения COVID-19 / COVID-19 severity	Изменения в коагулограмме / With hemostasis changes	Нормокоагуляция / Normal hemostasis	Уровень <i>p</i> / <i>P</i> level
Легкая / Mild ( <i>n</i> = 201)	53 (26,4)	148 (73,6)	0,000
Среднетяжелая / Moderate severity ( <i>n</i> = 236)	74 (31,4)	162 (68,6)	0,000
Тяжелая / Severe ( <i>n</i> = 23)	17 (73,9)	6 (26,1)	0,003

нарастало по мере утяжеления процесса: у каждого пятого — при легкой степени тяжести, у каждого третьего — при среднетяжелой, и в 3/4 случаев — при тяжелом течении заболевания (табл. 4).

Изменения коагулограммы касались всех исследованных показателей: у каждого второго пациен-

та — ПТИ и МНО, у каждого третьего — АПТВ, наиболее редко изменения касались уровня фибриногена (табл. 5). Самым чувствительным оказался показатель Д-димера, увеличение которого зарегистрировано у большинства обследованных пациентов первой группы (в 86,8 % случаях).

Таблица 5 / Table 5

Изменения гемостаза у детей с COVID-19 ( $n = 144$ )  
Hemostasis changes in children with COVID-19 ( $n = 144$ )

Показатель, частота изменений / Parameter, changes frequency	Значение у пациентов / Data in patients	Референсный интервал / Reference interval
Протромбиновый индекс / Prothrombin index	↓ 75 / 52,1 %	63 [58,9; 66,0]
	↑ 8 / 5,6 %	134 [130,3; 138,4]
Международное нормализованное отношение / International normalized ratio	↑ 66 / 45,8 %	1,32 [1,27; 1,37]
Активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время / Activated partial thromboplastin time	↓ 9 / 6,3 %	22 [18; 23]
	↑ 42 / 29,2 %	42 [38; 44]
Фибриноген / Fibrinogen	↓ 12 / 8,3 %	1,8 [1,5; 1,8]
	↑ 12 / 8,3 %	7,2 [6,7; 7,5]
Д-димер / D-dimer level	↑ 25 / 86,8 %	650 [371,8; 2400,8]

Примечание. Данные в таблице представлены в виде  $Me$  [LQ; UQ], если не указано иное. Note. The data in the table are presented in  $Me$  [LQ; UQ], unless otherwise specified.

Таблица 6 / Table 6

Изменение Д-димера по группам тяжести новой коронавирусной инфекции у детей ( $n = 144$ )  
D-dimer level changes during COVID-19 in children by severity groups ( $n = 144$ )

Д-димер / D-dimer level	Легкая степень (I) / Mild (I)	Средняя степень (II) / Moderate severity (II)	Тяжелая степень (III) / Severe (III)	Уровень $p$ / $P$ level I-II, I-III, II-III
↑, абсолют. % в группе / ↑, absolute % in group	39/73,6	64/86,5	17/100,0	0,106, <b>0,016</b> , 0,198
$Me$ [LQ; UQ]	511 [308,1; 511]	505 [363,75; 504,5]	2165,5 [1174,5; 2030]	1,000,
Min	295	287	849	1,000,
Max	29800	11920	10870	1,000

Примечание. Выделенное полужирным шрифтом значение, является статистически значимыми. Note. The value highlighted in bold is statistically significant.

Требует внимания противоречивый характер изменений коагулограммы у пациентов в стационаре: большая частота изменений в сторону гипокоагуляции (уменьшение ПТИ, увеличение АПТВ), нередко в сочетании с увеличенным Д-димером.

У большинства пациентов с коагулопатией имели место отклонения от нормы одновременно в двух и более показателях. Тем не менее изолированные сдвиги в ПТИ отмечались у 10 пациентов (увеличение в 3/2,0 %, уменьшение в 7/5,0 % случаях), МНО у 3 пациентов (увеличение в 3/2,0 % случаях). С наибольшей частотой изолированные изменения касались повышения уровня Д-димера: в 48,6 % случаев увеличение этого показателя сопровождалось нормокоагуляцией в стандартной коагулограмме.

Частота увеличения Д-димера значимо отличалась в зависимости от тяжести НКВИ у детей

(табл. 6), однако с большим диапазоном изменений, возможных при любой тяжести заболевания (табл. 5, 6).

В группе обследованных в периоде реконвалесценции НКВИ результаты оценки гемостаза не выявили различий в зависимости от тяжести перенесенного заболевания. Это позволило исследовать их в единой группе.

Даже в ранние сроки реконвалесценции, начиная с 1-го месяца после перенесенного COVID-19, показатели АПТВ, ПТИ, фибриногена, а также клинического анализа крови, включая число тромбоцитов, были в пределах нормы: АПТВ — 30 [28; 34] с, ПТИ — 101,4 [96,5; 112,3] %, МНО — 0,92 [0,83; 1,06], фибриноген — 3,3 [2,6; 4,8] г/л, число тромбоцитов — 288 [199; 317] · 10<sup>9</sup>/л.

Единственным измененным показателем только в ранние сроки реконвалесценции оставался повы-

шенный уровень Д-димера: у 6 детей из 10 обследованных в сроки до месяца после перенесенной НКВИ — 702 [580; 804], у остальных 100 детей показатель был в пределах нормы — 182 [154; 230].

## ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании у детей в разгаре COVID-19 изменения коагуляции, как и у взрослых, чаще регистрировались при более тяжелом течении заболевания, наличии пневмонии и необходимости пребывания в ОАРИТ, а наиболее чувствительным показателем оказался уровень Д-димера.

Однако необходимо обратить внимание на разнонаправленность выявленных изменений (регистрация как гипер-, так и гипокоагуляции), а также на наличие изменений даже при легком течении (каждый пятый), и отсутствие таковых в 1/4 случаев при тяжелом течении. Вероятнее всего, это объясняется меньшей, чем у взрослых, частотой наличия управляемых факторов риска, таких как приобретенные обменные нарушения, вредные привычки, сосудистая патология, хронические заболевания, профессиональные вредности и др.

Возможно, что у детей неблагоприятный фон для течения НКВИ в основном создают неуправляемые факторы тромботического риска (врожденные обменные нарушения и сосудистые аномалии, отягощенный анамнез по тромбофилии в семье), что требует более тщательного сбора анамнеза и дополнительной коррекции при лечении COVID-19.

Показатель АПТВ, характеризующий активацию системы гемокоагуляции по внутреннему пути, может укорачиваться в условиях коронавирусной ангиопатии. Однако фазовые колебания на фоне текущей КИК могут приводить к нарушениям показателей и противоположной направленности — в сторону гипокоагуляции, отмеченное в 29,2 % случаев среди пациентов с коагулопатией в острой фазе болезни.

В процессе лечения, по мере купирования вирус-ассоциированной ангиопатии, можно ожидать нормализации показателей, измененных в острой стадии болезни. Значительную роль в этом процессе играет наложенная антикоагулянтная и дезагрегантная терапия, проводимая детям с тяжелыми и среднетяжелыми формами НКВИ в стационаре, с учетом индивидуальных особенностей и сопутствующей патологии.

Следует полагать, что даже при отсутствии в дебюте заболевания выраженных нарушений системы гемостаза потенциальная возможность таковых имеется, с учетом наличия во всех случаях ковид-

ассоциированной ангиопатии. Поэтому проведение персонализированной профилактики гемостазии патогенетически обосновано у пациентов с НКВИ любого возраста. Однако особенности изменений гемостаза при COVID-19 у детей требуют индивидуального подхода к выбору терапии с обязательным учетом сопутствующей патологии, отягощенного гемостазиологического анамнеза, наличия управляемых и неуправляемых факторов тромботического риска и соответствующей трактовки показателей системы гемостаза, невозможной без привлечения специалиста-гематолога.

Показатели гемостаза могут существенно меняться в динамике, в том числе от фазы гипер- до гипокоагуляции, как и количество и динамическая активность тромбоцитов. Это подтверждается наличием геморрагических проявлений у отдельных пациентов по данным литературы и нашим наблюдениям [2, 3, 7].

Высокий показатель Д-димера и частота тромбоцитоза в острой стадии болезни свидетельствуют не только о вовлечении в патогенез заболевания системы гемостаза, но и об активности воспалительного процесса в целом, являясь неспецифическими маркерами воспаления [5]. Сохраняющееся в ряде случаев умеренное повышение Д-димера на ранних сроках реконвалесценции, при наличии нормокоагуляции, указывает на сохраняющуюся минимальную активность процессов воспаления, а нормализация на втором месяце наблюдения — на положительную динамику в целом.

Состояние нормокоагуляции, нормальные показатели клинического анализа крови, в том числе, уровня тромбоцитов у детей второй группы в нашем наблюдении указывают на отсутствие необходимости продолжения противотромботической терапии, если не выявлены неуправляемые факторы тромботического риска.

Факт отсутствия значимых изменений в коагулограмме у всех детей при скрининговом обследовании, даже со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, подтверждает многофакторность КИК, а также ключевую роль в патогенезе тканевого фактора в органах-мишениях [1]. Этим же КИК отличаются от нарушений гемостаза, наблюдающихся при диссеминированном внутрисосудистом свертывании и сепсис-индуцированной коагулопатии [13].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменения в системе гемостаза при COVID-19 у детей отличаются от таковых у взрослых разнонаправленностью, продолжительностью и факторами риска.

Наличие у детей на фоне НКВИ умеренных нарушений показателей гемостаза или даже отсутствие таковых не исключают проведения патогенетически оправданной тромбопрофилактики. Однако, учитывая многообразие причин и факторов развития гемостазиопатии у детей в остром периоде или в исходе перенесенной COVID-19, требуется индивидуальный подбор необходимого спектра лабораторных исследований, а также характера (антикоагулянтные и/или дезагрегантные препараты) и продолжительности терапевтической тактики с привлечением специалиста-гематолога.

В отдаленные сроки после перенесенной НКВИ можно ограничиться контролем показателей гемостаза в сроки до 1–2 мес.

Необходимы дальнейшие исследования с целью уточнения причин и последствий изменений системы гемостаза у детей с легкими формами НКВИ, установления дополнительных факторов КИК у детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами COVID-19.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Галстян Г.М. Коагулопатия при COVID-19 // Пульмонология. 2020. Т. 30, № 5. С. 645–657. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657
- Гомелля М.В., Татаринова А.В., Крупская Т.С., Рычкова Л.В. Особенности нарушений системы гемостаза при COVID-19 у детей // *Acta Biomedica Scientifica*. 2021. Т. 6, № 3. С. 142–153. DOI: 10.29413/ABS.2021-6.3.15
- Дондурей Е.А., Кондратьев В.А., Исанкина Л.Н., и др. Бремя новой коронавирусной инфекции в детском многопрофильном стационаре Санкт-Петербурга 2020–2021 гг. // Журнал инфектологии. 2022. Т. 14, № 3. С. 80–95. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-3-80-95
- Козлов А.А., Натрус Л.В., Черновол П.А., и др. Лабораторная диагностика системы гемостаза. М.: Литерра, 2011. 136 с.
- Левшин Н.Ю. Лабораторная диагностика нарушений в системе гемостаза // Кузник Б.И., Струров В.Г., Левшин Н.Ю., и др. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика. Новосибирск: Наука, 2018. С. 416–450.
- Министерство здравоохранения РФ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции. Временные методические рекомендации. Версия 16 (18.08.2022). 237 с.
- Работинский С.Е., Буланова Л.Е. Патогенетические механизмы развития гипофибриногемии при COVID-19 // Тромбоз гемостаз и реология. Научно-практический журнал. 2021. № 1. С. 26–30. DOI: 10.25555/THR.2021.1.0958
- Ройтман Е.В., Маркин С.М., Кравцов П.Ф., Мазайшвили К.В. Изменение отношения врачей к антикоагулянтной терапии при новой коронавирусной инфекции в 2021 году // Тромбоз гемостаз и реология. Научно-практический журнал. 2021. № 4. С. 53–60.
- Ройтман Е.В., Вавилова Т.В., Маркин С.М., и др. Реалии применения антикоагулянтной терапии при COVID-19 // Тромбоз гемостаз и реология. Научно-практический журнал. 2021. № 1. С. 18–25.
- Румянцев А.Г. Коронавирусная инфекция COVID-19. Научные вызовы и возможные пути лечения и профилактики заболевания // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2020. Т. 7, № 3. С. 47–53. DOI: 10.21682/2311-1267-2020-7-3-47-53
- Симарова И.Б., Переходов С.Н., Буланов А.Ю. Геморрагические осложнения новой коронавирусной инфекции: актуальная клиническая проблема // Тромбоз гемостаз и реология. Научно-практический журнал. 2021. № 3. С. 12–15.
- Goldenberg N.A., Sochet A., Albisetti M., et al. Pediatric/Neonatal Hemostasis and Thrombosis Subcommittee of the ISTH SSC. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness // J Thromb Haemost. 2020. Vol. 18, No. 11. P. 3099–3105. DOI: 10.1111/jth.15073
- Iba T., Levy J.H., Connors J.M., et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy // Crit Care. 2020. Vol. 24, No. 1. ID 360. DOI: 10.1186/s13054-020-03077-0

14. Wu H., Zhu H., Yuan C., et al. Clinical and Immune Features of Hospitalized Pediatric Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China // *JAMA Network Open*. 2020. Vol. 3, No. 6. ID e2010895. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.10895
- REFERENCES**
1. Galstyan GM. Coagulopathy in COVID-19. *Pulmonologiya*. 2020;30(5):645–657. (In Russ.) DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657
  2. Gomellya MV, Tatarinova AV, Krupskaya TS, Rychkova LV. COVID-19-associated coagulopathy in children and adolescents. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(3): 142–153. (In Russ.) DOI: 10.29413/ABS.2021-6.3.15
  3. Dondurei EA, Kondratev VA, Isankina LN, et al. The burden of a new coronavirus infection in a Children's multidisciplinary hospital in St. Petersburg 2020–2021. *Journal Infectology*. 2022;14(3):80–95. (In Russ.) DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-3-80-95
  4. Kozlov AA, Natrus LV, Chernovol PA, et al. Laboratornaya diagnostika sistemy gemostaza. Moscow: Litera, 2011. 136 p. (In Russ.)
  5. Levshin NYu. Laboratornaya diagnostika narushenii v sisteme gemostaza. Kuznik BI, Sturov VG, Levshin NYu, et al. *Gemorragicheskie i tromboticheskie zabolевания i sindromy u detei i podrostkov*. Novosibirsk: Nauka, 2018. P. 416–450. (In Russ.)
  6. Ministerstvo zdravookhraneniya RF. *Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii. Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 16 (18.08.2022)*. 237 p. (In Russ.)
  7. Rabotinskiy SE, Bulanova EL. Pathogenetic mechanisms of hypofibrinogenemia in COVID-19. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology. Scientific and practical journal*. 2021;(1):26–30. (In Russ.) DOI: 10.25555/THR.2021.1.0958
  8. Roitman EV, Markin SM, Kravtsov PF, Mazayshvil KV. Changing physicians' attitudes regarding anticoagulant therapy for novel coronavirus infection in 2021. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology. Scientific and practical journal*. 2021;(4):53–60. (In Russ.)
  9. Roitman EV, Vavilova TV, Markin SM, et al. The realities of the anticoagulant therapy using 18 in COVID-19. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology. Scientific and practical journal*. 2021;(1):18–25. (In Russ.)
  10. Rumenantsev AG. Coronavirus infection COVID-19. Scientific challenges and possible ways to treat and prevent the disease. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2020;7(3):47–53. (In Russ.) DOI: 10.21682/2311-1267-2020-7-3-47-53
  11. Simarova IB, Perehodov SN, Bulanov AYu. Hemorrhagic complications of a novel coronavirus infection: actual clinical problem. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology. Scientific and practical journal*. 2021;(3):12–15. (In Russ.)
  12. Goldenberg NA, Sochet A, Albisetti M, et al. Pediatric/Neonatal Hemostasis and Thrombosis Subcommittee of the ISTH SSC. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anti-coagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness. *J Thromb Haemost*. 2020;18(11):3099–3105. DOI: 10.1111/jth.15073
  13. Iba T, Levy JH, Connors JM, et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care*. 2020;24(1):360. DOI: 10.1186/s13054-020-03077-0
  14. Wu H, Zhu H, Yuan C, et al. Clinical and Immune Features of Hospitalized Pediatric Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *JAMA Network Open*. 2020;3(6): e2010895. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.10895

◆ Информация об авторах

\*Елена Александровна Дондурей – канд. мед. наук, ст. научн. сотр. отделения РВИ у детей, ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; заведующая отделением, врач-инфекционист, СПб ГБУЗ «ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: DondureyElena@yandex.ru

Ксения Ивановна Пшеничная – д-р мед. наук, профессор, кафедра педиатрии им. проф. И.М. Воронцова, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; врач-гематолог, консультант, СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: kpshenichnaya@yandex.ru

Ирина Александровна Иванова – врач-инфекционист, СПб ГБУЗ «ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова». E-mail: Irinalvanova52199@yandex.ru

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Information about the authors

\*Elena A. Dondurey – MD, PhD, senior research associate, Department of Children's Influenza, A.A. Smorodintsev Research Institute of Influenza, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; head of the Infectious Diseases Department, N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital No. 5, Saint Petersburg, Russia. E-mail: DondureyElena@yandex.ru

Ksenia I. Pshenichnaya – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), professor, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; pediatrician-hematologist, Children's Consultative and Diagnostic Center, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kpshenichnaya@yandex.ru

Irina A. Ivanova – infectious diseases physician, N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital No. 5, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Irinalvanova52199@yandex.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14145-59>

Научная статья

## ПРЕДИКТОРЫ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА, АССОЦИИРОВАННОГО С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19, У ДЕТЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНО-ПРОСПЕКТИВНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

© И.С. Аврусин<sup>1</sup>, Н.Н. Абрамова<sup>1</sup>, К.Е. Белозеров<sup>1</sup>, О.С. Ефремова<sup>2,3</sup>, Л.В. Брегель<sup>2,3</sup>,  
Г.В. Кондратьев<sup>1</sup>, Е.А. Дондурей<sup>4,5</sup>, А.А. Вильниц<sup>1,6</sup>, Ю.Е. Константинова<sup>6</sup>, Т.Е. Бурцева<sup>7,8</sup>,  
Е.И. Винникова<sup>1</sup>, Е.А. Исупова<sup>1</sup>, Т.Л. Корнишина<sup>1</sup>, В.В. Масалова<sup>1</sup>, М.В. Редькина<sup>1</sup>,  
И.В. Солодкова<sup>1</sup>, О.В. Калашникова<sup>1</sup>, В.Г. Часнык<sup>1</sup>, Ю.С. Александрович<sup>1</sup>, М.М. Костик<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Иркутск, Россия;

<sup>3</sup> Иркутская государственная областная детская клиническая больница, Первый Российский центр исследований болезни Кавасаки им. Т. Кавасаки, Иркутск, Россия;

<sup>4</sup> Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>5</sup> Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>6</sup> Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>7</sup> Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Амосова, Якутск, Россия;

<sup>8</sup> Якутский научный центр комплексных медицинских проблем, Якутск, Россия

Для цитирования: Аврусин И.С., Абрамова Н.Н., Белозеров К.Е., Ефремова О.С., Брегель Л.В., Кондратьев Г.В., Дондурей Е.А., Вильниц А.А., Константинова Ю.Е., Бурцева Т.Е., Винникова Е.И., Исупова Е.А., Корнишина Т.Л., Масалова В.В., Редькина М.В., Солодкова И.В., Калашникова О.В., Часнык В.Г., Александрович Ю.С., Костик М.М. Предикторы тяжелого течения мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, у детей: результаты ретроспективно-проспективного многоцентрового исследования // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 1. – С. 45–59.

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14145-59>

**Актуальность.** Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19, у детей (МВС-Д), – это редкое, но тяжелое заболевание, при котором поражаются различные системы и органы, включая сердце, легкие, почки, мозг, кожу, глаза и органы желудочно-кишечного тракта. МВС-Д является достаточно сложным для диагностики заболеванием, так как по своей картине малоотличим от инфекционного процесса и имеет много общего с болезнью Кавасаки. Однако течение МВС-Д тяжелее, в связи с чем пациенты нуждаются в госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии в половине случаев.

**Цель** – определить факторы, ассоциированные с тяжелым течением МВС-Д, требующим госпитализации пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии.

**Материалы и методы.** В ретроспективное исследование включено 166 пациентов (99 мальчиков, 67 девочек) в возрасте от 4 мес. до 17 лет (медиана 8,2 года) с диагнозом «мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19, у детей». Для проведения сравнительного анализа пациенты с МВС-Д были разделены на две группы: 1-я группа – пациенты, госпитализированные в отделение реанимации и интенсивной терапии ( $n = 84$ , 50,6 %), 2-я группа – пациенты, не нуждавшиеся в госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии ( $n = 82$ , 49,4 %).

**Результаты.** Пациенты с более тяжелым течением МВС-Д были значительно старше. У них была высокая частота таких признаков, как сыпь, отеки, гепатомегалия, спленомегалия, неврологические и респираторные симптомы. Гипотензия/шок и поражение миокарда гораздо чаще встречались у пациентов с тяжелым течением МВС-Д. У этих пациентов наблюдалось значительное повышение уровня С-реактивного белка, креатинина, тропонина и Д-димера. У пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, чаще наблюдались признаки гемофагоцитарного синдрома.

**Заключение.** Основными факторами, определяющими тяжесть МВС-Д, являются поражение сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы, наличие респираторных и гемодинамических нарушений, особенно, проявлений гемофагоцитоза.

**Ключевые слова:** мультисистемный воспалительный синдром; COVID-19; дети; отделение реанимации и интенсивной терапии; ОРИТ; гемофагоцитоз.

Поступила: 15.12.2022

Одобрена: 25.01.2023

Принята к печати: 27.02.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14145-59>

Research Article

## THE PREDICTORS OF SEVERE COURSE OF MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME ASSOCIATED WITH THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 IN CHILDREN: RESULTS OF A RETROSPECTIVE-PROSPECTIVE MULTICENTER STUDY

© Ilia S. Avrusin<sup>1</sup>, Natalia N. Abramova<sup>1</sup>, Konstantin E. Belozerov<sup>1</sup>, Olesya S. Efremova<sup>2,3</sup>, Lyudmila V. Bregel<sup>2,3</sup>, Gleb V. Kondratiev<sup>1</sup>, Elena A. Dondurey<sup>4,5</sup>, Alla A. Vilnits<sup>1,6</sup>, Yuliya E. Konstantinova<sup>6</sup>, Tatiana E. Burtseva<sup>7,8</sup>, Ekaterina I. Vinnikova<sup>1</sup>, Eugeniya A. Isupova<sup>1</sup>, Tatiana L. Kornishina<sup>1</sup>, Vera V. Masalova<sup>1</sup>, Maria V. Redkina<sup>1</sup>, Irina V. Solodkova<sup>1</sup>, Olga V. Kalashnikova<sup>1</sup>, Vyacheslav G. Chasnyk<sup>1</sup>, Yuri S. Alexandrovich<sup>1</sup>, Mikhail M. Kostik<sup>1</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia;

<sup>3</sup> Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, T. Kawasaki First Russian Kawasaki Disease Research Center, Irkutsk, Russia;

<sup>4</sup> A.A. Smorodintsev Influenza Research Institute, Saint Petersburg, Russia;

<sup>5</sup> N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital No. 5, Saint Petersburg, Russia;

<sup>6</sup> Children's Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia;

<sup>7</sup> North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia;

<sup>8</sup> Yakut Science Centre of Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia

*For citation:* Avrusin IS, Abramova NN, Belozerov KE, Efremova OS, Bregel LV, Kondratiev GV, Dondurey EA, Vilnits AA, Konstantinova YuE, Burtseva TE, Vinnikova EI, Isupova EA, Kornishina TL, Masalova VV, Redkina MV, Solodkova IV, Kalashnikova OV, Chasnyk VG, Alexandrovich YuS, Kostik MM. The predictors of severe course of multisystem inflammatory syndrome associated with the new coronavirus infection COVID-19 in children: results of a retrospective-prospective multicenter study. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(1):45–59.

**BACKGROUND:** Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children (MIS-C) is a rare but severe disease in which various organs and systems are affected, including heart, lungs, kidneys, brain, skin, eyes and organs of the gastrointestinal tract. MIS-C is rather difficult to diagnose, since it has much in common with the infectious process, and Kawasaki disease. However, MIS-C course is more severe and therefore patients need hospitalization in the intensive care unit in half of the cases.

**AIM:** To determine the factors associated with severe course of MIS-C, requiring hospitalization of patients in the intensive care unit.

**MATERIALS AND METHODS:** The retrospective study included 166 patients (99 boys, 67 girls), aged 4 months to 17 years (median 8.2 years), with a diagnosis of "multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children". To conduct a comparative analysis, patients with MIS-C were divided into two groups: group 1 – patients hospitalized in the intensive care unit ( $n = 84$ , 50.6%), and group 2 – patients who did not need hospitalization in the intensive care unit ( $n = 82$ , 49.4%).

**RESULTS:** Patients with a more severe course of MIS-C were significantly older. They had a higher frequency of signs such as rash, swelling, hepatomegaly, splenomegaly, neurological and respiratory symptoms. Hypotension/shock and myocardial involvement were much more common in patients with severe MIS-C. These patients had a more significant increase in CRP, creatinine, troponin and D-dimer levels. Also, in patients hospitalized in the intensive care unit, signs of hemophagocytic syndrome were more often observed.

**CONCLUSIONS:** The main factors determining the severity of MIS-C are damage to the cardiovascular system, the central nervous system, the presence of respiratory and hemodynamic disorders, especially hemophagocytosis.

**Keywords:** multisystem inflammatory syndrome; COVID-19; children; intensive care unit; ICU; hemophagocytosis.

Received: 15.12.2022

Revised: 25.01.2023

Accepted: 27.02.2023

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19, у детей (МВС-Д) — это редкое серьезное заболевание, связанное с COVID-19, при котором поражаются различные системы и органы, включая сердце, легкие, почки, мозг, кожу, глаза и органы желудочно-кишечного тракта.

Первые описания этого состояния начали появляться с апреля 2020 г., спустя месяц после начала пандемии [23, 30, 37]. Частота МВС-Д составляет 1 : 4000 детей, перенесших COVID-19 [20].

В большинстве исследований отмечается, что МВС-Д развивается приблизительно спустя 3–4 нед. после перенесенной инфекции COVID-19 [1, 14, 16, 37, 38], а это совпадает со сроками развития приобретенного иммунитета и предрасполагает к мысли, что МВС-Д — это скорее постинфекционное осложнение, нежели тяжелое проявление острой вирусной инфекции.

Точный патофизиологический механизм развития этого состояния остается неизвестным. Предполагается, что данный синдром возникает вследствие иммунной дисрегуляции с развитием аномального иммунного ответа на вирусный возбудитель с массивной продукцией цитокинов, таких как интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18 [3, 11, 26].

Диагностика и дифференциальная диагностика МВС-Д представляют непростую задачу, поскольку это заболевание по ряду клинических проявлений напоминает инфекционный процесс, а также имеет много общих черт с болезнью Кавасаки (БК). При обоих заболеваниях наблюдаются лихорадка, кожно-слизистые проявления, конъюнктивит, эритема/отек кистей и стоп, шейная лимфаденопатия [16, 30, 37, 38], некоторые пациенты с МВС-Д соответствуют критериям American Heart Association (АХА) для БК [27].

Несмотря на наличие общих клинических проявлений, МВС-Д и БК являются двумя различными состояниями [24]. МВС-Д преимущественно встречается у детей старшего возраста, по сравнению с БК, и часто проявляется желудочно-кишечными симптомами (диарея, боль в животе, рвота) и поражением сердца (миокардит, перикардит), нередко приводящим к систолической дисфункции миокарда и шоку [6, 7, 21, 31]. Среди лабораторных проявлений наиболее часто описывают повышение маркеров воспаления, тромбоцитопению, гипоальбуминемию, значимое повышение уровня Д-димера [6, 14, 16, 18, 28, 30, 37, 38]. Группой исследователей из Италии показано, что у пациентов с МВС-Д

значимо чаще, чем при БК, отмечаются признаки вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (18,4 % против 1,2 %) [12].

МВС-Д является тяжелым заболеванием и часто требует госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). По данным разных исследователей, около половины пациентов с МВС-Д нуждаются в лечении в ОРИТ [4, 6, 16, 21, 24, 29, 31]. Раннее выявление предикторов тяжести МВС-Д позволит быстро идентифицировать пациентов высокого риска и оптимизировать терапию, что, несомненно, улучшит исходы заболевания.

Цель исследования — определить факторы, ассоциированные с тяжелым течением МВС-Д, требующим госпитализации пациентов в ОРИТ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включено 166 пациентов (99 мальчиков, 67 девочек) в возрасте от 4 мес. до 17 лет (медиана 8,2 года), с диагнозом «мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19, у детей», находившихся на стационарном лечении в клинике СПбГПМУ, в Детской городской клинической больнице № 5 им. Н.Ф. Филатова, клинике НИИ детских инфекций (НИИДИ) ФМБА России, Детской клинической больнице, Детской городской больнице № 22 Санкт-Петербурга, Иркутской областной детской больнице, Республиканской больнице № 1 (Республика Саха, Якутия), Калининградской детской областной больнице, Мурманской детской областной клинической больнице, Липецкой областной детской клинической больнице, Областной детской клинической больнице Екатеринбурга. Критерии включения соответствовали критериям Всемирной организации здравоохранения для определения диагноза МВС-Д [2].

Наличие предшествовавшей инфекции COVID-19 у исследованных пациентов было подтверждено хотя бы одним из следующих методов: положительный результат ПЦР с обратной транскрипцией (13 %), наличие антител классов иммуноглобулинов IgM (40,3 %) или IgG (97,4 %) к SARS-CoV-2, контакт с человеком с подтвержденным COVID-19 (65,6 %).

Оценивалась частота клинических признаков и выраженность лабораторных изменений у пациентов с МВС-Д. Для проведения сравнительного анализа пациенты с МВС-Д были разделены на две группы: 1-я группа — пациенты, госпитализированные в ОРИТ ( $n = 84$ , 50,6 %), 2-я группа — пациенты, не нуждавшиеся в госпитализации в ОРИТ ( $n = 82$ , 49,4 %).

**Статистический анализ.** Анализ данных выполнен с применением пакета статистических программ Statistica, версия 10.0 (Stat Soft Inc., США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы и 25-го и 75-го процентилей ( $Me [Q_1; Q_3]$ ). Сравнение качественных показателей осуществлялось с применением критерия  $\chi^2$  Пирсона. Количественные показатели сравнивали при помощи критерия Манна – Уитни. Для количественных переменных рассчитывались отрезные значения при помощи AUC-ROC-анализа (AUC — area under the curve, «площадь под кривой») с определением 95 % доверительного интервала (ДИ), расчетом отношения шансов (ОШ) без учета времени развития интересующих событий с применением таблиц  $2 \times 2$ . В многофакторный регрессионный анализ включались параметры, имевшие клиническое значение и статистическую достоверность. Из параметров многофакторной регрессионной модели учитывали коэффициент детерминации ( $R^2$ ). Статистически значимыми считали различия или связи при  $p < 0,05$ .

Исследование одобрено этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (протокол № 03/09 от 22.03.2021) на предмет соответствия положениям Хельсинкской декларации о правах пациента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Общая характеристика пациентов с МВС-Д

Наиболее частыми клиническими признаками МВС-Д стали: лихорадка (100 %), конъюнктивит (84,8 %), сыпь (78,9 %), желудочно-кишечные симптомы (77,2 %), шейная лимфаденопатия (66,9 %), гиперемия слизистой оболочки полости рта (64 %), в том числе красные потрескавшиеся губы (49,3 %), гепатомегалия (64,4 %), эритема/отек кистей/стоп (62,4 %), шелушение пальцев (35,7 %), боль в горле (56,3 %), признаки общего отечного синдрома (50,5 %), респираторные симптомы (49,4 %), неврологическая симптоматика (47,8 %), гипотония/шок (43,8 %), спленомегалия (40,7 %), артрит/артралгии (14,7 %).

Среди лабораторных показателей у большинства пациентов отмечено значительное повышение маркеров воспаления, таких как скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ), ферритин, а также гипоальбуминемия, гипопротеинемия, повышение аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы и Д-димера.

У многих пациентов выявлены признаки гемофагоцитоза. Так, наиболее часто встречались тромбоцитопения, гипоальбуминемия, гипопротеи-

немия, гиперферритинемия, повышение печеночных ферментов, повышение лактатдегидрогеназы и Д-димера.

Характерными были признаки вовлечения сердца в патологический процесс. Поражение миокарда (31,4 %) представлено разными проявлениями — от изменений на электрокардиограмме в виде транзиторных нарушений ритма и проводимости до манифестной острой сердечной недостаточности, проявлявшейся в виде выраженного снижения фракции выброса и дилатации полостей сердца, носивших обратимый характер. По данным эхокардиографии у некоторых пациентов были выявлены перикардиальный выпот (29,5 %), дилатация/аневризмы коронарных артерий (16,2 %). Половина пациентов (50,6 %) была госпитализирована в отделение интенсивной терапии. В составе терапии пациенты с МВС-Д получали глюкокортикоиды (81,5 %), ацетилсалициловую кислоту (57,1 %), внутривенный иммуноглобулин (44,7 %), а 4,9 % пациентов нуждались в биологической терапии тоцилизумабом. Средняя продолжительность пребывания пациентов в больнице составила 18 дней, медиана длительности пребывания в ОРИТ — 4 дня.

### Предикторы тяжелого течения МВС-Д

Тяжесть течения определялась как потребность госпитализации в ОРИТ. У пациентов, госпитализированных в ОРИТ, средний возраст был значительно больше (медиана — 9,2 года vs. 6,8 года,  $p = 0,006$ ). В этой же группе чаще отмечались такие признаки, как отеки (62,5 % vs. 41,3 %,  $p = 0,027$ ), гепатомегалия (78,1 % vs. 49,3 %,  $p = 0,0003$ ), спленомегалия (59,7 % vs. 21,3 %,  $p = 0,000002$ ), неврологическая (57,5 % vs. 38,3 %,  $p = 0,015$ ) и респираторная симптоматика (58 % vs. 40,7 %,  $p = 0,028$ ), по сравнению с пациентами, не нуждавшимися в госпитализации в ОРИТ, соответственно. Самые значимые отличия были выявлены в частоте гипотонии и шока, которые наблюдались у пациентов, госпитализированных в ОРИТ, в 75 % случаев, а у тех, кто не нуждался в лечении в ОРИТ, — лишь в 11 %. В этой группе выявлена только гипотония без шока,  $p = 0,000001$ . Признаки поражения миокарда чаще встречались у пациентов, госпитализированных в ОРИТ, — 43,9 % vs. 16,7 %, кому не требовалась госпитализация в ОРИТ ( $p = 0,0002$ ).

Среди лабораторных изменений выявлены различия в уровне гемоглобина (99 г/л vs. 110 г/л,  $p = 0,00001$ ), числа лейкоцитов (18,6 vs.  $15,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ,  $p = 0,026$ ) и тромбоцитов (149 vs.  $224 \cdot 10^9/\text{л}$ ,  $p = 0,0006$ ), по сравнению с пациентами, не нуждавшимися в госпитализации в ОРИТ. У пациентов, лечившихся в ОРИТ, выявлено более значимое

повышение уровня СРБ (178 мг/л vs. 101 мг/л,  $p = 0,0002$ ) и креатинина (60 ммоль/л vs. 52 ммоль/л,  $p = 0,027$ ), тропонина (20,0 пг/мл vs. 2,7 пг/мл,  $p = 0,018$ ), Д-димера (2224,5 нг/мл vs. 1064 нг/мл,  $p = 0,0002$ ) и более выраженное снижение уровня общего белка (52,1 г/л vs. 58,6 г/л,  $p = 0,0001$ ), альбумина (28,0 г/л vs. 30,2 г/л,  $p = 0,009$ ) и фибриногена (3,9 г/л vs. 5,2 г/л,  $p = 0,012$ ).

У пациентов, госпитализированных в ОРИТ, чаще наблюдались признаки, характерные для синдрома активации макрофагов: 48,8 % vs. 21,1 % ( $p = 0,0003$ ) пациентов соответствовали критериям A. Ravelli, 2005 [32] и имели более высокий гемофагоцитарный индекс: Hscore [15] — 106 vs. 75 ( $p = 0,000007$ ), по сравнению с пациентами, не нуждавшимися в госпитализации в ОРИТ.

Дети, госпитализированные в ОРИТ, чаще получали терапию внутривенным иммуноглобулином (53,7 % vs. 35,1 %,  $p = 0,018$ ), а 7 из 44 пациентов (15,9 %) нуждались в повторном введении пре-

парата, чаще использовалась высокодозная глюкокортикоидная терапия (91,7 % vs. 70,5 %,  $p = 0,0005$ ). Препараты ацетилсалициловой кислоты использовались в обеих группах после нормализации коагулограммы в периоде реконвалесценции, тогда как у нетяжелых пациентов, при незначительном повышении Д-димера, данные препараты могли использоваться с профилактической целью вместо препаратов низкомолекулярного гепарина. Средняя продолжительность госпитализации у пациентов, проходивших лечение в ОРИТ, составила 20 дней, а у тех, кто не нуждался в госпитализации в отделение интенсивной терапии, — 16 дней ( $p = 0,043$ ). Характеристики пациентов обеих групп представлены в табл. 1.

Для расчета предикторов тяжелого течения МВС-Д проведен анализ сенситивности, специфиности и расчета отношения шансов дифференцирующих показателей (табл. 2).

Сравнение характеристик пациентов с диагнозом «мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19, у детей», госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), и пациентов, не нуждавшихся в госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии  
Comparison of characteristics of patients with the diagnosis of “multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children” hospitalized in the intensive care unit (ICU) and patients who did not need hospitalization in the intensive care unit

Параметры / Parameters	ОРИТ / ICU (n = 84)	Без ОРИТ / No ICU (n = 82)	p
Демографические показатели / Demographics			
Возраст, мес. / Age, months $Me [Q_1; Q_3]$	110 [66; 153]	84 [48; 129]	0,006
Пол, мужской, n (%) / Gender, male, n (%)	51 (60,7)	48 (58,5)	0,775
Идентификация предшествовавшей инфекции COVID-19 / Identification of prior COVID-19 infection			
ПЦР, n (%) / PCR, n (%)	12/82 (14,6)	9/80 (11,3)	0,521
IgM, n (%)	28/57 (49,1)	24/72 (33,3)	0,069
IgG, n (%)	73/75 (97,3)	75/77 (97,4)	0,979
Семейный контакт, n (%) / Family contact, n (%)	23/31 (74,2)	32/53 (60,4)	0,199
Клинические признаки / Clinical signs			
Поражение ЖКТ, n (%) / Gastrointestinal disorders, n (%)	68/83 (81,9)	57/79 (72,2)	0,138
Неврологическая симптоматика, n (%) / Neurological symptoms, n (%)	46/80 (57,5)	31/81 (38,3)	0,015
Сыпь, n (%) / Rash, n (%)	56/78 (71,8)	67/78 (85,9)	0,031
Респираторные симптомы, n (%) / Respiratory symptoms, n (%)	47/81 (58)	33/81 (40,7)	0,028
Отечный синдром, n (%) / Edematous syndrome, n (%)	30/48 (62,5)	26/63 (41,3)	0,027
Гепатомегалия, n (%) / Hepatomegaly, n (%)	57/73 (78,1)	37/75 (49,3)	0,0003
Сplenомегалия, n (%) / Splenomegaly, n (%)	43/72 (59,7)	16/75 (21,3)	0,000002
Гипотония/шок, n (%) / Hypotension/Shock, n (%)	63 (75)	9 (11)	0,0000001
Длительность лихорадки, дни / Duration of fever, days	8 (6; 11)	10 (7; 13)	0,064

Окончание табл. 1 / Table 1 continued

Параметры / Parameters	ОРИТ / ICU (n = 84)	Без ОРИТ / No ICU (n = 82)	p
Лабораторные показатели / Laboratory indicators			
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л / Red blood cells, 10 <sup>12</sup> /l Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	3,6 [3,3; 3,9]	4,0 [3,7; 4,5]	0,000000
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	99 [91; 112]	110 [100; 119]	0,00001
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л / White blood cells, 10 <sup>9</sup> /l Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	18,6 [13,5; 23,1]	15,0 [11,4; 20,2]	0,026
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л / Platelets, 10 <sup>9</sup> /l Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	149 [82,5; 436,5]	224 [139; 537]	0,0006
Тромбоцитопения, n (%) / Thrombocytopenia, n (%)	46 (54,8)	33/81 (40,7)	0,071
СОЭ, мм/ч / ESR, mm/h Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	41 [32; 50]	40 [25; 53]	0,541
СРБ, мг/л / CRP, mg/l Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	178 [111; 265]	101 [27; 189]	0,0002
Ферритин, мкг/л / Ferritin, µg/l Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	330 [92; 680]	226 [126; 385]	0,303
Повышение ферритина, n (%) / Ferritin increase, n (%)	39/45 (86,7)	30/45 (66,7)	0,025
Общий белок, г/л / Total protein, g/l Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	52 [45; 60]	59 [53; 67]	0,0001
Альбумин, г/л / Albumin, g/l Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	28 [25; 32]	30 [27; 35]	0,009
Креатинин, ммоль/л / Creatinine, mmol/l Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	60 [47; 77]	52 [40; 64]	0,027
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/l Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	3,9 [1,9; 5,9]	5,2 [3,1; 7,4]	0,012
Д-димер, нг/мл / D-dimer, ng/ml Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	2225 [1030; 3965]	1064 [586; 2200]	0,0002
Тропонин, пг/мл / Troponin, pg/ml Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	20 [5; 122]	2,7 [0,3; 9,8]	0,018
Hscore, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	106 [90; 145]	75 [60; 112]	0,000007
HLH-2004, n (%)	7/81 (8,6)	2/76 (2,6)	0,105
MAS2005, n (%)	40/82 (48,8)	16/76 (21,1)	0,0003
MAS2016, n (%)	12/81 (14,8)	6/76 (7,9)	0,174
Эхокардиографические изменения / Echocardiographic changes			
Дилатация/аневризмы коронарных артерий, n (%) / Coronary artery dilatation / aneurysms, n (%)	9/79 (11,4)	16/79 (20,3)	0,127
Миокардит, n (%) / Myocarditis, n (%)	36/82 (43,9)	13/78 (16,7)	0,0002
Перикардит, n (%) / Pericarditis, n (%)	27/81 (33,3)	19/79 (24,1)	0,194
Лечение и исходы / Treatment and outcomes			
ВВИГ, n (%) / IVIG, n (%)	44/82 (53,7)	27/77 (35,1)	0,018
Повторное введение ВВИГ, n (%) / IVIG 2 <sup>nd</sup> dose, n (%)	7/44 (15,9)	0 (0)	0,028
Ацетилсалicyловая кислота, n (%) / Acetylsalicylic acid, n (%)	34/73 (46,6)	50/74 (67,6)	0,010
Глюкокортикоиды, n (%) / Steroids, n (%)	77 (91,7)	55/78 (70,5)	0,0005
ГИБП, n (%) / Biologics, n (%)	4/69 (5,8)	2/54 (3,7)	0,593

Примечание. ПЦР — полимеразная цепная реакция; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; HLH — hemophagocytic lymphohistiocytosis (гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз); MAS — macrophage activation syndrome (синдром активации макрофагов); ВВИГ — внутривенное введение иммуноглобулина; ГИБП — генно-инженерные биологические препараты. Note. PCR — polymerase chain reaction; ESR — erythrocyte sedimentation rate; CRP — C-reactive protein; HLH — hemophagocytic lymphohistiocytosis; MAS — macrophage activation syndrome; IVIG — intravenous immune globulin.

Таблица 2 / Table 2

Предикторы тяжелого течения мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19, у детей, требующих госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии  
Predictors associated with a severe course of MIS-C requiring the ICU admission

Параметр / Parameter	Se	Sp	AUC	ОШ (95 % ДИ) / OR (95 % CI)	p
Возраст >97,0 мес. / Age > 97.0 months	59,5	59,3	0,623 (0,544; 0,697)	2,1 (1,2; 4,0)	0,016
Сыпь / Rash	71,8	14,1	—	0,41 (0,2; 0,94)	0,031
Респираторные симптомы / Respiratory symptoms	58,0	59,3	—	2,0 (1,1; 3,8)	0,028
Отеки / Edema	62,5	58,7	—	2,4 (1,1; 5,1)	0,027
Гепатомегалия / Hepatomegaly	78,1	50,7	—	3,7 (1,8; 7,5)	0,0003
Сplenомегалия / Splenomegaly	59,7	78,7	—	5,5 (2,7; 11,3)	0,000002
Шок/гипотензия / Shock/hypotension	75,0	89,0	—	24,3 (10,4; 57,0)	0,000000
Миокардит / Myocarditis	43,9	83,3	—	3,9 (1,9; 8,2)	0,0002
Гемоглобин ≤99, г/л / Hemoglobin ≤99, g/l	58,0	78,2	0,701 (0,624; 0,771)	4,6 (2,3; 9,2)	0,000007
Лейкоциты >16,4, 10 <sup>9</sup> /л / Leukocytes >16,4, 10 <sup>9</sup> /l	61,9	66,2	0,622 (0,543; 0,696)	3,9 (2,0; 7,5)	0,00004
Тромбоциты ≤114, 10 <sup>9</sup> /л / Platelets ≤114, 10 <sup>9</sup> /l	44,0	87,5	0,658 (0,580; 0,731)	5,5 (2,5; 12,2)	0,000008
СРБ >120, мг/л / CRP >120, mg/l	73,2	54,2	0,647 (0,587; 0,741)	3,3 (1,7; 6,5)	0,0004
Ферритин >314,0, мкг/л / Ferritin >314,0, µg/l	52,9	71,2	0,551 (0,458; 0,641)	2,7 (1,3; 5,8)	0,01
Альбумин ≤27,2, г/л / Albumin ≤27,2, g/l	48,1	75,0	0,615 (0,529; 0,695)	2,7 (1,3; 5,5)	0,006
Фибриноген ≤2,4 г/л / Fibrinogen ≤2.4 g/l	34,6	81,2	0,620 (0,536; 0,699)	4,2 (1,8; 10,0)	0,0007
Д-димер >2568, нг/мл / D-dimer >2568, ng/ml	45,6	84,2	0,694 (0,606; 0,774)	4,5 (1,9; 10,5)	0,0004
Тропонин >10, пг/мл / Troponin >10, pg/ml	52,2	84,6	0,699 (0,551; 0,822)	6,0 (1,6; 23,0)	0,006
Hscore >91	68,3	69,7	0,707 (0,630; 0,777)	5,0 (2,5; 9,8)	0,000002
MAS2005	48,8	78,9	—	3,6 (1,8; 7,2)	0,0003

Примечание. Se — чувствительность; Sp — специфичность; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; СРБ — С-реактивный белок; MAS — macrophage activation syndrome (синдром активации макрофагов).  
Note. Se — sensitivity; Sp — specificity; OR — odds ratio; CI — confidence interval; CRB — C-reactive protein; MAS — macrophage activation syndrome.

Таблица 3 / Table 3

Параметры, связанные с интенсивным гемофагоцитозом (HScore >91), при мультисистемном воспалительном синдроме, ассоциированном с COVID-19, у детей  
Parameters associated with intensive hemophagocytosis (HScore >91) in MIS-C

Признак / Parameter	Se	Sp	ОШ (95 % ДИ) / OR (95 % CI)	p
Яркие слизистые оболочки полости рта / Bright oral mucosa	72,7	47,1	2,4 (1,1; 5,3)	0,035
Сухие потрескавшиеся губы / Dry cracked lips	63,0	65,7	3,3 (1,6; 6,5)	0,0007
Шейная лимфаденопатия / Cervical lymphadenopathy	80,6	45,9	3,5 (1,7; 2,4)	0,0007
Отеки/эрите́ма кистей/стоп / Hands/feet swelling/erythema	70,3	47,8	2,2 (1,1; 4,3)	0,028
Отечный синдром / Edematous syndrome	66,7	65,3	3,8 (1,7; 8,5)	0,001
Гепатомегалия / Hepatomegaly	84,2	56,9	7,1 (3,2; 15,5)	0,000000
Сplenомегалия / Splenomegaly	—	—	3,7 (1,8; 7,6)	0,0003
Тромбоцитопения / Thrombocytopenia	63,3	63,3	3,0 (1,6; 5,7)	0,0008
Повышение АСТ / AST elevation	78,6	40,3	2,5 (1,2; 5,2)	0,015
Миокардит / Myocarditis	45,5	84,4	4,5 (2,1; 9,7)	0,00005
Перикардиальный выпот / Pericardial effusion	45,5	85,7	5,0 (2,3; 10,9)	0,00002
Гипотония/шок / Hypotension/shock	63,3	74,7	5,7 (2,9; 11,2)	0,000002
Любое поражение сердца / Any heart involvement	70,9	67,0	4,7 (2,4; 9,2)	0,000002
Госпитализация в ОРИТ / ICU admission	70,9	67,0	4,7 (2,4; 9,2)	0,000002
Терапия ВВИГ / IVIG therapy	66,2	76,0	6,2 (3,1; 12,6)	0,000000
Терапия ГИБП / Biological therapy	9,1	98,4	6,3 (0,7; 55,7)	0,061

Примечание. Se — чувствительность; Sp — специфичность; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ВВИГ — внутривенное введение иммуноглобулина; ГИБП — генно-инженерные биологические препараты; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии. Note. Se — sensitivity; Sp — specificity; OR — odds ratio; CI — confidence interval; AST — aspartate aminotransferase; IVIG — intravenous immune globulin; ICU — intensive care unit.

## Роль гемофагоцитоза как предиктора тяжести МВС-Д

Поскольку Hscore >91 ранее идентифицирован как предиктор тяжелого течения МВС-Д, был проведен анализ симптомов МВС-Д, ассоциированных с этим показателем (табл. 3).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании установлены предикторы тяжелого течения МВС-Д, такие как поражение сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, наличие респираторных и гемодинамических нарушений, выраженный гемофагоцитоз. Вовлечение сердечно-сосудистой системы имело место у 50 % пациентов.

Похожие данные представлены и другими исследователями, которые описывают поражение сердца с частотой от 33 до 67 % [5, 10, 22, 25]. Основными сердечно-сосудистыми клиническими проявлениями при МВС-Д были шок, нарушения ритма сердца, поражение миокарда и перикарда и дилатация коронарных артерий [36]. Гипотония

и шок в нашем исследовании имели место у 43,8 % пациентов (75 % пациентов с тяжелым течением и 11 % — с МВС-Д в более легкой форме), что соответствует данным литературы, в которых гипотония и шок описаны у 32–76 % пациентов [6, 16–18, 21, 28, 31].

В нашем исследовании у детей с тяжелым течением МВС-Д отмечалась значимо более высокая частота поражения миокарда (43,9 %), чем у пациентов с более легкой формой заболевания (16,7 %).

Ранее показано, что при тяжелом течении МВС-Д признаки поражения сердца встречаются значимо чаще (поражение миокарда — до 50–60 %, коронарных артерий — до 50 %) [13, 28, 38].

Гемофагоцитарный синдром является патогенетической основой тяжелых вариантов МВС-Д. В нашем исследовании признаки гемофагоцитарного синдрома были зафиксированы у 35,4 % пациентов и чаще встречались у пациентов с тяжелым течением заболевания (48,8 %). Схожая картина описана и в других работах [9, 34]. В американ-

ском исследовании частота гемофагоцитоза у пациентов с тяжелым течением МВС-Д составила 83,3 % [34].

С утверждением, что поражение сердца и гемофагоцитарный синдром — это одни из основных факторов, определяющих тяжелое течение МВС-Д, согласны и другие исследователи [6, 8]. Среди факторов, ассоциированных с тяжелым течением МВС-Д, требующим госпитализации в ОРИТ, отмечают возраст пациентов старше 5 лет и определенные лабораторные маркеры, такие как повышение тропонина, BNP, proBNP, ферритина, СРБ и Д-димера, которые могут быть также связаны с такими жизнеугрожающими проявлениями, как шок и миокардиальная дисфункция [6].

В целом ряде исследований гемофагоцитоз описан у 18–76 % пациентов с МВС-Д. Такой разброс частоты гемофагоцитарного синдрома во многом связан с разными способами оценки гемофагоцитоза и отсутствием валидированных тестов для его оценки у пациентов с МВС-Д [9, 12, 33].

У пациентов с МВС-Д описаны редкие гетерозиготные миссенс-мутации либо в генах первично гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (*LYST*, *STXBP2*, *PRF1*, *UNC13D*, *AP3B1*), либо в гене *DOCK8*, ассоциированном со вторичным HLH [35]. Очевидно, что феномен гемофагоцитоза/синдрома активации макрофагов является достаточно частым и очень серьезным проявлением МВС-Д, что подтверждается рядом исследований [9, 12, 34].

На данный момент нет специфических критериев для оценки гемофагоцитоза в структуре МВС-Д. Многие авторы используют ранее разработанные критерии для других заболеваний, однако насколько это является корректным не вполне известно [19, 32, 33]. Требуется разработка индивидуального набора критериев для оценки гемофагоцитоза у пациентов с МВС-Д и их валидация [9, 34].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19, у детей — тяжелое жизнеугрожающее заболевание, требующее госпитализации в ОРИТ более чем в половине случаев. Интенсивность гемофагоцитоза и связанные с ним признаки поражения сердечно-сосудистой системы являются основными предикторами тяжести МВС-Д. Требуется разработка диагностических критериев гемофагоцитоза у пациентов с МВС-Д для своевременной маршрутизации пациентов и назначения им эффективной терапии. В настоящее время видится перспективным динамическое мониторирование гемофагоцитоза при помощи гемофагоцитарного индекса — Hscore.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации. Версия 11. Москва: Министерство здравоохранения РФ, 2021.
2. www.who.int [Электронный ресурс]. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. Доступ по: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
3. Иванов Д.О., Чернова Т.М., Павлова Е.Б., и др. Коронавирусная инфекция // Педиатр. 2020. Т. 11, № 3. С. 109–117. DOI: 10.17816/PED113109-117
4. Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю., Глазырина А.А., и др. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией COVID-19: результаты многоцентрового исследования // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021. Т. 100, № 6. С. 23–31.
5. Реева С.В., Белоусова Т.И., Парфенова Н.Н., и др. Клинический случай дебюта системной красной волчанки после перенесенной инфекции COVID-19 // Университетский терапевтический вестник. 2022. Т. 4, № 5. С. 30–31.
6. Abrams J.Y., Oster M.E., Godfred-Cato S.E., et al. Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: a retrospective surveillance study // The Lancet. Child and

- adolescent health. 2021. Vol. 5, No. 5. P. 323–331. DOI: 10.1016/S2352-4642(21)00050-X
7. Ahmed M., Advani S., Moreira A., et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review // *EClinicalMedicine*. 2020. Vol. 26. ID 100527. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100527
  8. Brisca G., Consolaro A., Caorsi R., et al. Timely Recognition and Early Multi-Step Antinflammatory Therapy May Prevent ICU Admission of Patients with MIS-C: Proposal for a Severity Score // *Front Pediatr*. 2021. Vol. 9. ID783745. DOI: 10.3389/fped.2021.783745
  9. Buda P., Strauss E., Janusziewicz-Lewandowska D., et al. Clinical characteristics of children with MIS-C fulfilling classification criteria for macrophage activation syndrome // *Front Pediatr*. 2022. Vol. 10. ID981711. DOI: 10.3389/fped.2022.981711
  10. De Lama Caro-Patón G., de Azagra-Garde A.M., García-Salido A., et al. Shock and myocardial injury in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: what we know. Case series and review of the literature // *J Intensive Care Med*. 2021. Vol. 36, No. 4. P. 392–403. DOI: 10.1177/088506620969350
  11. Carter M.J., Fish M., Jennings A., et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection // *Nat Med*. 2020. Vol. 26, No. 11. P. 1701–1707. DOI: 10.1038/s41591-020-1054-6
  12. Cattalini M., Della Paolera S., Zunica F., et al. Defining Kawasaki disease and pediatric inflammatory multisystem syndrome-temporally associated to SARS-CoV-2 infection during SARS-CoV-2 epidemic in Italy: results from a national, multicenter survey // *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021. Vol. 19. ID 29. DOI: 10.1186/s12969-021-00511-7
  13. Davies P., Evans C., Kanthimathinathan H.K., et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study // *The Lancet. Child and adolescent health*. 2020. Vol. 4, No. 9. P. 669–677. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30215-7
  14. Dufort E.M., Koumans E.H., Chow E.J., et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 383, No. 4. P. 347–358. DOI: 10.1056/NEJMoa2021756
  15. Fardet L., Galicier L., Lambotte O., et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome // *Arthritis Rheumatol*. 2014. Vol. 66, No. 9. P. 2613–2620. DOI: 10.1002/art.38690
  16. Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 383, No. 4. P. 334–346. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680
  17. Feldstein L.R., Tenforde M.W., Friedman K.G., et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared with Severe Acute COVID-19 // *JAMA*. 2021. Vol. 325, No. 11. P. 1074–1087. DOI: 10.1001/jama.2021.2091
  18. Godfred-Cato S., Bruant B., Leung J., et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children – United States, March–July 2020 // *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020. Vol. 69, No. 32. P. 1074–1080. DOI: 10.15585/mmwr.mm6932e2
  19. Henter J.-I., Horne A.C., Aricó M., et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Pediatric blood and cancer*. 2007. Vol. 48, No. 2. P. 124–131. DOI: 10.1002/pbc.21039
  20. Holm M., Hartling U.B., Schmidt L.S., et al. Multisystem inflammatory syndrome in children occurred in one of four thousand children with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 // *Acta paediatrica*. 2021. Vol. 110, No. 9. P. 2581–2583. DOI: 10.1111/apa.15985
  21. Hoste L., Van Paemel R., Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review // *Eur J Pediatr*. 2021. Vol. 180, No. 7. P. 2019–2034. DOI: 10.1007/s00431-021-03993-5
  22. Jonat B., Gorelik M., Boneparth A., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Coronavirus Disease 2019 in a Children's Hospital in New York City: Patient Characteristics and an Institutional Protocol for Evaluation, Management, and Follow-Up // *Pediatr Crit Care Med*. 2021. Vol. 22, No. 3. P.e178–e191. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002598
  23. Jones V.G., Mills M., Suarez D., et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case // *Hosp Pediatr*. 2020. Vol. 10, No. 6. P. 537–540. DOI: 10.1542/hpeds.2020-0123
  24. Kostik M.M., Bregel L.V., Avrusin I.S., et al. Distinguishing Between Multisystem Inflammatory Syndrome, Associated With COVID-19 in Children and the Kawasaki Disease: Development of Preliminary Criteria Based on the Data of the Retrospective Multicenter Cohort Study // *Front Pediatr*. 2021. Vol. 9. ID 787353. DOI: 10.3389/fped.2021.787353
  25. Kostik M.M., Bregel L.V., Avrusin I.S., et al. Heart Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome, Associated With COVID-19 in Children: The Retrospective Multicenter Cohort Data // *Front Pediatr*. 2022. Vol. 10. ID829420. DOI: 10.3389/fped.2022.829420
  26. Lee P.Y., Day-Lewis M., Henderson L.A., et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syn-

- drome in children // *J Clin Investig.* 2020. Vol. 130, No. 11. P. 5942–5950. DOI: 10.1172/JCI141113
27. McCrindle B.W., Rowley A.H., Newburger J.W., et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association // *Circulation.* 2017. Vol. 135, No. 17. P. e927–e999. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000484
28. Miller A.D., Zambrano L.D., Yousaf A.R., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children—United States, February 2020–July 2021 // *Clin Infect Dis.* 2022. Vol. 75, No. 1. P. e1165–e1175. DOI: 10.1093/cid/ciac253
29. Otar Yener G., Paç Kisaarslan A., Ulu K., et al. Differences and similarities of multisystem inflammatory syndrome in children, Kawasaki disease and macrophage activating syndrome due to systemic juvenile idiopathic arthritis: a comparative study // *Rheumatol Int.* 2022. Vol. 42, No. 5. P. 879–889. DOI: 10.1007/s00296-021-04980-7
30. Pouletty M., Borocco C., Ouldali N., et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort // *Ann Rheum Dis.* 2020. Vol. 79, No. 8. P. 999–1006. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217960
31. Radia T., Williams N., Agrawal P., et al. Multi-system inflammatory syndrome in children and adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation // *Paediatr Respir Rev.* 2021. Vol. 38. P. 51–57. DOI: 10.1016/j.prrv.2020.08.001
32. Ravelli A., Magni-Manzoni S., Pistorio A., et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis // *J Pediatr.* 2005. Vol. 146, No. 5. P. 598–604. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.12.016
33. Ravelli A., Minoia F., Davì S., et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis // *Arthritis Rheumatol.* 2016. Vol. 68, No. 3. P. 566–576. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208982
34. Reiff D.D., Cron R.Q. Performance of Cytokine Storm Syndrome Scoring Systems in Pediatric COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children // *ACR Open Rheumatol.* 2021. Vol. 3, No. 12. P. 820–826. DOI: 10.1002/acr2.11331
35. Vagrecha A., Zhang M., Acharya S., et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Gene Variants in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children // *Biology (Basel).* 2022. Vol. 11, No. 3. ID 417. DOI: 10.3390/biology11030417
36. Valverde I., Singh Y., Sanchez-de-Toledo J., et al. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children with Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19
- Infection in Europe // *Circulation.* 2021. Vol. 143, No. 1. P. 21–32. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050065
37. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A., 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, No. 10239. P. 1771–1778. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X
38. Whittaker E., Bamford A., Kenny J., et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2 // *JAMA.* 2020. Vol. 324, No. 3. P. 259–269. DOI: 10.1001/jama.2020.10369

## REFERENCES

1. Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, et al. *Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19): Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 11.* Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniya RF, 2021. (In Russ.)
2. www.who.int [Internet]. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. Available at: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
3. Ivanov DO, Chernova TM, Pavlova EB, et al. Coronaviral infection. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2020;11(3): 109–117. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED113109-117
4. Novikova YuYu, Ovsyannikov DYu, Glazyrina AA, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19: results of a multicenter study. *Pediatrics n. a. G.N. Speransky.* 2021;100(6):23–31. (In Russ.)
5. Reeva SV, Belousova TI, Parfenova NN, et al. Klinicheskii sluchai debyuta sistemnoi krasnoi vol-chanki posle perenesennoi infektsii COVID-19. *University therapeutic journal.* 2022;4(S):30–31. (In Russ.)
6. Abrams JY, Oster ME, Godfred-Cato SE, et al. Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: a retrospective surveillance study. *The Lancet. Child and adolescent health.* 2021;5(5):323–331. DOI: 10.1016/S2352-4642(21)00050-X
7. Ahmed M, Advani S, Moreira A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine.* 2020;26:100527. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100527
8. Brisca G, Consolaro A, Caorsi R, et al. Timely Recognition and Early Multi-Step Antinflammatory Therapy May Prevent ICU Admission of Patients with MIS-C: Proposal for a Severity Score. *Front Pediatr.* 2021;9:783745. DOI: 10.3389/fped.2021.783745
9. Buda P, Strauss E, Janusziewicz-Lewandowska D, et al. Clinical characteristics of children with MIS-C

- fulfilling classification criteria for macrophage activation syndrome. *Front Pediatr.* 2022;10:981711. DOI: 10.3389/fped.2022.981711
10. De Lama Caro-Patón G, de Azagra-Garde AM, García-Salido A, et al. Shock and Myocardial Injury in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with SARS-CoV-2 Infection: what We Know. Case Series and Review of the Literature. *J Intensive Care Med.* 2021;36(4):392–403. DOI: 10.1177/0885066620969350
  11. Carter MJ, Fish M, Jennings A, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2020;26(11):1701–1707. DOI: 10.1038/s41591-020-1054-6
  12. Cattalini M, Della Paolera S, Zunica F, et al. Defining Kawasaki disease and pediatric inflammatory multisystem syndrome-temporally associated to SARS-CoV-2 infection during SARS-CoV-2 epidemic in Italy: results from a national, multicenter survey. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021;19:29. DOI: 10.1186/s12969-021-00511-7
  13. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *The Lancet. Child and adolescent health.* 2020;4(9):669–677. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30215-7
  14. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med.* 2020;383(4):347–358. DOI: 10.1056/NEJMoa2021756
  15. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(9):2613–2620. DOI: 10.1002/art.38690
  16. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2020;383(4):334–346. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680
  17. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared with Severe Acute COVID-19. *JAMA.* 2021;325(11):1074–1087. DOI: 10.1001/jama.2021.2091
  18. Godfred-Cato S, Bruant B, Leung J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children – United States, March–July 2020. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(32):1074–1080. DOI: 10.15585/mmwr.mm6932e2
  19. Henter J-I, Horne AC, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophago-  
cytic lymphohistiocytosis. *Pediatric blood and cancer.* 2007;48(2):124–131. DOI: 10.1002/pbc.21039
  20. Holm M, Hartling UB, Schmidt LS, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children occurred in one of four thousand children with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Acta paediatrica.* 2021;110(9):2581–2583. DOI: 10.1111/apa.15985
  21. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2021;180(7):2019–2034. DOI: 10.1007/s00431-021-03993-5
  22. Jonat B, Gorelik M, Boneparth A, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Coronavirus Disease 2019 in a Children's Hospital in New York City: Patient Characteristics and an Institutional Protocol for Evaluation, Management, and Follow-Up. *Pediatr Crit Care Med.* 2021;22(3):e178–e191. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002598
  23. Jones VG, Mills M, Suarez D, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr.* 2020;10(6):537–540. DOI: 10.1542/hpeds.2020-0123
  24. Kostik MM, Bregel LV, Avrusin IS, et al. Distinguishing Between Multisystem Inflammatory Syndrome, Associated with COVID-19 in Children and the Kawasaki Disease: Development of Preliminary Criteria Based on the Data of the Retrospective Multicenter Cohort Study. *Front Pediatr.* 2021;9:787353. DOI: 10.3389/fped.2021.787353
  25. Kostik MM, Bregel LV, Avrusin IS, et al. Heart Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome, Associated with COVID-19 in Children: The Retrospective Multicenter Cohort Data. *Front Pediatr.* 2022;10:829420. DOI: 10.3389/fped.2022.829420
  26. Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Investig.* 2020;130(11):5942–5950. DOI: 10.1172/JCI141113
  27. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(17):e927–e999. DOI: 10.1161/CIR.000000000000484
  28. Miller AD, Zambrano LD, Yousaf AR, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children–United States, February 2020–July 2021. *Clin Infect Dis.* 2022;75(1):e1165–e1175. DOI: 10.1093/cid/ciac253
  29. Otar Yener G, Paç Kisaarslan A, Ulu K, et al. Differences and similarities of multisystem inflammatory syndrome in children, Kawasaki disease and macrophage activating syndrome due to sys-

- temic juvenile idiopathic arthritis: a comparative study. *Rheumatol Int.* 2022;42(5):879–889. DOI: 10.1007/s00296-021-04980-7
30. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(8):999–1006. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217960
31. Radia T, Williams N, Agrawal P, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children and adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev.* 2021;38:51–57. DOI: 10.1016/j.prrv.2020.08.001
32. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr.* 2005;146(5):598–604. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.12.016
33. Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(3):566–576. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208982
34. Reiff DD, Cron RQ. Performance of Cytokine Storm Syndrome Scoring Systems in Pediatric COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *ACR Open Rheumatol.* 2021;3(12):820–826. DOI: 10.1002/acr2.11331
35. Vagrecha A, Zhang M, Acharya S, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Gene Variants in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Biology (Basel).* 2022;11(3):417. DOI: 10.3390/biology11030417
36. Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, et al. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children with Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 Infection in Europe. *Circulation.* 2021;143(1):21–32. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050065
37. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, 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;395(10239):1771–1778. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X
38. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020;324(3):259–269. DOI: 10.1001/jama.2020.10369

#### ◆ Информация об авторах

**Илья Сергеевич Аврусин** – ст. лаборант медицинский, ассистент кафедры госпитальной педиатрии, ассистент кафедры общей медицинской практики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: avrusin95@gmail.com

**Наталья Николаевна Абрамова** – врач отделения анестезиологии и реанимации. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: abrnatalia@yandex.ru

**Константин Евгеньевич Белозеров** – аспирант кафедры госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: biancolago@bk.ru

**Олеся Станиславовна Ефремова** – врач-кардиолог, ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница», Иркутск, Россия; ассистент кафедры педиатрии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск, Россия. E-mail: shaguno@mail.ru

#### ◆ Information about the authors

**Ilia S. Avrusin** – senior research assistant, assistant professor of the Department of Hospital Pediatrics, assistant professor of the Department of General Medical Practice. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: avrusin95@gmail.com

**Natalia N. Abramova** – doctor of the Intensive Care Unit. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: abrnatalia@yandex.ru

**Konstantin E. Belozerov** – postgraduate student, Department of Hospital Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: biancolago@bk.ru

**Olesya S. Efremova** – cardiologist, Irkutsk Regional Children's Clinical Hospital, Irkutsk, Russia; assistant of the Department of Pediatrics, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Irkutsk, Russia. E-mail: shaguno@mail.ru

## ◆ Информация об авторах

**Людмила Владимировна Брегель** – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск, Россия; заведующая отделением кардиологии, ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница», Иркутск, Россия; главный детский кардиолог Иркутской области. E-mail: loudmilabregel@yandex.ru

**Глеб Валентинович Кондратьев** – врач-онколог детский, ассистент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: spbgvk@mail.ru

**Елена Александровна Дондурей** – канд. мед. наук, заведующая инфекционным боксированным отделением. СПБГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова», Санкт-Петербург, Россия; ст. преподаватель, ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; главный внештатный детский инфекционист Санкт-Петербурга. E-mail: dondureyelena@yandex.ru

**Алла Ароновна Вильниц** – д-р мед. наук, заведующая научно-исследовательским отделом интенсивной терапии неотложных состояний. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия; профессор, кафедра инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vilnitz@mail.ru

**Юлия Евгеньевна Константинова** – мл. научн. сотр., Научно-исследовательский отдел интенсивной терапии неотложных состояний. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: yulia.konstantinova23@mail.ru

**Татьяна Егоровна Бурцева** – д-р мед. наук, профессор кафедры педиатрии и детской хирургии, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; заведующая лабораторией, ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск, Россия. E-mail: bourtsevat@yandex.ru

**Екатерина Игоревна Винникова** – студентка 6-го курса педиатрического факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: katya.vinni99@gmail.com

**Евгения Алексеевна Исупова** – канд. мед. наук, врач ревматолог клиники. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: miaposta@list.ru

**Татьяна Леонидовна Корнишина** – ассистент кафедры госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: tk.06@mail.ru

## ◆ Information about the authors

**Lyudmila V. Bregel** – chief pediatric cardiologist of the Irkutsk Region, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Department of Pediatrics of the Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Irkutsk, Russia; head, Department of Cardiology, Irkutsk Regional Children's Clinical Hospital, Irkutsk, Russia. E-mail: loudmilabregel@yandex.ru

**Gleb V. Kondratiev** – pediatric oncologist, assistant professor of the Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: spbgvk@mail.ru

**Elena A. Dondurey** – chief pediatric infectious disease specialist of Saint Petersburg, MD, PhD, head, Infectious Boxed Department. N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia; senior lecturer, A.A. Smorodintsev Influenza Research Institute, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dondureyelena@yandex.ru

**Alla A. Vilnitz** – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), head, Research Department of Intensive Care of Emergency Conditions, Children's Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia; professor, Department of Infectious Diseases in Children of AF and DPO, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vilnitz@mail.ru

**Yulia E. Konstantinova** – junior research associate. Children's Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia. E-mail: yulia.konstantinova23@mail.ru

**Tatiana E. Burtseva** – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), professor, Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia; head of the laboratory, Yakut Scientific Center for Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia. E-mail: bourtsevat@yandex.ru

**Ekaterina I. Vinnikova** – 6<sup>th</sup> year student of the Pediatric Faculty. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: katya.vinni99@gmail.com

**Evgeniya A. Isupova** – MD, PhD, rheumatologist, Pediatric Department No. 3. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: miaposta@list.ru

**Tatiana L. Kornishina** – assistant professor, Department of Hospital Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: tk.06@mail.ru

## ◆ Информация об авторах

*Вера Васильевна Масалова* – ассистент кафедры госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.  
E-mail: masalova.vera@gmail.com

*Мария Васильевна Редкина* – врач-педиатр, заведующая консультативно-диагностическим центром, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: redkina\_masha@mail.ru

*Ирина Владимировна Солодкова* – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: isolodkova@mail.ru

*Ольга Валерьевна Калашникова* – канд. мед. наук, заведующая педиатрическим отделением № 3, доцент кафедры госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.  
E-mail: koira7@yandex.ru

*Вячеслав Григорьевич Часнык* – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: chasnyk@gmail.com

*Юрий Станиславович Александрович* – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО, проректор по послевузовскому и дополнительному профессиональному образованию. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: jalex1963@mail.ru

*\*Михаил Михайлович Костик* – главный внештатный детский специалист ревматолог Северо-Западного федерального округа, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: kost-mikhail@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## ◆ Information about the authors

*Vera V. Masalova* – assistant professor, Department of Hospital Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia.  
E-mail: masalova.vera@gmail.com

*Maria V. Redkina* – pediatrician, head, consultative and diagnostic center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia.  
E-mail: redkina\_masha@mail.ru

*Irina V. Solodkova* – MD, PhD, associate professor, Department of Hospital Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: isolodkova@mail.ru

*Olga V. Kalashnikova* – MD, PhD, head, Pediatric Department No. 3, assistant professor, Department of Hospital Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: koira7@yandex.ru

*Vyacheslav G. Chasnyk* – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), professor, head, Department of Hospital Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: chasnyk@gmail.com

*Yuri S. Alexandrovich* – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), professor, head, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Pediatrics of FP and DPO, vice-rector for post-graduate and additional professional education. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: jalex1963@mail.ru

*\*Mikhail M. Kostik* – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), chief pediatric specialist rheumatologist, North-Eastern Federal District; Professor, Department of Hospital Pediatrics, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia.  
E-mail: kost-mikhail@yandex.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14161-71>

Научная статья

## ЭКСПРЕССИЯ ГИПОКСИЯ-ИНДУЦИБЕЛЬНОГО ФАКТОРА КАК ПРЕДИКТОР РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ К ГИПОКСИИ

© А.Е. Ким<sup>1</sup>, Е.Б. Шустов<sup>2</sup>, В.А. Кашуро<sup>3,4</sup>, В.П. Ганапольский<sup>1</sup>, Е.Б. Каткова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup> Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Ким А.Е., Шустов Е.Б., Кашуро В.А., Ганапольский В.П., Каткова Е.Б. Экспрессия гипоксия-индуцибельного фактора как предиктор резистентности организма лабораторных животных к гипоксии // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 1. – С. 61–71. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14161-71>

**Актуальность.** Один из ключевых транскрипционных регуляторов, определяющих устойчивость организма к гипоксии, – гипоксия-индуцибельный фактор HIF-1 $\alpha$ , изучение роли которого в устойчивости организма к экстремальным воздействиям может обосновать новые направления в медицинских технологиях ее повышения.

**Цель исследования** – оценить количественный вклад уровня экспрессии гипоксия-индуцибельного фактора HIF-1 $\alpha$  в различных тканях лабораторных животных в повышение устойчивости животных к воздействию гипоксической гипоксии.

**Материалы и методы.** Исследование выполнено на беспородных белых лабораторных крысах, полученных из питомника «Рапполово», массой 180–220 г. Для проведения исследования предварительно животные были тестированы на индивидуальный уровень устойчивости к гипоксии, что позволило сформировать экспериментальные группы из высокоустойчивых и низкоустойчивых к воздействию животных. У всех крыс отбирали биологический материал (цельную кровь, плазму, ткани сердца, печени, почек, головного мозга), в которых методом Real-Time-PCR определяли экспрессию генов HIF-1 $\alpha$  и TSPO (ген «домашнего хозяйства»). Из исследуемого материала выделяли тотальную РНК методом аффинной сорбции. Синтез первой цепи кДНК, амплификацию, с последующим определением уровня экспрессии гена HIF-1 $\alpha$  крыс, проводили методом ПЦР с детекцией накопления продуктов реакции в режиме реального времени (Real-TimePCR) с помощью детектирующего амплификатора CFX-96 (Bio-Rad, США) и специфических праймеров и зондов к гену HIF-1 $\alpha$  крыс (ДНК-Синтез, Россия). Статистическая обработка полученных данных осуществлялась методом дисперсионного анализа ANOVA.

**Результаты.** Установлено, что уровень устойчивости животных к гипоксии в существенной степени определяется их генетическими особенностями. Даже в условиях нормоксии экспрессия гена «домашнего хозяйства» TSPO животных с высоким уровнем устойчивости к гипоксии с высокой степенью достоверности отличалась от таковой у низкоустойчивых животных (в почках, печени и мозге – в среднем на 40–60 %, в сердце – на 25 %). Значения экспрессии этого гена, определяемого в цельной крови или плазме, позволяют дифференцировать группы животных по уровню устойчивости к гипоксии. Аналогичное соотношение между животными с высокой и низкой устойчивостью наблюдается и в тканях, полученных сразу после гипоксического воздействия. Анализ реакции системы геномной регуляции на экстремальное воздействие показал, что она в 1,6–2 раза повышает экспрессию гена TSPO в равной степени во всех тканях, независимо от уровня устойчивости животных. Для гена HIF-1 $\alpha$  обнаружены аналогичные закономерности, но выраженность их проявлений имеет более существенный и достоверный характер. Основным органом, обеспечивающим высокий уровень устойчивости к гипоксии, связанным с базовой (в условиях нормоксии) экспрессией HIF-1 $\alpha$ , является головной мозг. Экспрессия в нем гипоксия-индуцибельного фактора более чем в 300 раз превышает экспрессию генов «домашнего хозяйства». Второй по значимости орган – печень, активность экспрессии в которой HIF-1 $\alpha$  более чем 15 раз превышает экспрессию генов «домашнего хозяйства».

**Заключение.** Высокий уровень базовой экспрессии транскрипционного фактора HIF-1 $\alpha$  в повседневных (нормоксических) условиях может быть предиктором высокого уровня устойчивости данного животного к гипоксии. Вероятно, для повышения устойчивости организма к экстремальным воздействиям целесообразно использовать медицинские технологии, повышающие уровень экспрессии HIF-1 $\alpha$  в повседневных (нормоксических) условиях в ключевых тканях – головном мозге, печени, миокарде

**Ключевые слова:** гипоксия; гипоксия-индуцибельный фактор; индивидуальный уровень устойчивости; Real-Time-PCR.

Поступила: 27.12.2022

Одобрена: 18.01.2023

Принята к печати: 27.02.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14161-71>

Research Article

## EXPRESSION OF THE HYPOXIA-INDUCIBLE FACTOR AS A PREDICTOR OF THE RESISTANCE OF THE ORGANISM OF LABORATORY ANIMALS TO HYPOXIA

© Aleksey E. Kim<sup>1</sup>, Evgeny B. Shustov<sup>2</sup>, Vadim A. Kashuro<sup>3,4</sup>,  
Vyacheslav P. Ganapolsky<sup>1</sup>, Elena B. Katkova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Golikov Scientific and Clinical Center of Toxicology, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> Herzen University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Kim AE, Shustov EB, Kashuro VA, Ganapolsky VP, Katkova EB. Expression of the hypoxia-inducible factor as a predictor of the resistance of the organism of laboratory animals to hypoxia. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(1):61–71.

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14161-71>

**BACKGROUND:** One of the key transcriptional regulators that determine the body's resistance to hypoxia is the hypoxia-inducible factor HIF-1 $\alpha$ , the study of the role of which in the body's resistance to extreme influences can justify new directions in medical technologies for its increase.

**AIM:** To evaluate the quantitative contribution of the level of expression of the hypoxia-inducible factor HIF-1 $\alpha$  in various tissues of laboratory animals to the increase in the resistance of animals to the effects of hypoxic hypoxia.

**MATERIALS AND METHODS:** The study was carried out on outbred white laboratory rats obtained from the Rappolovo nursery weighing 180–220 g. To conduct the study, animals were previously tested for an individual level of resistance to hypoxia, which made it possible to form experimental groups from highly resistant and low resistant animals. Biological material was taken from all animals (whole blood, plasma, tissues of the heart, liver, kidneys, brain), in which the expression of the *HIF-1 $\alpha$*  and *TSPO* genes (housekeeping gene) was determined by the Real-Time-PCR method. Total RNA was isolated from the test material by affinity sorption, synthesis of the first strand of cDNA, amplification, followed by determination of the expression level of the *HIF-1 $\alpha$*  gene in rats was carried out according to the instructions and the manufacturer's protocol by PCR with detection of the accumulation of reaction products in real time (Real-Time PCR) using a CFX-96 detecting amplifier (Bio-Rad, USA) and specific primers and probes for the *HIF-1 $\alpha$*  gene in rats (DNK-Sintez, Russia). Statistical processing of the obtained data was carried out using the ANOVA analysis of variance.

**RESULTS:** It has been established that the level of resistance of animals to hypoxia is largely determined by their genetic characteristics. Even under normoxic conditions, the expression of the *TSPO* housekeeping gene in animals with a high level of resistance to hypoxia differed with a high degree of reliability from low-resistance animals (in the kidneys, liver, and brain, on average, by 40–60%; in the heart, by 25%). The values of the expression of this gene, determined in whole blood or plasma, make it possible to differentiate groups of animals according to the level of resistance to hypoxia. A similar ratio between animals with high and low resistance is also observed in tissues obtained immediately after hypoxic exposure. An analysis of the reaction of the genomic regulation system to extreme exposure showed that it increased the expression of the *TSPO* gene by 1.6–2 times equally in all tissues, regardless of the level of animal resistance. For the *HIF-1 $\alpha$*  gene, similar patterns were found, but the severity of their manifestations is more and significant.

**CONCLUSIONS:** The main organ that provides a high level of resistance to hypoxia associated with the basic (under normoxic conditions) expression of *HIF-1 $\alpha$*  is the brain. The expression of the hypoxia-inducible factor in it is more than 300 times higher than the expression of the “housekeeping” genes. The second most important organ is the liver, in which *HIF-1 $\alpha$*  expression activity is more than 15 times higher than the expression of “housekeeping” genes. Under conditions of moderate hypoxia, a compensatory-adaptive reaction is noted, associated with the activation of hypoxic defense mechanisms in blood and liver cells, and in low-resistant animals, also in the brain tissue. In the myocardium, such a compensatory-adaptive reaction is activated only in the group of highly resistant animals. A high level of basal expression of the *HIF-1 $\alpha$*  transcription factor under daily (normoxic) conditions may be a predictor of a high level of resistance to hypoxia in a given animal.

**Keywords:** hypoxia; hypoxia-inducible factor; individual resistance level; Real-Time-PCR.

Received: 27.12.2022

Revised: 18.01.2023

Accepted: 27.02.2023

## АКТУАЛЬНОСТЬ

К настоящему времени известно, что одним из ключевых транскрипционных регуляторов, определяющих устойчивость клеток организма к гипоксии, является гипоксия-индуцибелльный фактор 1 альфа (HIF-1 $\alpha$ ), вовлеченный в индукцию транскрипции генов гликолиза и транспортеров глюкозы, гемопоэза,angiогенеза, образования оксида азота, антиоксидантной защиты, работы клеток эндотелия, надпочечников, адренорецепторов, ростковых факторов, процессов апоптоза регенерации. Свойства HIF-1 $\alpha$  достаточно подробно рассмотрены в ряде обзоров [5, 6, 8, 9, 15, 21, 24]. Традиционно HIF-1 $\alpha$  изучается при различных видах гипоксических, ишемически-реперфузионных поражениях, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, почек, нейродегенеративных заболеваниях [2, 7, 10, 14, 20, 23, 25, 26]. В последние десятилетия акцент в исследованиях HIF сместился в область онкологии, где он в частности рассматривается как фактор ускользания опухоли от химиотерапевтического или радиотерапевтического воздействия [4, 13, 16, 22].

Известно, что в условиях экстремального гипоксического состояния (кратковременное пребывание крыс среднеустойчивой линии Wistar на высоте 12 км) происходит статистически достоверное повышение экспрессии HIF-1 $\alpha$  в почках и сердце и снижение в органах, где экспрессия этого транскрипционного фактора в условиях нормоксии была повышенной, а именно в мозге и печени. Причем в менее экстремальных условиях (высота 8–11 км) его экспрессия в печени повышалась, а в тканях мозга снижение в разной степени отмечалось в широком диапазоне высот — от 6 до 12 км [11].

Устойчивость организма к гипоксии во многом определяет и устойчивость к другим критически значимым воздействиям (гипертермия, гипотермия, гипербария, ионизирующие излучения, химические вещества и др.) [17, 19, 27]. Однако количественной оценки этого влияния в изученной нами литературе обнаружить не удалось, что послужило основанием для выполнения данного исследования.

Цель исследования — оценить количественный вклад уровня экспрессии гипоксия-индуцибелльного фактора HIF-1 $\alpha$  в различных тканях лабораторных животных в повышение устойчивости животных к воздействию экстремальной гипоксической гипоксии. Достижение поставленной цели позволит обосновать новые патогенетические подходы к диагностике и коррекции уровня устойчивости к неблагоприятным воздействиям экстремального диапазона интенсивности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Лабораторные животные и их содержание

В исследовании использовали здоровых нелейных белых крыс-самцов с массой тела на начало исследования 180–220 г, поступивших из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская обл.) в одном привозе, с ветеринарным свидетельством, и прошедших 14-дневный карантин. В течение карантина проводили ежедневный осмотр каждого животного (поведение и общее состояние), дважды в день животных наблюдали в клетках (заболеваемость и смертность). Крысы содержались в стандартных условиях в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики<sup>1</sup> в условиях сертифицированного вивария в клетках по 5–10 голов, при контролируемых условиях окружающей среды (температура 22 ± 3 °C и относительная влажность воздуха 30–70 %, световой режим — день/ночь, 12/12). Питание животных осуществлялось полнорационным комбинированным кормом для грызунов, корм и питьевая вода предоставлялись животным в режиме свободного доступа без ограничений. Уход за животными и их кормление обеспечивали прошедшие специальное обучение сотрудники. Для маркировки животных использовали спиртовой раствор пикриновой кислоты. Сопоставимость экспериментальных групп обеспечивали рандомизацией животных, признанных годными для включения в исследование.

Исследование выполняли в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации<sup>2</sup>, приказом Минздрава России<sup>3</sup>, согласно утвержденному письменному протоколу, одобренному локальной биоэтической комиссией НКЦТ ФМБА России.

### Дизайн исследования

Для достижения поставленной цели выполнено моделирование экстремальной гипоксической гипоксии в группах лабораторных животных, достоверно различающихся по уровню устойчивости к заданному воздействию. Для этого прошедшие 14-недельный карантин белые беспородные крысы (40 голов) в фоновом исследовании предварительно тестировались на устойчивость к гипоксии (по критерию резервного времени при воздействии предельно переносимой гипоксической гипоксии).

<sup>1</sup> ГОСТ 33044–2014 от 01.08.2015 «Принципы надлежащей лабораторной практики».

<sup>2</sup> Национальный стандарт РФ. ГОСТ Р-53434–2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики».

<sup>3</sup> Приказ Минздрава России от 01 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

Для тестирования индивидуального уровня устойчивости к гипоксии животные подвергались барокамерному гипоксическому воздействию путем подъема в барокамере на высоту 11 500 м. Скорость подъема 120–180 м/с (при такой скорости у животных практически не включаются срочные адаптационные реакции). Регистрируемый показатель — время появления второго агонального вдоха (резервное время,  $T_p$ ), после чего животное «спускалось» с той же скоростью до уровня нормобарии. Анализировалась частотная кривая распределения животных по резервному времени пребывания на площадке. Полученная кривая асимметрична и смещена влево (что отражает степень экстремальности гипоксического воздействия). Для низкоустойчивых животных показатель резервного времени составлял менее 3 мин, для высокоустойчивых он должен быть более 9 мин. Предварительное тестирование позволило сформировать 4 экспериментальные группы по 5 животных, из них две группы (1 и 3) включали в себя животных с низким уровнем устойчивости к гипоксии, и две (2 и 4) — с высоким уровнем устойчивости. Через 12–15 дней после тестирования исходного уровня устойчивости к гипоксии анализировалась экспрессия исследуемых генов *HIF-1α* и *TSPO* в образцах тканей лабораторных животных (плазма, цельная кровь, почки, печень, сердце и головной мозг), осуществлялся забор биологического материала для ПЦР-исследования. У животных групп 1 и 2 образцы тканей забирались в нормоксических условиях (без гипоксического воздействия), в группах 3 и 4 — сразу после прекращения воздействия на животных умеренной гипобарической гипоксии (подъем на высоту 7000 м со скоростью 150–165 м/с, пребывание на высоте 30 мин, спуск до уровня нормоксии со скоростью 150 м/с).

*Методика изучения экспрессии гипоксия-индукционного фактора *HIF-1α* в ответ на экстремальное воздействие.* Сразу же после прекращения гипоксического воздействия животных выводили

из эксперимента методом декапитации, и забирали у них образцы цельной крови, почек, печени, сердца и головного мозга. Пробы замораживались в жидким азоте и хранились до выполнения исследования в низкотемпературном холодильнике при температуре  $-140^{\circ}\text{C}$ . Контролем служили аналогичные животные, помещаемые в работающую барокамеру без герметизации и воздействия неблагоприятного фактора («холостой прогон», позволяющий снизить значимость стрессового фактора на животных). Из исследуемого материала выделяли тотальную РНК методом аффинной сорбции на частицах силикагеля согласно протоколу производителя к комплекту реагентов для экстракции РНК/ДНК из клинического материала «Ампли-Прайм РИБО-сорб» (ИнтерЛабСервис, Москва). Синтез первой цепи кДНК проводили согласно указаниям инструкции «Комплекта реагентов для получения кДНК на матрице РНК РЕВЕРТА-Л» (ИнтерЛабСервис, Москва).

Амплификацию, с последующим определением уровня экспрессии гена *HIF-1α* крыс, проводили методом ПЦР с детекцией накопления продуктов реакции в режиме реального времени (Real-TimePCR, USA) с помощью детектирующего амплификатора CFX-96 (Bio-Rad, США) и специфических праймеров и зондов к гену *HIF-1α* крыс (ДНК-Синтез, Россия). Праймеры для последовательностей *HIF-1α* и *TSPO* (гену «домашнего хозяйства») были подобраны с помощью программы VectorNTI. Последовательности мРНК *HIF-1α* и *TSPO* были взяты в базе данных NCBI GenBank и синтезированы фирмой ООО «ДНК-Синтез», Москва (табл. 1).

Стадию амплификации кДНК *HIF-1α* крыс в режиме реального времени проводили в 25 мкл смеси: ПЦР буфер ( $\times 10$ ) — 700 ммоль Трис-НCl, pH 8,6;  $25^{\circ}\text{C}$ , 166 ммоль  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ , 25 ммоль MgCl<sub>2</sub>, 0,2 ммоль dNTPs, *Taq* — полимераза, на детектирующем амплификаторе CFX-96 (Bio-Rad, США). Условия проведения амплификации кДНК *HIF-1α*

Таблица 1 / Table 1

Праймеры и зонды для Real-TimePCR  
Primers and probes for Real-Time PCR

Исследуемая мишень / Target under study	Олигонуклеотидные праймеры и зонды / Oligonucleotide primers and probes
Ген <i>HIF-1α</i> / <i>HIF-1α</i> gene	HIF_1a_F: 5-ACTCATCATGACATGTTACTAAAGGAC-3 HIF_1a_R: 5-TGTCAAACGGAAGATGGCAG-3 ZHIF_1a: 5-ROX-TCACCACAGGACAGTACAGGATGCTGC-BHQ1-3
Ген «домашнего хозяйства» крысы <i>TSPO</i> / <i>TSPO</i> rat “housekeeping” gene	TSPO_F: 5-AGGCTGTGGATCTTCCAGAAC-3 TSPO_R: 5-GGCTGGGCACCAGAGTGA-3 ZTSPO: 5-FAM-CAATCACTATGTCATCCTGGTACCCG-BHQ1-3

с праймерами HIF-1 $\alpha$ \_F/HIF-1 $\alpha$ \_R и зонда ZHIF-1 $\alpha$ : 95 °C — 15 мин; затем 50 циклов: 95 °C — 30 с, 65 °C — 50 с, 72 °C — 30 с.

Количество исследуемых кДНК (копийных ДНК, полученных из РНК путем обратной транскрипции) в образцах рассчитывали путем определения пороговых циклов ПЦР. Для оценки уровня экспрессии гена *HIF-1 $\alpha$*  в качестве стандарта сравнения использовался ген *TSPO*, экспрессия которого считается стабильной для животного. Нормализацию количества изучаемых транскриптов к общему количеству кДНК в пробе проводили с помощью отношения *HIF-1 $\alpha$ /TSPO*.

Критерии включения: беспородные лабораторные крысы — самцы массой на начало исследования 180–210 г, у которых за период наблюдения (карантин 14 дней плюс 12–15 дней после фонового тестирования устойчивости) не выявлены признаки какого-либо заболевания, и рандомизированные по уровню устойчивости к гипоксии в одну из четырех экспериментальных групп по признаку полярности устойчивости организма к экстремальному воздействию.

Критерии невключения: животные, у которых в процессе фонового тестирования устойчивости был выявлен средний уровень, не позволяющий отнести их к категории устойчивых или неустойчивых к гипоксии.

Экспрессия генов *TSPO* в разных тканях в нормоксических условиях и после воздействия гипобарической гипоксии у животных с разным уровнем устойчивости к гипоксии, тыс. копий,  $M \pm m$

Expression of *TSPO* genes in different tissues under normoxic conditions and after exposure to hypobaric hypoxia in animals with different levels of resistance to hypoxia, thousand copies,  $M \pm m$

Ткань / Tissue	Нормоксия (высота 0 м) / Normoxia (height 0 m)			Умеренная гипоксия (высота 7000 м) / Moderate hypoxia (height 7000 m)		
	НУ / LR	ВУ / HR	различия / differences	НУ / LR	ВУ / HR	различия / differences
Плазма крови / Blood plasma	3,2 ± 0,7	7,2 ± 0,6	+125 %, $p = 0,002$	5,6 ± 1,0	15,0 ± 0,9	+167 %, $p = 2 \cdot 10^{-4}$
Цельная кровь / Wholeblood	165 ± 5	293 ± 6	+78 %, $p = 1 \cdot 10^{-4}$	325 ± 13	581 ± 18	+78 %, $p = 5 \cdot 10^{-6}$
Почки / Kidneys	3440 ± 53	5122 ± 57	+49 %, $p = 3 \cdot 10^{-8}$	6881 ± 134	10205 ± 88	+48 %, $p = 2 \cdot 10^{-7}$
Печень / Liver	980 ± 35	1490 ± 21	+52 %, $p = 9 \cdot 10^{-6}$	1967 ± 42	3383 ± 151	+72 %, $p = 4 \cdot 10^{-4}$
Сердце / Heart	2300 ± 55	2780 ± 34	+21 %, $p = 2 \cdot 10^{-4}$	4597 ± 58	5613 ± 50	+22 %, $p = 1 \cdot 10^{-6}$
Мозг / Brain	247 ± 13	351 ± 6	+42 %, $p = 5 \cdot 10^{-4}$	495 ± 29	719 ± 26	+45 %, $p = 4 \cdot 10^{-4}$

Примечание. Группы животных: НУ — низкоустойчивые к гипоксии; ВУ — высокоустойчивые к гипоксии. Note. Groups of animals: NR — low resistant to hypoxia; HR — highly resistant to hypoxia.

Критерии исключения: животные, у которых во время периода наблюдения были выявлены любые признаки какого-либо заболевания.

Рандомизация животных на группы производилась случайным выборочным методом из сформированных блоков животных с высоким или низким уровнем индивидуальной устойчивости к гипоксии.

#### Методы статистического анализа данных

Статистическую обработку полученных результатов проводили в программной среде процессора таблиц Excel с помощью пакета прикладных программ «Анализ данных» методом дисперсионного анализа ANOVA. Различия между группами оценивали по *F*-критерию при уровне значимости  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты определения экспрессии генов *HIF-1 $\alpha$*  и *TSPO* в полярных по уровню устойчивости к гипоксии группах животных представлены в табл. 2–4.

Для финальной оценки экспрессии гена *HIF-1 $\alpha$*  было выполнено его нормирование по экспрессии гена «домашнего хозяйства» *TSPO* (табл. 4).

Анализ данных табл. 2–4 показывает, что уровень устойчивости животных к гипоксии

Таблица 2 / Table 2

Таблица 3 / Table 3

Экспрессия гена *HIF-1 $\alpha$*  в разных тканях в нормоксических условиях и после воздействия гипобарической гипоксии у животных с разным уровнем устойчивости к гипоксии, тыс. копий,  $M \pm m$   
*Expression of HIF-1 $\alpha$  gene in different tissues under normoxic conditions and after exposure to hypobaric hypoxia in animals with different levels of resistance to hypoxia, thousand copies,  $M \pm m$*

Ткань / Tissue	Нормоксия (высота 0 м) / Normoxia (height 0 m)			Умеренная гипоксия (высота 7000 м) / Moderatehypoxia (height 7000 m)		
	НУ / LR	ВУ / HR	различия / differences	НУ / LR	ВУ / HR	различия / differences
Плазма крови / Bloodplasma	0,6 ± 0,1	6,1 ± 0,6	+820 %, $p = 5 \cdot 10^{-4}$	0,4 ± 0,1	29,6 ± 2,2	+597 %, $p = 2 \cdot 10^{-4}$
Цельная кровь / Wholeblood	104 ± 2	328 ± 7	+215 %, $p = 2 \cdot 10^{-6}$	6802 ± 582	18586 ± 1151	+173 %, $p = 1 \cdot 10^{-4}$
Почки / Kidneys	1924 ± 49	6338 ± 53	+229 %, $p = 7 \cdot 10^{-12}$	6001 ± 62	9735 ± 774	+62 %, $p = 8 \cdot 10^{-3}$
Печень / Liver	11385 ± 399	29030 ± 117	+155 %, $p = 3 \cdot 10^{-7}$	97692 ± 1953	228238 ± 12419	+133 %, $p = 4 \cdot 10^{-4}$
Сердце / Heart	4940 ± 326	9785 ± 216	+98 %, $p = 6 \cdot 10^{-6}$	10057 ± 170	23185 ± 215	+130 %, $p = 1 \cdot 10^{-10}$
Мозг / Brain	50583 ± 2722	121308 ± 4362	+140 %, $p = 4 \cdot 10^{-6}$	171393 ± 8220	32663 ± 1428	-80 %, $p = 5 \cdot 10^{-5}$

Примечание. Группы животных: НУ — низкоустойчивые к гипоксии; ВУ — высокоустойчивые к гипоксии. Note. Groups of animals: NR — low resistant to hypoxia; HR — highly resistant to hypoxia.

Таблица 4 / Table 4

Уровень экспрессии гена *HIF-1 $\alpha$*  в разных тканях в нормоксических условиях и после воздействия гипобарической гипоксии у животных с разным уровнем устойчивости к гипоксии, нормированный по активности гена *TSPO*, отн. ед.,  $M \pm m$   
*The expression level of HIF-1 $\alpha$  genes in different tissues under normoxic conditions and after exposure to hypobaric hypoxia in animals with different levels of resistance to hypoxia, normalized by TSPO gene activity, relative units,  $M \pm m$*

Ткань / Tissue	Нормоксия (высота 0 м) / Normoxia (height 0 m)			Умеренная гипоксия (высота 7000 м) / Moderatehypoxia (height 7000 m)		
	НУ / LR	ВУ / HR	различия / differences	НУ / LR	ВУ / HR	различия / differences
Плазма крови / Bloodplasma	0,21 ± 0,01	0,84 ± 0,01	+306 %, $p = 2 \cdot 10^{-9}$	0,08 ± 0,01	1,96 ± 0,05	+2360 %, $p = 5 \cdot 10^{-7}$
Цельная кровь / Wholeblood	0,63 ± 0,01	1,12 ± 0,01	+77 %, $p = 2 \cdot 10^{-9}$	20,8 ± 1,2	32,0 ± 1,8	+54 %, $p = 1 \cdot 10^{-3}$
Почки / Kidneys	0,56 ± 0,04	1,24 ± 0,02	+121 %, $p = 4 \cdot 10^{-9}$	0,87 ± 0,02	0,96 ± 0,08	+9 %, $p = 0,39$
Печень / Liver	11,62 ± 0,08	19,50 ± 0,30	+68 %, $p = 4 \cdot 10^{-6}$	49,7 ± 0,2	67,4 ± 0,8	+35 %, $p = 1 \cdot 10^{-5}$
Сердце / Heart	2,14 ± 0,09	3,52 ± 0,04	+64 %, $p = 1 \cdot 10^{-5}$	2,19 ± 0,03	4,13 ± 0,06	+89 %, $p = 2 \cdot 10^{-7}$
Мозг / Brain	205 ± 4	345 ± 7	+68 %, $p = 9 \cdot 10^{-7}$	347 ± 5	45,4 ± 1,1	-87 %, $p = 2 \cdot 10^{-7}$

Примечание. Группы животных: НУ — низкоустойчивые к гипоксии; ВУ — высокоустойчивые к гипоксии. Note. Groups of animals: NR — low resistant to hypoxia; HR — highly resistant to hypoxia.

в существенной степени определяется их генетическими особенностями. Даже в условиях нормоксии экспрессия гена *TSPO* «домашнего хозяйства» животных с высоким уровнем устойчивости к гипоксии с высокой степенью достоверности отличается

от низкоустойчивых животных (в почках, печени и мозге — в среднем на 40–50 %, в сердце — на 25 %). Важно, что даже значения экспрессии этого гена, определяемого в цельной крови или плазме, позволяет дифференцировать группы животных по

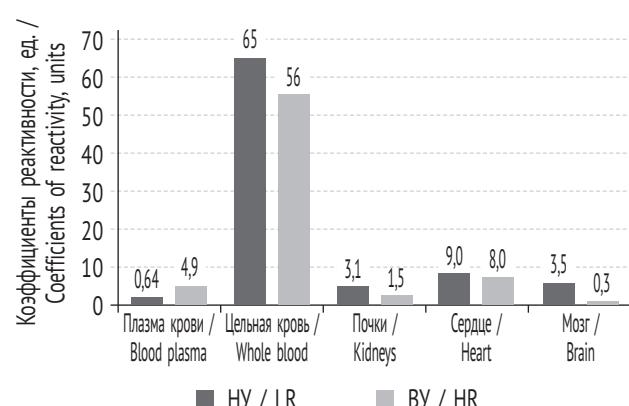
уровню устойчивости к гипоксии. Интересно, что аналогичное соотношение между животными с высокой и низкой устойчивостью к гипоксии наблюдается и в тканях, полученных сразу после гипоксического воздействия. Анализ реакции системы геномной регуляции на гипоксическое воздействие показал, что подъем животных на высоту 7000 м в 2 раза повышает экспрессию гена *TSPO* в равной степени во всех тканях, независимо от уровня устойчивости животных к гипоксии (единственным исключением стала экспрессия этого гена в печени — в условиях гипоксии она выросла несколько в большей степени — в 2,27 раза).

Для гена *HIF-1α* обнаружены аналогичные закономерности, но выраженность их проявлений имеет более существенный (в 2–2,5 раза для условий нормоксии и в 1,6–2,3 раза для условий гипоксии) и достоверный характер. Однако реакция генных механизмов на гипоксическое воздействие в группах устойчивых и неустойчивых животных не такая однородная (см. рисунок), как было отмечено для гена *TSPO*.

Обращает на себя внимание тот факт, что для низкоустойчивых к гипоксии животных накопление фрагментов *HIF-1α* в тесте ПЦР выше, чем для высокоустойчивых (за исключением плазмы крови, для которой у низкоустойчивых животных отмечен не рост, а снижение показателя на 36 %, но оно не является статистически достоверным,  $p = 0,23$ ). В принципиальном плане отличается реакция на гипоксию для экспрессии *HIF-1α* в тканях мозга: повышение в 3,5 раза для группы неустойчивых животных и снижение в 3 раза для высокоустойчивых. Такая реакция экспрессии *HIF-1α* в мозге на гипоксию ранее была описана в работе [11] для группы, не дифференцированной по уровню устойчивости к гипоксии животных.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют, что основным органом, обеспечивающим высокий уровень устойчивости к гипоксии, связанный с базовой (в условиях нормоксии) экспрессией *HIF-1α*, является головной мозг. Экспрессия в нем гипоксия-индукционного фактора более чем в 300 раз превышает экспрессию генов «домашнего хозяйства». Второй по значимости орган — печень, активность экспрессии *HIF-1α* в которой более чем 15 раз превышает экспрессию генов «домашнего хозяйства». В условиях умеренной гипоксии отмечена компенсаторно-приспособительная реакция, связанная с активацией механизмов гипоксической защиты в клетках крови и печени, а у низкоустойчивых животных — еще



**Рисунок. Коэффициенты реактивности на умеренное гипоксическое воздействие экспрессии гипоксия-индукционного фактора *HIF-1α* в разных тканях в группах высоко- и низкоустойчивых животных (ВУ и НУ соответственно)**

**Figure. Coefficients of reactivity to moderate hypoxic exposure to the expression of the hypoxia-inducible factor *HIF-1α* in different tissues in groups of high- and low-resistant animals (HR and LR, respectively)**

и в ткани мозга. В миокарде такая компенсаторно-приспособительная реакция активизируется только в группе высокоустойчивых животных. Несколько неожиданным кажется полученное отсутствие различий в реакции на гипоксию системы регуляции экспрессии *HIF-1α* в почках для группы высокоустойчивых животных, а также переключение у этих животных геномного ответа на гипоксию с *HIF-1α* на иные сигнальные механизмы, что проявилось снижением экспрессии генов этого транскрипционного фактора практически в 7 раз.

Выявленные нами особенности свидетельствуют, что принципиальные механизмы повышения устойчивости к гипоксическому воздействию для организмов со сниженным уровнем устойчивости к гипоксии протекают с участием активации экспрессии трансляционного фактора *HIF-1α* во всех органах и тканях, а также о наличии особых механизмов компенсаторно-приспособительных реакций на гипоксию в группе высокоустойчивых животных. Полученные данные согласуются с выводами, что в механизме действия прямых антигипоксантов типа амтизола, эффективно защищающих ткани организма от острого гипоксического воздействия именно у неустойчивых к гипоксии лиц, существенную роль играет *HIF-1α* [1]. Высокий уровень базовой экспрессии транскрипционного фактора *HIF-1α* в повседневных (нормоксических) условиях может быть предиктором высокого уровня устойчивости данного животного к гипоксии.

При анализе литературных источников нам не удалось найти работ, решающих в прямой постановке задачи, аналогичные тем, что ставили перед собой мы. Однако обнаружены публикации, позволяющие высказать предположения о механизмах влияния высокого уровня экспрессии *HIF-1α* на переносимость экстремальных воздействий. Среди них можно выявить несколько групп механизмов, основным из которых является стабилизация митохондриальных функций и энергопродукции. Показана способность *HIF-1α* в большей степени активизировать гликолиз у генетически более устойчивых к гипоксии организмов [18]. Такая активация происходила с использованием сигнального пути mTORC1/eIF4E, а для тканей головного мозга сопровождалась повышением экспрессии транспортера фруктозы *GLUT5* и кетогексокиназы, что свидетельствует об активном вовлечении утилизации фруктозы в качестве резервного источника энергии. Доказана активация альтернативного гликолизу пути утилизации глюкозы с генерацией восстановленных эквивалентов и фосфорибозы — пентозофосфатного метаболического шунта, устойчивого к влиянию к гипоксии и митохондриальным дисфункциям, так как его реакции осуществляются на мембранах эндоплазматического ретикулума клеток [3]. Второй универсальный механизм влияния повышенной экспрессии *HIF* на устойчивость животных к экстремальным воздействиям — снижение скорости апоптоза клеток, индуцированного экстремальным воздействием (гипоксии, в частности). Показано, что у устойчивых к экстремальным воздействиям животных индукция апоптоза идет медленнее, а уровень экспрессии *HIF* при этом становится достоверно выше [12]. Третий универсальный механизм касается не столько механизмов энергопродукции, дефицитной для экстремальных состояний, сколько механизмов нейроадаптации, стабилизации функций нейронов при неблагоприятных воздействиях [8].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокий уровень базовой экспрессии транскрипционного фактора *HIF-1α* в повседневных (нормоксических) условиях может быть предиктором высокого уровня устойчивости данного животного к гипоксии. Для повышения устойчивости организма к экстремальным воздействиям целесообразно использовать медицинские технологии, повышающие уровень экспрессии гена *HIF-1α* в повседневных (нормоксических) условиях в ключевых тканях — головном мозге, печени, миокарде.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова А.Е. Антигипоксическая активность и механизмы действия некоторых синтетических и природных соединений // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2005. Т. 68, № 5. С. 72–78. DOI: 10.30906/0869-2092-2005-68-5-72-78
2. Баранова К.А., Миронова В.И., Рыбникова Е.А., Самойлов М.О. Особенности экспрессии транскрипционного фактора *HIF-1α* в мозге крыс при формировании депрессивноподобного состояния и антидепрессивных эффектов гипоксического прекондиционирования // Нейрохимия. 2010. Т. 27, № 1. С. 40–46.
3. Ветровой О.В. Роль *HIF1*-зависимой регуляции пентозофосфатного пути в обеспечении реакций мозга на гипоксию: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Санкт-Петербург: ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, 2018.
4. Джалилова Д.Ш., Макарова О.В. *HIF*-опосредованные механизмы взаимосвязи устойчивости к гипоксии и опухолевого роста // Биохимия. 2021. Т. 86, № 10. С. 1403–1422. DOI: 10.31857/S0320972521100018
5. Джалилова Д.Ш., Макарова О.В. Роль *HIF*-фактора, индуцируемого гипоксией, в механизмах старения // Биохимия. 2022. Т. 87, № 9. С. 1277–1300. DOI: 10.31857/S0320972522090081
6. Жукова А.Г., Казицкая А.С., Сазонтова Т.Г., Михайлова Н.Н. Гипоксией индуцируемый фактор (*HIF*): структура, функции и генетический полиморфизм // Гигиена и санитария. 2019. Т. 98, № 7. С. 723–728. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-7-723-728

7. Каде А.Х., Занин С.А., Сидоренко А.Н., и др. Роль гипоксия-индуцильного фактора в норме и при патологии // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2021. Т. 11, № 2. С. 82–87. DOI: 10.37279/2224-6444-2021-11-2-82-87
8. Любимов А.В., Хохлов П.П. Участие HIF-1 в механизмах нейроадаптации к острому стрессогенному воздействию // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2021. Т. 19, № 2. С. 183–188. DOI: 10.17816/rcf192183-188
9. Поправка Е.С., Линькова Н.С., Трофимова С.В., Хавинсон В.Х. HIF-1 — маркер возрастных заболеваний, ассоциированных с гипоксией тканей // Успехи современной биологии. 2018. Т. 138, № 3. С. 259–272. DOI: 10.7868/S0042132418030043
10. Трегуб П.П., Куликов В.П., Малиновская Н.А., и др. HIF-1 – альтернативные сигнальные механизмы активации и формирования толерантности к гипоксии/ишемии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2019. Т. 63, № 4. С. 115–122. DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.115-122
11. Шустов Е.Б., Каркищенко Н.Н., Дуля М.С., и др. Экспрессия гипоксия-индуцильного фактора HIF-1 $\alpha$  как критерий развития гипоксии тканей // Биомедицина. 2015. № 4. С. 4–15.
12. Huang B.J., Cheng X.S. Effect of hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  on thermotolerance against hyperthermia induced cardiomyocytes apoptosis // Chinese Journal of Cardiology. 2013. Vol. 41, No. 9. P. 785–789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2013.09.013
13. Harada H., Hiraoka M. Hypoxia-Inducible Factor 1 in tumor radioresistance // Curr Signal Transduct Ther. 2010. Vol. 5, No. 3. P. 188–196. DOI: 10.2174/157436210791920229
14. Jiang Y., Wu J., Keep R.F., et al. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  accumulation in the brain after experimental intracerebral hemorrhage // J Cereb Blood Flow Metab. 2002. Vol. 22, No. 6. P. 689–696. DOI: 10.1097/00004647-200206000-00007
15. Ke Q., Costa M. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) // Mol Pharmacol. 2006. Vol. 70, No. 5. P. 1469–1480. DOI: 10.1124/mol.106.027029
16. Kim W., Kim M.-S., Kim H.-J., et al. Role of HIF-1 $\alpha$  in response of tumors to a combination of hyperthermia and radiation *in vivo* // Int J Hyperth. 2018. Vol. 34, No. 3. P. 276–283. DOI: 10.1080/02656736.2017.1335440
17. Lee T.-K., Kim D.W., Sim H., et al. Hyperthermia accelerates neuronal loss differently between the hippocampal CA1 and CA2/3 through different HIF-1 $\alpha$  expression after transient ischemia in gerbils // Int J Mol Med. 2022. Vol. 49, No. 4. ID 55. DOI: 10.3892/ijmm.2022.5111
18. Lin J., Fan L., Han Y., et al. The mTORC1/eIF4E/HIF-1 $\alpha$  Pathway Mediates Glycolysis to Support Brain Hypoxia Resistance in the Gansu Zokor, *Eospalax census* // Front Physiol. 2021. Vol. 12. ID fphys.2021.626240. DOI: 10.3389/fphys.2021.626240
19. Moon E.J., Sonveaux P., Porporato P.E., et al. NADPH oxidase-mediated reactive oxygen species production activates hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) via the ERK pathway after hyperthermia treatment // PNAS USA. 2010. Vol. 107, No. 47. P. 20477–20482. DOI: 10.1073/pnas.1006646107
20. Pan Z., Ma G., Kong L., Du G. Hypoxia-inducible factor-1: Regulatory mechanisms and drug development in stroke // Pharmacol Res. 2021. Vol. 170. ID 105742. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105742
21. Pugh C.W. Modulation of the Hypoxic Response. Hypoxia. Advances in Experimental Medicine and Biology. Vol. 903 / R. Roach, P. Hackett, P. Wagner, editors. Boston: Springer, 2016. P. 259–271. DOI: 10.1007/978-1-4899-7678-9\_18
22. Rohwer N., Cramer T. Hypoxia-mediated drug resistance: Novel insights on the functional interaction of HIFs and cell death pathways // Drug Resist Updat. 2011. Vol. 14, No. 3. P. 191–201. DOI: 10.1016/j.drup.2011.03.001
23. Sato T., Takeda N. The roles of HIF-1 $\alpha$  signaling in cardiovascular diseases // J Cardiol. 2023. Vol. 81, No. 2. P. 202–208. DOI: 10.1016/j.jcc.2022.09.002
24. Semenza G.L. Signal transduction to hypoxia-inducible factor 1 // Biochem Pharmacol. 2002. Vol. 64, No. 5–6. P. 993–998. DOI: 10.1016/S0006-2952(02)01168-1
25. Sharp F.R., Bergeron M., Bernaudin M. Hypoxia-inducible factor in brain. Hypoxia. Advances in Experimental Medicine and Biology. Vol. 502 / R. Roach, P. Hackett, P. Wagner, editors. Boston: Springer, 2016. P. 273–291. DOI: 10.1007/978-1-4757-3401-0\_18
26. Soldatova V.A., Demidenko A.N., Soldatov V.O., et al. Hypoxia-inducible factor: Basic biology and involvement in cardiovascular pathology // Asian J Pharm. 2018. Vol. 12, No. 4. P. S1173–S1178.
27. Wang L., Jiang M., Duan D., et al. Hyperthermia-conditioned OECs serum-free-conditioned medium induce NSC differentiation into neuron more efficiently by the upregulation of HIF-1 alpha and binding activity // Transplantation. 2014. Vol. 97, No. 12. P. 1225–1232. DOI: 10.1097/TP.0000000000000118

## REFERENCES

1. Aleksandrova AE. Antihypoxant activity and mechanisms of action of some natural and synthetic compounds. *Experimental and clinical pharmacology*. 2005;68(5):72–78. (In Russ.) DOI: 10.30906/0869-2092-2005-68-5-72-78
2. Baranova KA, Mironova VI, Rybnikova EA, Samoilov MO. expression in the rat brain during the development of a depressive state and the antidepressive effects

- of hypoxic preconditioning. *Neurochemical Journal*. 2010;27(1):40–46. (In Russ.)
3. Vetrovoi OV. *Rol HIF1-zavisimoi reguljatsii pentozofosfatnogo puti v obespechenii reaktsii mozga na gipoksiyu* [dissertation abstract]. Saint Petersburg: St. Petersburg University, 2018. (In Russ.)
  4. Dzhalilova DS, Makarova OV. HIF-dependent mechanisms of relationship between hypoxia tolerance and tumor development. *Biochemistry (Moscow)*. 2021;86(10):1403–1422. (In Russ.) DOI: 10.31857/S0320972521100018
  5. Dzhalilova DSh, Makarova OV. The role of hypoxia-inducible factor in the mechanisms of aging. *Biochemistry (Moscow)*. 2022;87(9):1277–1300. (In Russ.) DOI: 10.31857/S0320972522090081
  6. Zhukova AG, Kazitskaya AS, Sazontova TG, Mikhailova NN. Hypoxia-inducible factor (HIF): structure, function and genetic polymorphism. *Hygiene and sanitation*. 2019;98(7):723–728. (In Russ.) DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-7-723-728
  7. Kade AKh, Zanin SA, Sidorenko AN, et al. P Role of hif ih health and disease. *Crimean journal of experimental and clinical medicine*. 2021;11(2):82–87. (In Russ.) DOI: 10.37279/2224-6444-2021-11-2-82-87
  8. Lyubimov AV, Khokhlov PP. Participation of HIF-1 in the mechanisms of neuroadaptation to acute stressful exposure. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;19(2):183–188. (In Russ.) DOI: 10.17816/rcf192183-188
  9. Popravka ES, Linkova NS, Trofimova SV, Khavinson VKh. HIF-1 is a marker of age-related diseases associated with tissue hypoxia. *Uspekhi sovremennoi biologii*. 2018;138(3):259–272. (In Russ.) DOI: 10.7868/S0042132418030043
  10. Tregub PP, Kulikov VP, Malinovskaya NA, et al. Hif-1 – alternative signal pathways of activation and formation of tolerance to hypoxia/ischemia. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2019;63(4):115–122. (In Russ.) DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.115-122
  11. Shustov EB, Karkischenko NN, Dulya MS, et al. The expression of hypoxia-inducible factor HIF1 $\alpha$  as a criterion for the development of tissue hypoxia. *Journal biomed*. 2015;63(4):4–15. (In Russ.)
  12. Huang BJ, Cheng XS. Effect of hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  on thermotolerance against hyperthermia induced cardiomyocytes apoptosis. *Chinese Journal of Cardiology*. 2013;41(9):785–789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2013.09.013
  13. Harada H, Hiraoka M. Hypoxia-Inducible Factor 1 in tumor radioresistance. *Curr Signal Transduct Ther*. 2010;5(3): 188–196. DOI: 10.2174/157436210791920229
  14. Jiang Y, Wu J, Keep RF, et al. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  accumulation in the brain after experimental intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2002;22(6):689–696. DOI: 10.1097/00004647-200206000-00007
  15. Ke Q, Costa M. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). *Mol Pharmacol*. 2006;70(5):1469–1480. DOI: 10.1124/mol.106.027029
  16. Kim W, Kim M-S, Kim H-j, et al. Role of HIF-1 $\alpha$  in response of tumors to a combination of hyperthermia and radiation *in vivo*. *Int J Hyperth*. 2018;34(3): 276–283. DOI: 10.1080/02656736.2017.1335440
  17. Lee T-K, Kim DW, Sim H, et al. Hyperthermia accelerates neuronal loss differently between the hippocampal CA1 and CA2/3 through different HIF-1 $\alpha$  expression after transient ischemia in gerbils. *Int J Mol Med*. 2022;49(4):55. DOI: 10.3892/ijmm.2022.5111
  18. Lin J, Fan L, Han Y, et al. The mTORC1/eIF4E/HIF-1 $\alpha$  Pathway Mediates Glycolysis to Support Brain Hypoxia Resistance in the Gansu Zokor, *Eospalax canus*. *Front Physiol*. 2021;12: fphys.2021.626240. DOI: 10.3389/fphys.2021.626240
  19. Moon EJ, Sonveaux P, Porporato PE, et al. NADPH oxidase-mediated reactive oxygen species production activates hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) via the ERK pathway after hyperthermia treatment. *PNAS USA*. 2010;107(47):20477–20482. DOI: 10.1073/pnas.1006646107
  20. Pan Z, Ma G, Kong L, Du G. Hypoxia-inducible factor-1: Regulatory mechanisms and drug development in stroke. *Pharmacol Res*. 2021;170:105742. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105742
  21. Pugh CW. Modulation of the Hypoxic Response. Roach R, Hackett P, Wagner P, editors. *Hypoxia. Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol. 903. Boston: Springer, 2016. P. 259–271. DOI: 10.1007/978-1-4899-7678-9\_18
  22. Rohwer N, Cramer T. Hypoxia-mediated drug resistance: Novel insights on the functional interaction of HIFs and cell death pathways. *Drug Resist Updat*. 2011;14(3):191–201. DOI: 10.1016/j.drup.2011.03.001
  23. Sato T, Takeda N. The roles of HIF-1 $\alpha$  signaling in cardiovascular diseases. *J Cardiol*. 2023;81(2):202–208. DOI: 10.1016/j.jcc.2022.09.002
  24. Semenza GL. Signal transduction to hypoxia-inducible factor 1. *Biochem Pharmacol*. 2002;64(5–6):993–998. DOI: 10.1016/S0006-2952(02)01168-1
  25. Sharp FR, Bergeron M, Bernaudin M. Hypoxia-inducible factor in brain. Roach R, Hackett P, Wagner P, editors. *Hypoxia. Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol. 502. Boston: Springer, 2016. P. 273–291. DOI: 10.1007/978-1-4757-3401-0\_18
  26. Soldatova VA, Demidenko AN, Soldatov VO, et al. Hypoxia-inducible factor: Basic biology and involvement in cardiovascular pathology. *Asian J Pharm*. 2018;12(4): S1173–S1178.

27. Wang L, Jiang M, Duan D, et al. Hyperthermia-conditioned OECs serum-free-conditioned medium induce NSC differentiation into neuron more efficiently by

the upregulation of HIF-1 alpha and binding activity. *Transplantation*. 2014;97(12):1225–1232. DOI: 10.1097/TP.0000000000000118

◆ Информация об авторах

\*Алексей Евгеньевич Ким – канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4591-2997>; e-mail: alexpann@mail.ru

Евгений Борисович Шустов – д-р мед. наук, профессор, гл. научн. сотр. ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5895-688X>; e-mail: shustov-msk@mail.ru

Вадим Анатольевич Кащуро – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой биологической химии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры анатомии и физиологии животных и человека, ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7892-0048>; e-mail: kashuro@yandex.ru

Вячеслав Павлович Ганапольский – полковник медицинской службы, д-р мед. наук, врио заведующего кафедрой фармакологии. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7685-5126>; e-mail: ganvp@mail.ru

Елена Борисовна Каткова – канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: elenaelenakatkova@mail.ru

◆ Information about the authors

\*Aleksey E. Kim – MD, PhD, assistant professor, Department of Pharmacology. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4591-2997>; e-mail: alexpann@mail.ru

Evgeny B. Shustov – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), professor, chief researcher. Golikov Scientific and Clinical Center of Toxicology, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5895-688X>; e-mail: shustov-msk@mail.ru

Vadim A. Kashuro – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), assistant professor, head of the Department of Biological Chemistry, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; professor of the Department of Anatomy and Physiology of Animals and Humans, Herzen University, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7892-0048>; e-mail: kashuro@yandex.ru

Vyacheslav P. Ganapolsky – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), colonel of the medical service, acting head of the Department of Pharmacology. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7685-5126>; e-mail: ganvp@mail.ru

Elena B. Katkova – MD, PhD, assistant professor, Department of Pharmacology. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: elenaelenakatkova@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14173-80>

Научная статья

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ПЕЧЕНОЧНОЙ ЛИПАЗЫ С ЖЕСТКОСТЬЮ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ В ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ КЛИМАТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

© А.В. Лемещенко<sup>1</sup>, М.А. Лысиков<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> 1469-й Военно-морской клинический госпиталь, архипелаг Новая Земля, Россия

Для цитирования: Лемещенко А.В., Лысиков М.А. Взаимосвязь полиморфизма гена печеночной липазы с жесткостью сосудистой стенки у военнослужащих в экстремальных климатических условиях // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 1. – С. 73–80. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14173-80>

**Актуальность.** Анализ ассоциации полиморфизма гена печеночной липазы с жесткостью сосудистой стенки в экстремальных климатических условиях, разработка критериев отбора и эффективности военной службы в условиях арктической зоны в зависимости от особенностей генотипа – одна из главных задач военной медицины.

**Цель** – оценить взаимосвязь полиморфизма гена *LIPC rs2043085* и *rs1532085* с показателями жесткости сосудистой стенки у военнослужащих в экстремальных климатических условиях.

**Материалы и методы.** Обследовано 295 военнослужащих по контракту, проходящих службу в различных климато-географических условиях. Участники распределены по трем группам: 1-я группа – 100 человек, проходящих службу в арктическом климатическом поясе; 2-я группа – 100 человек, проходящих службу в умеренном климатическом поясе; 3-я группа – 95 человек, проходящих службу в условиях среднегорья субтропического пояса. Средний возраст военнослужащих во всех группах составил примерно 34 года. Всем обследованным проводили осмотр, выполняли измерения артериального давления и частоту сердечных сокращений, оценивали регионарное кровообращение с использованием прибора «АнгиоСкан-01П» на основе исследования формы объемной пульсовой волны фотоплетизографическим датчиком, проводили молекулярно-генетическое исследование. Генотипирование по однонуклеотидным вариантам гена *LIPC rs2043085* и *rs1532085* проводили с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе (RT-PCR) «ДТ-Прайм» (ГК «ДНК-Технология», Россия) с помощью набора реагентов производства компании «Синтол» (Москва).

**Результаты.** У военнослужащих, проходящих службу в арктическом поясе, выявлено значимое повышение систолического артериального давления, повышение жесткости сосудов, жесткости стенок артерий, средней жесткости артериальной стенки. У военнослужащих, проходящих службу в условиях среднегорья субтропического пояса, выявлено значимое повышение жесткости стенки артерий. У военнослужащих, проходящих службу в условиях умеренного пояса, напротив, установлена высокая эластичность артериальной стенки. Обнаружены статистически значимые различия в частоте встречаемости гена *LIPS (rs2043085)* у военнослужащих, проходящих службу в различных климато-географических поясах: в арктическом поясе – преимущественно лица с генотипом Т/Т (до 53 %), в умеренном поясе преобладает генотип Т/С (до 43 %), в субтропическом поясе – генотип С/С (до 40 %). Установлена ассоциация генотипа Т/Т гена *LIPS (rs2043085)* с жесткостью сосудистой стенки, что соответствует превышению среднего значения паспортного возраста обследуемых на 6–7 лет, и у этого же генотипа по типу пульсовой волны отмечается тенденция в увеличении жесткости стенки артерий у военнослужащих в возрасте 34 лет со средним стажем военной службы 13 лет, проходящих службу в арктическом поясе более 10 лет.

**Выводы.** В условиях арктического пояса при длительном воздействии (более 10 лет) неблагоприятных факторов окружающей среды происходит истощение системы кровообращения, инволюция физиологических функций и преждевременное старение организма в виде перестройки сосудистых реакций по гипертоническому типу с прогрессированием избыточной жесткости сосудов, особенно у лиц с генотипом Т/Т гена *LIPS (rs2043085)*.

**Ключевые слова:** Арктика; субтропический пояс; *LIPS*; *rs2043085*; *rs1532085*; экстремальные климатические условия; географическая широта; жесткость сосудов.

Поступила: 21.12.2022

Одобрена: 27.01.2023

Принята к печати: 27.02.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14173-80>

Research Article

## THE RELATIONSHIP BETWEEN LIVER LIPASE GENE POLYMORPHISM AND THE DEVELOPMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN MILITARY PERSONNEL IN EXTREME CLIMATIC CONDITIONS

© Alexey V. Lemeshchenko<sup>1</sup>, Maxim A. Lysikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> 1469 Naval Hospital, 8 Branch, Novaya Zemlya Archipelago, Russia

For citation: Lemeshchenko AV, Lysikov MA. The relationship between liver lipase gene polymorphism and the development of endothelial dysfunction in military personnel in extreme climatic conditions. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(1):73–80.  
DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14173-80>

**BACKGROUND:** The analysis of the association of polymorphism of hepatic lipase gene with vascular wall stiffness in extreme climatic conditions, the development of criteria for the selection and effectiveness of military service in the Arctic zone, depending on the characteristics of the genotype is one of the main tasks of military medicine.

**AIM:** The aim is to evaluate the relationship of the polymorphism of the *LIPC* rs2043085 and rs1532085 genes with vascular wall stiffness in military personnel in extreme climatic conditions.

**MATERIALS AND METHODS:** 295 contract servicemen undergoing military service in various climatic and geographical conditions were examined. Participants are divided into three groups: 1<sup>st</sup> group – 100 people serving in the Arctic climate zone; 2<sup>nd</sup> group – 100 people serving in the temperate climate zone; 3<sup>rd</sup> group – 95 people serving in the conditions of the mid-mountain subtropical zone. The average age of military personnel in all groups was approximately 34 years. All the examined patients were examined, blood pressure and heart rate were measured, regional blood circulation was assessed using the AngioScan-01P device based on the study of the shape of the volumetric pulse wave by a photoplethysmographic sensor, and a molecular genetic study was performed. Genotyping of single-nucleotide variants of the *LIPC* rs2043085 and rs1532085 genes was performed using a polymerase chain reaction in real time on an amplifier (RT-PCR) DT-Prime (GC “DNA Technology”, Russia) using a set of reagents manufactured by the company “Syntol” (Moscow).

**RESULTS:** In servicemen undergoing military service in the Arctic zone, a significant increase in systolic blood pressure, increased vascular stiffness, arterial wall stiffness, and average arterial wall stiffness were revealed. In military personnel undergoing military service in the conditions of the mid-mountain subtropical zone, a significant increase in the stiffness of the artery wall was revealed. On the contrary, high elasticity of the arterial wall has been established in servicemen undergoing military service in a temperate zone. Statistically significant differences in the frequency of occurrence of the *LIPS* gene (rs2043085) were found in servicemen undergoing military service in various climatic and geographical zones: in the Arctic zone – mainly persons with the T/T genotype (up to 53%), in the temperate zone the T/C genotype prevails (up to 43%), in the subtropical zone – genotype C/C (up to 40%). The association of the T/T genotype of the *LIPS* gene (rs2043085) with the stiffness of the vascular wall was established, which corresponds to an excess of the average passport age of the subjects by 6–7 years, and in the same genotype, according to the type of pulse wave, there is a tendency to increase the stiffness of the artery wall in servicemen aged 34 years with an average military service of 13 years, serving in the Arctic zone for more than 10 years.

**CONCLUSIONS:** In the conditions of the Arctic belt, with prolonged exposure (more than 10 years) to adverse environmental factors, the cardiovascular system is depleted, physiological functions are involuted and the body prematurely ages in the form of hypertonic vascular reactions with the progression of excessive vascular stiffness, especially in individuals with the *LIPS* gene genotype T/T (rs2043085).

**Keywords:** Arctic; subtropical zone; *LIPS*; rs2043085; rs1532085; extreme climatic conditions; geographical latitude; vascular stiffness.

Received: 21.12.2022

Revised: 27.01.2023

Accepted: 27.02.2023

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Анализ ассоциации полиморфизма генов с конкретным заболеванием и разработка с учетом индивидуальных особенностей генома комплекса профилактических мер для конкретного пациента — главная задача предиктивной медицины. Риск заболеваний может быть рассчитан на основе полногеномного поиска ассоциаций для распространенных заболеваний, которые являются множественно наследуемыми и при оценке которых нужно учитывать взаимодействие генов с окружающей средой [1].

Печеночная липаза (HL, кодируемая *LIPC*) представляет собой гликопротеин, в основном синтезируемый и секретируемый гепатоцитами [8], и является ключевым ферментом, катализирующим гидролиз триглицеридов, фосфолипидов в следующих липопротеинах: липопротеины низкой плотности — повышают регуляцию молекул адгезии эндотелия и селектинов, стимулируют свободнорадикальное окисление, потенцируют апоптоз и снижают эндотелий-зависимую релаксацию; липопротеины высокой плотности — защищают эндотелиальные клетки от окислительного стресса, апоптоза и уменьшают экспрессию молекул адгезии. Эндотелий, в свою очередь, также оказывает значительное влияние на метаболизм и функцию липопротеинов. Установлена роль активности HL в генерации воспаления: постоянное воздействие на эндотелий продуктов липолиза посредством действия различных сосудистых липаз, включая HL, может сдвигать баланс провоспалительных и противовоспалительных реакций внутри эндотелиальных клеток и вокруг них [6]. Липопротеины и эндотелий играют решающую роль в инициировании и прогрессировании атеросклероза. Печеночная липаза связана с эндотелиальной клеточной матрицей и обладает способностью гидролизовать липопротеиновые триглицериды и фосфолипиды. Эндотелиальная дисфункция рассматривается как патологическое состояние эндотелия, в основе которого лежит нарушение синтеза эндотелиальных факторов [3, 7]. Сосудистая жесткость зависит от соотношения структурных белков эластина и коллагена, а также тонуса гладкомышечных клеток, входящих в состав средней оболочки. Эффекты взаимодействия и подавления опосредуют плейотропную ассоциацию вариантов гена *LIPC rs2043085* и *rs1532085* и могут применяться в клинической диагностике для выявления групп высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний [9]. Недавние исследования показали плейотропные ассоциации однонуклеотидного полиморфизма (SNP) *LIPC*, которые включали мар-

керы атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [6].

Цель — оценить взаимосвязь полиморфизма *rs2043085* и *rs1532085* гена *LIPC* с показателями жесткости сосудистой стенки у военнослужащих в экстремальных климатических условиях.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 295 военнослужащих по контракту, проходящих службу в различных климатогеографических условиях. Участники распределены по трем группам: 1-я группа — 100 человек, проходящих службу в арктическом поясе, 2-я группа — 100 человек проходящих службу в умеренном поясе, 3-я группа — 95 человек, проходящих службу в условиях среднегорья субтропического пояса. Средний возраст составил примерно 34 года во всех группах. Статистических различий не выявлено. Все обследуемые были проинформированы об участии в данном исследовании и дали на него свое согласие.

Для каждого участника исследования были проведены сбор и детализация жалоб, сбор общего анамнеза. Всем обследованным проводили осмотр, выполнялись измерения артериального давления и частота сердечных сокращений, оценивалось регионарное кровообращение с использованием прибора «АнгиоСкан-01П» на основе исследования формы объемной пульсовой волны фотоплетизмографическим датчиком. У всех участников были взяты образцы венозной крови в количестве 10 мл с помощью вакуумных систем Vacutainer для молекулярно-генетического исследования. Образцы венозной крови для молекулярно-генетического исследования были заморожены ( $-20^{\circ}\text{C}$ ) и авиатранспортом доставлены в научно-исследовательский отдел (медицинско-биологических исследований) НИЦ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова». Экстракцию дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) проводили набором «Биолабмикс» (Россия). Генотипирование по однонуклеотидным вариантам гена *LIPC rs2043085* и *rs1532085* проводили с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе (RT-PCR) «ДТ-Прайм» (Группа компаний «ДНК-Технология», Россия) с помощью набора реагентов производства компании «Синтол» (Москва).

Статистическую обработку проводили на персональном компьютере под управлением операционной системы MacOS при помощи программы Microsoft Excel 2019. Для статистического анализа использовали систему IBMSPSS Statistics версия 26. Проверку на нормальность распределения количественных показателей проводили по критерию Шапиро — Уилка.

Значимость различий, имеющих нормальное распределение количественных показателей более чем у двух групп, определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANalysis OfV Ariance, ANOVA) для независимых выборок. Тест Краскела – Уоллиса (если групп было больше двух) использовали для переменных, распределение которых отличалось от нормального. На основе построения таблиц сопряженности наблюдавших и ожидаемых частот с применением критерия  $\chi^2$  Пирсона проводили проверку гипотезы о происхождении групп, сформированных по качественному признаку, из одной и той же популяции.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования выявлено значимое повышение систолического артериального давления и тенденция к повышению частоты сердечных сокращений у военнослужащих в арктическом поясе, по сравнению с другими климатическими поясами (табл. 1). По данным оценки функционального со-

стояния сосудов было выявлено повышение жесткости стенки артерий у военнослужащих, проходящих службу в арктическом поясе и в условиях среднегорья субтропического пояса, тип пульсовой волны у которых достоверно соответствовал жесткости стенки артерии по данным фотоплетизмографии (13,4 и 25 % соответственно). Высокая эластичность артериальной стенки преимущественно наблюдалась в умеренном поясе (94,3 %). Средняя жесткость артериальной стенки была одинаково повышена для арктического и субтропического поясов.

Особенности спектров полиморфизма разных генов в зависимости от географических условий указывают на действие естественного отбора, то есть в определенных условиях полиморфизм генов может предрасполагать, либо наоборот, препятствовать проявлению разных заболеваний [1]. У жителей арктической зоны происходит ускоренная по отношению к жителям средних широт инволюция физиологических функций и преждевременное старение организма [4].

Таблица 1 / Table 1

Показатели сердечно-сосудистой системы у военнослужащих, проходящих службу в различных климатогеографических поясах

Indicators of the cardiovascular system in military personnel undergoing military service in various climatogeographic zones

Показатель / Indicator	Климатический пояс / Climate zone			p
	арктический / arctic	умеренный / moderate	субтропический / subtropical	
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Systolic blood pressure, mm Hg ( $X \pm SD$ )	<b>125,1 ± 13,5</b>	121,7 ± 16,7	118,5 ± 14,8	<b>0,01</b>
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Diastolic blood pressure, mm Hg ( $X \pm SD$ )	81,9 ± 6,9	79,1 ± 5,8	79 ± 9,1	0,237
Частота сердечных сокращений, уд./мин / Heart rate, beats/min ( $X \pm SD$ )	77,0 ± 12,2	74,1 ± 10	74,6 ± 11,7	0,097
Жесткость сосудов, усл. ед. (норма: от -40 до -5) / Vascular stiffness, standard units, (norm: -40 to -5) ( $X \pm SD$ )	<b>3,1 ± 16,2</b>	-17,8 ± 11,9	-7,5 ± 13,9	<b>&lt;0,001</b>
Тип пульсовой волны, n человек (% выборки) / Pulse wave type, n people (% of the sample)	A — жесткая стенка артерий / A — the hard wall of the arteries	13 (13,4)	4 (5,7)	<b>22 (25)</b>
	B — средняя жесткость артериальной стенки / B — the average stiffness of the arterial wall	5 (5,2)	<b>0 (0)</b>	5 (5,7)
	C — высокая эластичность артериальной стенки / C — high elasticity of the arterial wall	79 (81,4)	<b>66 (94,3)</b>	61 (69,3)

Примечание. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия. ( $X \pm SD$ ) — среднее арифметическое значение и стандартное отклонение. Note. Statistically significant differences are highlighted in bold. ( $X \pm SD$ ) — arithmetic mean and standard deviation.

Таблица 2 / Table 2

Ассоциация полиморфных вариантов гена *LIPS* (*rs2043085* и *rs1532085*) с показателями сердечно-сосудистой системы у военнослужащих, проходящих службу в различных климатогеографических поясах  
 Association of polymorphic variants of the *LIPS* (*rs2043085* and *rs1532085*) gene with indicators of the cardiovascular system in military personnel undergoing military service in various climatogeographic zones

Показатель / Indicator	<i>LIPS</i> ( <i>rs2043085</i> )			<i>p</i>	<i>LIPS</i> ( <i>rs1532085</i> )			<i>p</i>	
	T/T	T/C	C/C		T/T	T/C	C/C		
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Systolic blood pressure, mm Hg ( $X \pm SD$ )	121,2 $\pm$ 11,0	120,9 $\pm$ 16,8	120,2 $\pm$ 20,3	0,624	122,6 $\pm$ 10,7	119,6 $\pm$ 17,7	121,7 $\pm$ 18,4	0,097	
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Diastolic blood pressure, mm Hg ( $X \pm SD$ )	80,5 $\pm$ 9,4	78,7 $\pm$ 6,8	80,6 $\pm$ 6,9	0,070	79,8 $\pm$ 9,1	79,0 $\pm$ 7,4	80,8 $\pm$ 6,2	0,098	
Частота сердечных сокращений, уд./мин / Heart rate, beats/min ( $X \pm SD$ )	75,4 $\pm$ 13,0	75,2 $\pm$ 10,2	75,6 $\pm$ 10,9	0,914	74,2 $\pm$ 13,3	75,6 $\pm$ 10,4	75,5 $\pm$ 11,1	0,849	
Жесткость сосудов, усл. ед. (норма: от -40 до -5) / Vascular stiffness, standard units (norm: -40 to -5) ( $X \pm SD$ )	3,0 $\pm$ 16,3	-4,6 $\pm$ 14,3	-5,8 $\pm$ 16,4	<b>0,006</b>	-3,3 $\pm$ 15,1	-1,8 $\pm$ 15,6	-4,6 $\pm$ 16,7	0,393	
Тип пульсовой волны, <i>n</i> человек (% выборки) / Pulse wave type, <i>n</i> people (% of the sample)	A — жесткая стенка артерий / A — the hard wall of the arteries	11 (21,2)	15 (19,2)	10 (13,9)	0,210	7 (23,3)	19 (20,0)	10 (13,0)	0,128
	B — средняя жесткость артериальной стенки / B — the average stiffness of the arterial wall	3 (05,8)	6 (07,7)	1 (01,4)		3 (10,0)	5 (05,3)	2 (02,6)	
	C — высокая эластичность артериальной стенки / C — high elasticity of the arterial wall	38 (73,1)	57 (73,1)	61 (84,7)		20 (66,7)	71 (74,7)	65 (84,4)	

Примечание. Полужирным шрифтом выделено статистически значимое различие. ( $X \pm SD$ ) — среднее арифметическое значение и стандартное отклонение. Note. Statistically significant differences are highlighted in bold. ( $X \pm SD$ ) — arithmetic mean and standard deviation.

По данным оценки функционального состояния сосудов (табл. 2) было выявлено повышение жесткости стенки артерий у военнослужащих с генотипом T/T гена печеночной липазы *LIPS* (*rs2043085*) до значения 3,0, что характеризует превышение среднего значения паспортного возраста обследуемых на 6–7 лет, и у этого же генотипа по типу пульсовой волны мы отметили тенденцию в увеличении жесткости стенки артерии (21,2 %). Тенденцию в высокой эластичности артериальной стенки мы наблюдаем у генотипов C/C (85 %) гена *LIPS* (*rs2043085* и *rs1532085*).

У военнослужащих, проходящих службу в различных климатогеографических поясах, обнаружены статистически значимые различия в частоте встречаемости генотипов гена *LIPS* (*rs2043085*):

в арктическом пояссе преимущественно генотип T/T (до 53 %), в умеренном — T/C (до 43 %), в субтропическом — C/C (до 40 %) (табл. 3). Наибольший средний общий стаж военной службы наблюдается у генотипа T/T — 13,2 года, что отражается на стаже военной службы по группам — более 10 лет (до 60 %) и в стаже военной службы на нынешнем месте — средний до 9,3 года.

Повышенная инактивация оксида азота свободными радикалами, образующимися в ходе перекисного окисления липидов, приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, повышению чувствительности сосудистой стенки к сосудосуживающим факторам, ускоряет развитие сосудистого ремоделирования, возникновение и прогрессирование артериальной гипертензии [2].

Таблица 3 / Table 3

Ассоциация полиморфизма *LIPC* (SNP) с местом рождения, стажем и местом прохождения военной службы  
Association of polymorphism *LIPC* (SNP) with place of birth, length of service and place of military service

Показатель / Indicator	арктический / arctic	LIPS (rs2043085)			p	LIPS (rs1532085)			p
		T/T	T/C	C/C		T/T	T/C	C/C	
Климатический пояс, n (%) / Climate zone, n (%)	арктический / arctic	<b>35 (53,0)</b>	33 (24,6)	32 (33,7)	<0,001	14 (30,4)	46 (31,3)	40 (39,2)	0,284
	умеренный/ moderate	17 (25,8)	<b>58 (43,3)</b>	25 (26,3)		18 (39,1)	56 (38,1)	26 (25,5)	
	субтропический / subtropical	14 (21,2)	43 (32,1)	<b>38 (40,0)</b>		14 (30,4)	45 (30,6)	36 (35,3)	
Служба на Крайнем Севере, n (%) / Service in the Far North, n (%)	нет / no	31 (47,0)	<b>101 (75,4)</b>	<b>63 (66,3)</b>	<0,001	32 (69,6)	101 (68,7)	62 (60,8)	0,372
	да / yes	<b>35 (53,0)</b>	33 (24,6)	32 (33,7)		14 (30,4)	46 (31,3)	40 (39,2)	
Возраст, лет / Age, years (X± SD)		34,0 ± 6,4	33,9 ± 7,9	33,1 ± 7,5	0,415	33,3 ± 6,1	34,2 ± 8,0	33,0 ± 7,2	0,548
Месторождение совпадает с местом службы, n (%) / Place of birth coincides with the place of service, n (%)	нет (сменил регион) / no (changed region)	35 (54,7)	49 (36,8)	56 (60,9)	0,001	18 (40,9)	60 (41,1)	62 (62,6)	0,002
	да (не менял регион) / yes (did not change region)	29 (45,3)	<b>84 (63,2)</b>	36 (39,1)		26 (59,1)	<b>86 (58,9)</b>	37 (37,4)	
Стаж, лет / Length of service, years (X± SD)		<b>13,2 ± 6,8</b>	11,7 ± 7,6	10,8 ± 7,7	<b>0,042</b>	12,2 ± 6,7	12,0 ± 7,6	11,2 ± 7,7	0,467
Стаж по группам, n (%) / Experience by group, n (%)	до 5 лет / up to 5 years	7 (10,8)	25 (19,8)	20 (21,7)	0,040	6 (13,6)	26 (18,7)	20 (20,0)	0,503
	5–10 лет / 5–10 years	19 (29,2)	39 (31,0)	35 (38,0)		15 (34,1)	42 (30,2)	36 (36,0)	
	больше 10 лет / more than 10 years	<b>39 (60,0)</b>	62 (49,2)	37 (40,2)		23 (52,3)	71 (51,1)	44 (44,0)	
Стаж на месте службы в настоящее время, лет / Length of service at the current duty station, years (X± SD)		<b>9,3 ± 6,1</b>	6,4 ± 5,1	6,0 ± 4,3	<b>0,002</b>	8,4 ± 5,7	7,4 ± 5,9	6,1 ± 4,2	0,162

Примечание. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия. (X± SD) — среднее арифметическое значение и стандартное отклонение. Note. Statistically significant differences are highlighted in bold. (X± SD) — arithmetic mean and standard deviation.

Одним из первых механизмов повреждения соудистой стенки у лиц, сменивших умеренный пояс на арктический, становится свободнорадикальное окисление липидов, активизирующееся под действием выраженных геомагнитных возмущений, характерных только для высоких широт. Адаптивные изменения сердечно-сосудистой системы, связанные с процессами удержания тепла в организме, обусловливают сосудистые реакции на периферии тела, которые имеют фазовый характер

при повышении упругости сосудистой стенки, отражающей сужение просвета сосудов и повышение уровня АД. Фазовая перестройка адаптационных механизмов системы кровообращения у мигрантов Арктики зависит от стажа пребывания: фаза дестабилизации — до 2 лет, фаза стабилизации — от 2 до 4 лет, переходный период — от 4 до 7–10 лет, фаза истощения — более 10 лет [5].

Таким образом, фаза истощения наблюдается у 21,2 % лиц с генотипом T/T гена *LIPS* (rs2043085),

Таблица 4 / Table 4

Показатели сердечно-сосудистой системы у военнослужащих, проходящих военную службу в различных климато-географических поясах, в зависимости от стажа службы  
Indicators of the cardiovascular system in military personnel undergoing military service in various climatogeographic zones, depending on the length of service

Показатель / Indicator	Стаж по группам / Experience by group			p
	до 5 лет / up to 5 years	5–10 лет / 5–10 years	больше 10 лет / more than 10 years	
Жесткость сосудов, усл. ед. (норма: от $-40$ до $-5$ ) / Vascular stiffness, standard units (norm: $-40$ to $-5$ ) ( $X \pm SD$ )	<b><math>-16,7 \pm 14,18</math></b>	<b><math>-7,97 \pm 14,33</math></b>	<b><math>0,48 \pm 16,04</math></b>	<b>&lt;0,001</b>
Тип пульсовой волны, <i>n</i> человек (% выборки) / Pulse wave type, <i>n</i> people (% of the sample)	A — жесткая стенка артерий / A — the hard wall of the arteries	8 (12,3)	5 (7,4)	<b>24 (20,9)</b>
	B — средняя жесткость артериальной стенки / B — the average stiffness of the arterial wall	2 (3,1)	0 (0)	7 (6,1)
	C — высокая эластичность артериальной стенки / C — high elasticity of the arterial wall	55 (84,6)	<b>63 (92,6)</b>	84 (73)

Примечание. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия. ( $X \pm SD$ ) — среднее арифметическое значение и стандартное отклонение. Note. Statistically significant differences are highlighted in bold. ( $X \pm SD$ ) — arithmetic mean and standard deviation.

у которых выявлено повышение жесткости стенки артерий из 20,9 % лиц (табл. 4) со стажем военной службы больше 10 лет.

Следует отметить, что гипобарическая гипоксия у обследуемых наблюдалась в арктическом и в среднегорье субтропического пояса, но повышение жесткости стенки артерий с превышением среднего значения паспортного возраста на 6–7 лет мы обнаружили только у военнослужащих, проходящих службу в арктическом поясе.

## ВЫВОДЫ

1. Выявлено значимое повышение системного артериального давления, повышение жесткости сосудов, стенок артерий у военнослужащих, проходящих службу в арктическом климатическом поясе. Выявлено значимое повышение жесткости стенки артерий (25 %) у военнослужащих, проходящих службу в условиях среднегорья субтропического пояса. Установлена высокая эластичность артериальной стенки (94,3 %) у военнослужащих, проходящих службу в условиях умеренного пояса.

2. Обнаружены статистически значимые различия в частоте встречаемости гена *LIPS* (*rs2043085*) у военнослужащих, проходящих службу в различных климатогеографических поясах: в арктическом поясе — преимущественно лица с генотипом Т/Т (до 53 %), в умеренном поясе — генотип Т/С (до 43 %), в субтропическом поясе — генотип С/С (до 40 %).

3. Установлена ассоциация генотипа Т/Т гена *LIPS* (*rs2043085*) с жесткостью сосудистой стенки

(до значения  $3,0 \pm 16,3$ ), что характеризует превышение среднего значения паспортного возраста обследуемых на 6–7 лет (преждевременное старение), и у этого же генотипа по типу пульсовой волны отмечается тенденция к увеличению жесткости стенки артерий (21,2 %) у военнослужащих со средним стажем службы  $13,2 \pm 6,8$  в возрасте 34 лет, проходящих службу в арктическом поясе, более 10 лет (20,9 %).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях арктического пояса при длительном (более 10 лет) воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды происходит истощение системы кровообращения, инволюция физиологических функций и преждевременное старение организма в виде перестройки сосудистых реакций по гипертоническому типу с прогрессированием жесткости сосудистой стенки, особенно у лиц с генотипом Т/Т гена *LIPS* (*rs2043085*).

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Баранов В.С., Баранова Е.В. Генетический паспорт – основа активного долголетия и максимальной продолжительности жизни // Успехи геронтологии. 2009. Т. 22, № 1. С. 84–91.
- Запесочная И.Л., Автандилов А.Г. Проблема адаптации сердечно-сосудистой системы при проживании на Крайнем Севере: учебное пособие. Москва: ГБОУ ДПО РМАПО, 2015.
- Мустафаева А.Г. Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и развития осложнений метаболического синдрома // Казанский медицинский журнал. 2018. Т. 99, № 5. С. 784–791. DOI: 10.17816/KMJ2018-784
- Солонин Ю.Г., Бойко Е.Р., Марков А.Л. Возрастная динамика функциональных показателей у мужчин в Заполярье // Успехи геронтологии. 2013. Т. 26, № 4. С. 647–651.
- Турчинский В.И. Ишемическая болезнь сердца на Крайнем Севере. Новосибирск: Наука, 1980.
- Andrés-Blasco I., Vinué Á., Herrero-Cervera A., et al. Hepatic lipase inactivation decreases atherosclerosis in insulin resistance by reducing LIGHT/Lymphtoxin  $\beta$ -Receptor pathway // Thromb Haemost. 2016. Vol. 116, No. 2. P. 379–393. DOI: 10.1160/TH15-10-0773
- Hasham S.N., Pillarisetti S. Vascular lipases, inflammation and atherosclerosis // Clin Chim Acta. 2006. Vol. 372, No. 1–2. P. 179–183. DOI: 10.1016/j.cca.2006.04.020
- Kobayashi J., Miyashita K., Nakajima K., Mabuchi H. Hepatic Lipase: a Comprehensive View of its Role on Plasma Lipid and Lipoprotein Metabolism // J Atheroscler Thromb. 2015;22(10):1001–1011. DOI: 10.5551/jat.31617
- Teng M-S., Wu S., Hsu L-A., et al. Pleiotropic association of LIPC variants with lipid and urinary 8-hydroxy deoxyguanosine levels in a Taiwanese population // Lipids Health. 2019. Vol. 18. ID 111. DOI: 10.1186/s12944-019-1057-9

## ◆ Информация об авторах

\*Алексей Викторович Лемещенко – канд. мед. наук, докторант кафедры патологической физиологии. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6786-2332>; e-mail: lav\_1981@mail.ru

Максим Анатольевич Лысиков – начальник терапевтического отделения. Филиал № 8 ФГКУ «1469-й Военно-морской госпиталь» Минобороны России, архипелаг Новая Земля, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8446-8601>; e-mail: anestesiolog2006@rambler.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## REFERENCES

- Baranov VS, Baranova HV. Genetic-pass – basic contribution to active longevity and maximal life-span duration. *Advances in Gerontology*. 2009;22(1):84–91. (In Russ.)
- Zapesochnaya IL, Avtandilov AG. *Problema adaptatsii serdechno-sosudistoi sistemy pri prozhivanii na Kraynem Severe: uchebnoe posobie*. Moscow: GBOU DPO RMAPO, 2015. (In Russ.)
- Mustafaeva AG. Relationship between endothelial dysfunction and development of complications of metabolic syndrome. *Kazan medical journal*. 2018;99(5):784–791. (In Russ.) DOI: 10.17816/KMJ2018-784
- Solonin YuG, Bojko ER, Markov AL. Age dynamics of functional parameters in men in the polar region. *Advances in Gerontology*. 2013;26(4):647–651. (In Russ.)
- Turchinskii VI. *Ishemicheskaya bolezнь serdtsa na Kraynem Severe*. Novosibirsk: Nauka, 1980. (In Russ.)
- Andrés-Blasco I, Vinué Á, Herrero-Cervera A, et al. Hepatic lipase inactivation decreases atherosclerosis in insulin resistance by reducing LIGHT/Lymphtoxin  $\beta$ -Receptor pathway. *Thromb Haemost*. 2016;116(2):379–393. DOI: 10.1160/TH15-10-0773
- Hasham SN, Pillarisetti S. Vascular lipases, inflammation and atherosclerosis. *Clin Chim Acta*. 2006;372 (1–2):179–183. DOI: 10.1016/j.cca.2006.04.020
- Kobayashi J, Miyashita K, Nakajima K, Mabuchi H. Hepatic lipase: a comprehensive view of its role on plasma lipid and lipoprotein metabolism. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(10):1001–1011. DOI: 10.5551/jat.31617
- Teng M-S., Wu S., Hsu L-A., et al. Pleiotropic association of LIPC variants with lipid and urinary 8-hydroxy deoxyguanosine levels in a Taiwanese population. *Lipids Health*. 2019;18:111. DOI: 10.1186/s12944-019-1057-9

## ◆ Information about the authors

\*Alexey V. Lemeshchenko – MD, PhD, doctoral student, Department of pathological physiology. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6786-2332>; e-mail: lav\_1981@mail.ru

Maxim A. Lysikov – head of the Therapeutic Department. 1469 Naval Hospital, 8 Branch, Novaya Zemlya Archipelago, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8446-8601>; e-mail: anestesiolog2006@rambler.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14181-88>

Научная статья

## ВЛИЯНИЕ ОБЩЕГО СТАЖА ВОЕННОЙ СЛУЖБЫ И СЛУЖБЫ В ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ КЛИМАТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ НА ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

© А.А. Семенов<sup>1, 2</sup>, А.В. Лемещенко<sup>1</sup>, В.В. Криштоп<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Семенов А.А., Лемещенко А.В., Криштоп В.В. Влияние общего стажа военной службы и службы в экстремальных климатических условиях на показатели сердечно-сосудистой системы // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 1. – С. 81–88.

**Актуальность.** Состояние сердечно-сосудистой системы – одно из центральных звеньев адаптации военнослужащих и лиц, задействованных в приоритетных отраслях экономики, к экстремальным климатическим условиям арктического и субтропического поясов.

**Цель** – оценить показатели сердечно-сосудистой системы у военнослужащих в зависимости от стажа военной службы в экстремальных климатических условиях.

**Материалы и методы.** В одномоментное рандомизированное поперечное исследование были включены 313 мужчин-военнослужащих по контракту, 28–40 лет. Обследуемые были объединены в три группы: проходящие службу в арктическом поясе, в умеренном поясе и группу проходящих службу в условиях среднегорья субтропического пояса. Альтернативным способом деления выборки стало распределение военнослужащих согласно стажу пребывания в текущих климатогеографических условиях. Проводилась пульсоксиметрия и оценка регионарного кровообращения.

**Результаты.** У военнослужащих, проходящих службу в условиях арктического и субтропического поясов, в отличие от службы в умеренном климатическом поясе выявлен комплекс изменений, включающий в себя: рост доли военнослужащих с артериальной гипоксемией и увеличение жесткости сосудов, связанное с ростом доли военнослужащих с типом пульсовой волны А, соответствующей жесткой стенки артерии, и снижением доли лиц с типом пульсовой волны С, соответствующей высокой эластичности артериальной стенки. У военнослужащих, проходящих службу в условиях среднегорья субтропического пояса, увеличение жесткости сосудов было менее выражено, но охватывало больший процент военнослужащих. По мере роста срока службы постепенно нарастает жесткость сосудов с  $-16,7 \pm 14,2$  усл. ед. в первые 5 лет до  $-8,0 \pm 14,3$  усл. ед. в 5–10 лет и до  $0,5 \pm 16,0$  усл. ед. у военнослужащих со сроком службы более 10 лет.

**Заключение.** С увеличением длительности пребывания в неблагоприятных климатических условиях арктического и среднегорья субтропического поясов происходит истощение сердечно-сосудистой системы в виде снижения сатурации и нарастания артериальной гипоксемии с перестройкой сосудистых реакций по гипертоническому типу при стаже более 10 лет.

**Ключевые слова:** Арктика; среднегорье; субтропический пояс; экстремальные климатические условия; географическая широта; стаж службы; фотоплетизмография; жесткость сосудов; сатурация; артериальная гипоксемия.

Поступила: 12.12.2022

Одобрена: 23.01.2023

Принята к печати: 27.02.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14181-88>

Research Article

## THE INFLUENCE OF THE TERM OF MILITARY SERVICE AND EXTREME CLIMATIC CONDITIONS ON THE PARAMETERS OF CARDIOVASCULAR SYSTEM

© Alexey A. Semenov<sup>1,2</sup>, Alexey V. Lemeshchenko<sup>1</sup>, Vladimir V. Kryshtop<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Semenov AA, Lemeshchenko AV, Kryshtop VV. The influence of the term of military service and extreme climatic conditions on the parameters of cardiovascular system. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(1):81–88. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14181-88>

**BACKGROUND:** The state of the cardiovascular system is one of the central links in the adaptation of servicemen and persons involved in priority sectors of the economy to the extreme climatic conditions of the Arctic and Subtropical zones.

**AIM:** To evaluate the indicators of the cardiovascular system in military personnel, depending on the length of military service in extreme climatic conditions.

**MATERIALS AND METHODS:** A single-stage randomized cross-sectional study included 313 male contract servicemen, 28–40 years old. The subjects were grouped into three groups: those serving in the Arctic zone, in the Middle Zone and a group serving in the conditions of the mid-mountain Subtropical zone. An alternative way of dividing the sample was the distribution of military personnel according to the length of stay in the current climatic and geographical conditions. Pulse oximetry and assessment of regional blood circulation were performed.

**RESULTS:** In military personnel serving in the Arctic and Subtropical zones, in contrast to service in the Middle climatic zone, a set of changes was revealed, including: an increase in the proportion of military personnel with arterial hypoxemia and an increase in vascular stiffness associated with an increase in the proportion of military personnel with pulse wave type A, corresponding to a rigid artery wall, and a decrease in the proportion of persons with pulse wave type waves with, corresponding to the high elasticity of the arterial wall. In military personnel serving in the conditions of the mid-mountain Subtropical zone, the increase in vascular stiffness was less pronounced, but covered a larger percentage of military personnel. As the service life increases, vascular stiffness gradually increases from  $-16,7 \pm 14,2$  conl. units, in the first 5 years, to  $-8,0 \pm 14,3$  conl. units in 5–10 years, and to  $0,5 \pm 16,0$  conventional units in military personnel with a service life of more than 10 years.

**CONCLUSIONS:** With an increase in the duration of stay in unfavorable climatic conditions of the Arctic and mid-mountain Subtropical zones, the cardiovascular system is depleted in the form of a decrease in saturation and an increase in arterial hypoxemia with a restructuring of vascular reactions according to hypertension with an experience of more than 10 years.

**Keywords:** Arctic; middle mountains; subtropical zone; extreme climatic conditions; geographical latitude; service experience; photoplethysmography; vascular stiffness; saturation; arterial hypoxemia.

Received: 12.12.2022

Revised: 23.01.2023

Accepted: 27.02.2023

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Оптимизация адаптации к экстремальным климатическим условиям — одна из фундаментальных задач, направленная на повышение эффективности труда и здоровьесбережение военнослужащих и лиц, задействованных в приоритетных отраслях экономики. Совокупность климатогеографических и экологических характеристик Арктического региона: гипобарическая гипоксия, низкие температуры, особенности фотопериодичности, электромагнитные возмущения и магнитные бури, воздействие космического излучения и геомагнитных флуктуаций, «холодовая гипоксия», вызванная ростом коэффициента утилизации кислорода тканями, приводит к напряжению механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы, что определяет повышенные требования к состоянию здоровья военнослужащих [5]. Субтропический климат с устойчиво высокой температурой так же замедляет утилизацию кислорода тканями, что может приводить к росту артериального давления, сужению артериол и перегрузке миокарда, что также обуславливает повышенные требования к сердечно-сосудистой системе [3]. Вместе с тем мы не смогли обнаружить в доступной нам литературе сравнительных исследований адаптации сердечно-сосудистой системы к условиям арктического и субтропического поясов. Однако обратное исследование, направленное на оценку адаптации к условиям умеренного климатического пояса у лиц, родившихся в условиях арктических и субтропического регионов, продемонстрировало ряд общих черт и значимых отличий [1].

Цель — оценить показатели сердечно-сосудистой системы у военнослужащих в зависимости от стажа военной и от экстремальных климатических условий.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одномоментное рандомизированное поперечное исследование были включены 313 мужчин военнослужащих по контракту, по результатам медицинского освидетельствования военно-врачебной комиссией признанных годными к военной службе, к службе по военно-учетной специальности, проходящих службу в Российской Федерации. Возраст участников эксперимента составил от 28 до 40 лет. Обследуемые были объединены в три группы: 1-я группа — 97 человек, проходящих службу в арктическом поясе (28–40 лет), 2-я группа — 129 человек, проходящих службу в умеренном поясе (28–40 лет), 87 человек, проходящих службу в условиях среднегорья субтропического пояса. Альтернативным способом групп-

ировки стало распределение военнослужащих по времени пребывания в текущих климатогеографических условиях на группы со стажем менее 5 лет, 5–10 лет и более 10 лет. Обследование проводилось в марте–апреле. Все участники были проинформированы о проведении исследования и дали на него информированное добровольное согласие. Проводилась пульсоксиметрия на приборе Betty BM1000B и оценка регионарного кровообращения с использованием прибора АнгиоСкан-01П на основе исследования формы объемной пульсовой волны фотоплетизмографическим датчиком.

Определяли sistолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление (мм рт. ст.), частоту сердечных сокращений (уд./мин), жесткость сосудов по данным фотоплетизмографии в условных единицах, сатурацию кислородом артериальной крови ( $SpO_2$ ) в процентах. Статистическую обработку данных выполняли при помощи электронных таблиц Microsoft Excel 2019 и SPSS Statistics 26.

Перед началом анализа проверяли соответствие распределения всех количественных показателей закону нормального распределения при помощи критерия Шапиро – Уилка. Исследуемые группы были охарактеризованы при помощи среднего арифметического значения и стандартного отклонения ( $X \pm SD$ ). Для качественных данных основной характеристикой являлось число военнослужащих, соответствующих диапазону значений критерия и процент общей выборки.

Для оценки значимости различий средних значений количественных показателей использовали тест Краскела – Уоллиса. При оценке частот встречаемости проверка гипотезы о происхождении групп, сформированных по качественному признаку, из одной и той же популяции проводилась на основе построения таблиц сопряженности наблюдаемых и ожидаемых частот с применением критерия хи-квадрат Пирсона. При статистической обработке таблиц  $2 \times 2$  и при количестве ячеек менее 5 использовался точный критерий Фишера. Различия признавали значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У военнослужащих, проходящих службу в условиях арктического пояса, в отличие от службы в умеренном климатическом поясе, выявлен комплекс изменений, включающий рост доли лиц с артериальной гипоксемией до 15,0–15,3 %, повышение САД ( $125,1 \pm 13,5$  мм рт. ст.) и ДАД ( $81,9 \pm 6,9$  мм рт. ст.), частоту сердечных сокращений ( $77,0 \pm 12,2$  уд./мин), увеличение жесткости сосудов до  $3,1 \pm 16,2$  усл. ед. было связано

с ростом доли военнослужащих с типом пульсовой волны А, соответствующей жесткой стенки артерии (13,4 %; у служащих в умеренном поясе только 5,7 %), и снижением доли лиц с типом пульсовой волны С, соответствующей высокой эластичности артериальной стенки (81,4 %; у служащих в умеренном поясе 94,3 %).

У проходящих службу в условиях субтропического пояса наблюдался комплекс перестроек, аналогичный изменениям в условиях арктического пояса. Выявлено также увеличение доли военнослужащих с артериальной гипоксемией. Увеличение жесткости сосудов было менее выражено — до  $-7,5 \pm 13,9$ , но охватывало больший процент выборки. Рост доли военнослужащих с типом пульсовой волны А, соответствующей

жесткой стенке артерии, достигал 25,0 % (у служащих в арктическом поясе 13,4 %) и со снижением доли лиц с типом пульсовой волны С, соответствующей высокой эластичности артериальной стенки (69,3 %; у военнослужащих в арктическом поясе 81,4 %). Однако систолическое артериальное давление не увеличено (табл. 1).

При разделении участников на группы по стажу установлено, что по мере роста срока службы постепенно нарастает жесткость сосудов с  $-16,7 \pm 14,2$  в первые 5 лет, до  $-8,0 \pm 14,3$  в 5–10 лет и до  $0,5 \pm 16,0$  усл. ед. у военнослужащих со сроком службы более 10 лет.

Однако по большинству других показателей преимущественно достоверные различия приходятся или на короткий (до 5 лет) или длительный

Таблица 1 / Table 1

Функциональные показатели военнослужащих, проходящих службу в различных климатогеографических поясах  
Functional indicators of military personnel undergoing military service in various climatogeographic zones

Показатель / Indicator	Климатический пояс / Climate zone			p
	арктический / arctic	умеренный / moderate	субтропический / subtropical	
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Systolic blood pressure, mm Hg ( $X \pm SD$ )	<b>125,1 ± 13,5</b>	121,7 ± 16,7	118,5 ± 14,8	0,01
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Diastolic blood pressure, mm Hg ( $X \pm SD$ )	81,9 ± 6,9	79,1 ± 5,8	79,0 ± 9,1	0,237
Частота сердечных сокращений, уд./мин / Heart rate, beats/min ( $X \pm SD$ )	77,0 ± 12,2	74,1 ± 10	74,6 ± 11,7	0,097
Фотоплетизмография / Photoplethysmography				
Жесткость сосудов, усл. ед. (норма: от $-40$ до $-5$ ) / Vascular stiffness, standard units (norm: $-40$ to $-5$ ), ( $X \pm SD$ )	<b>3,1 ± 16,2</b>	$-17,8 \pm 11,9$	<b><math>-7,5 \pm 13,9</math></b>	<0,001
Тип пульсовой волны, <i>n</i> человек (% выборки) / Pulse wave type, <i>n</i> people (% of the sample)	A — жесткая стенка артерий / A — the hard wall of the arteries	<b>13 (13,4)</b>	<b>4 (5,7)</b>	<b>22 (25,0)</b>
	B — средняя жесткость артериальной стенки / B — the average stiffness of the arterial wall	<b>5 (5,2)</b>	<b>0</b>	<b>5 (5,7)</b>
	C — высокая эластичность артериальной стенки / C — high elasticity of the arterial wall	<b>79 (81,4)</b>	<b>66 (94,3)</b>	<b>61 (69,3)</b>
Показатели периферического насыщения кислородом / Indicators of peripheral oxygen saturation				
SpO <sub>2</sub> , % ( $X \pm SD$ )	96,6 ± 1,4	97,7 ± 1,0	96,5 ± 1,1	<0,001
Норма — 96–99 %, <i>n</i> человек (% выборки) / The norm is 96–99 %, <i>n</i> people (% of the sample)	83 (84,7)	93 (98,9)	74 (84,1)	<0,001
Артериальная гипоксемия, <i>n</i> человек (% выборки) / Arterial hypoxemia, <i>n</i> people (% of the sample)	<b>15 (15,3)</b>	1 (1,1)	<b>14 (15,9)</b>	

Примечание. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия. ( $X \pm SD$ ) — среднее арифметическое значение и стандартное отклонение. Note. Statistically significant differences are highlighted in bold. ( $X \pm SD$ ) — arithmetic mean and standard deviation.

(более 10 лет) срок службы. Так, в группе до 5 лет службы отмечается достоверное снижение САД до  $117,3 \pm 20,1$  мм рт. ст., а в группе военнослужащих со сроком службы более 10 лет достоверно повышенено среднее САД до  $127,8 \pm 11,8$  мм рт. ст. При сроке службы более 10 лет также отмечен достоверный рост доли военнослужащих с артериальной гипоксемией до 14,8 %, что сопровождается достоверным снижением средних показателей сатурации крови до  $96,6 \pm 1,4$  %. В группе военнослужащих со сроком службы более 10 лет достоверно увеличена доля лиц с типом пульсовой волны А, соответствующей жесткой стенке артерии до 20,9 %. Особенный статус групп военнослужащих со сроком службы до 5 лет и более 10 лет подтверждает достоверно более высокая доля лиц

с типом пульсовой волны С, соответствующей высокой эластичности стенки артерии (92,6 %) в группе военнослужащих со сроком службы 5–10 лет (табл. 2).

Абсолютный или относительный недостаток кислорода является общей чертой многих сердечно-сосудистых заболеваний, что может способствовать их манифестации и прогрессированию [11]. Критическую роль в транспорте кислорода по сосудистому руслу, а также при переносе и утилизации тканями играет эндотелий — первый слой клеток, контактирующий с кровью. На гипоксию эти клетки реагируют секрецией НИФ — группой транскрипционных факторов [13], что вызывает рост экспрессии генов VEGF и эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), и как следствие увеличение

Таблица 2 / Table 2

Функциональные показатели военнослужащих в зависимости от стажа службы  
Functional indicators of military personnel depending on the length of military service

Показатель / Indicator	Стаж по группам / Experience in groups			P
	до 5 лет	5–10 лет	>10 лет	
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Systolic blood pressure, mm Hg ( $X \pm SD$ )	$117,3 \pm 20,1$	$123,3 \pm 7,5$	$127,8 \pm 11,8$	<b>0,001</b>
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Diastolic blood pressure, mm Hg ( $X \pm SD$ )	$78,1 \pm 7,2$	$79,8 \pm 7,1$	<b><math>83,1 \pm 7,5</math></b>	<b>0,022</b>
Частота сердечных сокращений, уд./мин / Heart rate, beats/min ( $X \pm SD$ )	$74 \pm 11$	$76 \pm 10$	$75 \pm 12$	0,498
Жесткость сосудов, усл. ед. (норма: от -40 до -5) / Vascular stiffness, standard units (norm: -40 to -5), ( $X \pm SD$ )	<b><math>-16,7 \pm 14,2</math></b>	<b><math>-8,0 \pm 14,3</math></b>	<b><math>0,5 \pm 16,0</math></b>	<0,001
Тип пульсовой волны, <i>n</i> человек (% выборки) / Pulse wave type, <i>n</i> people (% of the sample)	A — жесткая стенка артерий / A — the hard wall of the arteries	8 (12,3)	5 (7,4)	<b>24 (20,9)</b>
	B — средняя жесткость артериальной стенки / B — the average stiffness of the arterial wall	2 (3,1)	0	7 (6,1)
	C — высокая эластичность артериальной стенки / C — high elasticity of the arterial wall	55 (84,6)	<b>63 (92,6)</b>	84 (73,0)
Показатели периферического насыщения кислородом / Indicators of peripheral oxygen saturation				
SpO <sub>2</sub> , % ( $X \pm SD$ )	$97,2 \pm 1,2$	$97,2 \pm 1,1$	<b><math>96,6 \pm 1,4</math></b>	<b>0,002</b>
Норма — 96–99 %, <i>n</i> человек (% выборки) / The norm is 96–99 %, <i>n</i> people (% of the sample)	63 (90,0)	78 (96,3)	104 (85,2)	<b>0,039</b>
Артериальная гипоксемия, <i>n</i> человек (% выборки) / Arterial hypoxemia, <i>n</i> people (% of the sample)	7 (10,0 %)	3 (3,7 %)	<b>8 (14,8 %)</b>	

*Примечание.* Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия. ( $X \pm SD$ ) — среднее арифметическое значение и стандартное отклонение. *Note.* Statistically significant differences are highlighted in bold. ( $X \pm SD$ ) — arithmetic mean and standard deviation.

синтеза эндотелиального фактора роста и индуциальной eNOS [12]. В свою очередь, это увеличивает синтез монооксида азота в результате окисления L-аргинина в присутствии НАДФН, с образованием L-цитруллина и НАДФ.

Биологические эффекты оксида азота опосредованы его концентрацией. Малые физиологические концентрации NO ( $<10^{-6}$  М), которые сопровождают функционирование конститтивных изоформ eNOS, оказывают цито- и нейропротекторное действие. В обычном состоянии eNOS в 80 % является конститтивной и в 20 % — индуциальной ферментативной формой [6], но когда доля последней возрастает, у NO проявляется цитотоксическое и провоспалительное действие. Окисленные липопротеины низкой плотности подавляют синтез NO в тромбоцитах, стимулируют их агрегацию, образование тромбоксана A2 и серотонина, приводя к развитию эндотелиальной дисфункции [4], что может обуславливать рост жесткости стенки сосудов по мере увеличения стажа службы в исследуемых климатических зонах.

При стаже службы до 5 лет рост САД, вероятно, связан с описанной выше активацией и повреждением эндотелиальных клеток, приводящими к патологическому ответу даже на обычные стимулы в виде вазоконстрикции, тромбообразования, усиления клеточной пролиферации, гиперкоагуляции с внутрисосудистым отложением фибриногена [2]. В росте САД свою роль также играет развитие общего адаптационного синдрома как универсального индикатора адаптационно-приспособительных реакций организма [10].

Однако тип пульсовой волны, соответствующий типу А, жесткая стенка артерий появляется только спустя более чем 10 лет службы, что свидетельствует о структурных перестройках. Патоморфологический субстрат такой степени жесткости артериального русла — артериосклероз, характеризующийся постепенным уменьшением в сосудистой стенке содержания эластина и повышением коллагена [8]. Эластин является наиболее инертным веществом в организме и обладает периодом полураспада в несколько десятилетий, поскольку его молекулы стабилизированы поперечными сшивками, но их разрушение в результате длительного воспаления под действием матричных металлопротеиназ предрасполагает к минерализации кальцием и фосфором [7].

Интересно, что влияние арктического и среднегорья субтропического типов климата на показатели сердечно-сосудистой системы имеет много общего, что, вероятно, связано с нарушением утилизации кислорода тканями, наблюдаемым в обо-

их случаях. Литературные данные свидетельствуют, что перестройка системы кровообращения у лиц, мигрировавших в арктический пояс, протекает стадийно, формируя фазу дестабилизации (до 2 лет), фазу стабилизации (от 2 до 4 лет), переходный период (от 4 до 7–10 лет) и фазу истощения (более 10 лет) [9]. Адаптация систем к экстремальным климатическим условиям протекает асинхронно, и во время смены адаптационных периодов организм человека находится в разбалансированном состоянии. Это согласуется с данными, полученными в нашем исследовании.

## ВЫВОДЫ

1. Наиболее важными периодами военной службы, требующими повышенного внимания к профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы, являются интервалы до 5 лет и после 10 лет стажа.

2. С увеличением длительности пребывания в неблагоприятных климатических условиях арктического и среднегорья субтропического поясов происходит истощение сердечно-сосудистой системы в виде снижения сатурации и нарастания артериальной гипоксемии с перестройкой сосудистых реакций по гипертоническому типу при стаже более 10 лет.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Authors' contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балашов В.Н., Удовиченко О.А., Евдокимов В.Г. Влияние климата на состояние здоровья и развитие

- респираторной патологии у иностранных граждан, обучающихся в военно-учебных заведениях РФ // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2014. № 51. С. 69–74.
2. Бобкова И.Н., Чеботарева И.В., Рамеев В.В., и др. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронического гломерулонефрита, современные возможности ее коррекции // Терапевтический архив. 2005. Т. 77, № 6. С. 92–96.
  3. Вондимтека Т.Д., Шаов М.Т., Пшикова О.В. Изменение адаптационного потенциала организма в условиях высокогорья и субтропического климата под воздействием физических упражнений // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2014. Т. 16, № 5. С. 291–294.
  4. Криштоп В.В., Пахрова О.А., Стрельников А.И. Основы системной гемореологии. Иваново: Ивановская государственная медицинская академия, 2015. 128 с.
  5. Кузнецов И.А., Куликов А.В., Морозова Е.А., Мамин Р.Х. К вопросу о физической выносливости как средстве повышения неспецифической устойчивости военнослужащих войск ПВО-про к выполнению боевых и специальных задач в условиях жаркого климата // Актуальные проблемы физической и специальной подготовки силовых структур. 2019. № 3. С. 93–97.
  6. Кузнецова В.Л., Соловьева А.Г. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 4. С. 462.
  7. Терегулов Ю.Э., Маянская С.Д., Терегурова Е.Т. Изменения эластических свойств артерий и гемодинамические процессы // Практическая медицина. 2017. № 2. С. 14–20.
  8. Туктаров А.М., Филиппов А.Е., Обрезан А.А., Куколь Л.В. Возможности контурного анализа пульсовой волны в диагностике раннего сосудистого старения // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020. Т. 16, № 3. С. 356–362. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-06-15
  9. Турчинский В.И. Ишемическая болезнь сердца на Крайнем Севере. Новосибирск: Наука, 1980.
  10. Ушаков А.В., Иванченко В.С., Гагарина А.А. Патогенетические механизмы формирования стойкой артериальной гипертензии при хроническом психоэмоциональном напряжении // Артериальная гипертензия. 2016. Т. 22, № 2. С. 128–143. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-2-128-143
  11. Chen P-S., Chiu W-T., Hsu P-L., et al. Pathophysiological implications of hypoxia in human diseases // J Biomed Sci. 2020. Vol. 27. ID 63. DOI: 10.1186/s12929-020-00658-7
  12. Rodriguez-Miguel P., Lima-Cabello E., Martínez-Flórez S., et al. Hypoxia-inducible factor-1 modulates the expression of vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase induced by eccentric exercise // J Appl Physiol. 2015. Vol. 118, No. 8. P. 1075–1083. DOI: 10.1152/japplphysiol.00780.2014
  13. Wong B.W., Marsch E., Treps L., et al. Endothelial cell metabolism in health and disease: Impact of hypoxia // EMBO J. 2017. Vol. 36, No. 15. P. 2187–2203. DOI: 10.15252/embj.201696150

## REFERENCES

1. Balashov VN, Udovichenko OA, Evdokimov VG. Climate impact on health and respiratory pathology development in foreign people studying at the Russian military academy. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2014;(51):69–74. (In Russ.)
2. Bobkova IN, Chebotareva IV, Rameev VV, et al. Rol ehndotelial'noi disfunktii v progressirovani khronicheskogo glomerulonefrita, sovremennoye vozmozhnosti ee korrektii. *Therapeutic archive*. 2005;77(6):92–96. (In Russ.)
3. Wondimteka TD, Shaov MT, Pshikova OV. Change of adaptation potential of the organism in the conditions of highlands and subtropical climate as a result of physical exercises. *Izvestia of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2014;16(5):291–294. (In Russ.)
4. Krishtop VV, Pakhrova OA, Strel'nikov AI. *Osnovy sistemnoi gemoreologii*. Ivanovo: Ivanovskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya, 2015. 128 p. (In Russ.)
5. Kuznetsov IA, Kulikov AV, Morozova EA, Mamin RKh. Physical endurance as a means of increasing non-specific resistance of servicemen of Air and Missile Defence Troops to perform combat and special mission in heat extreme conditions. *Actual problems of physical and special training of law enforcement agencies*. 2019;(3):93–97. (In Russ.)
6. Kuznetsova VL, Soloveva AG. Nitric oxide: properties, biological role, mechanisms of action. *Modern Problems of Science and Education*. 2015;(4):462. (In Russ.)
7. Teregulov YuE, Mayanskaya SD, Teregulova ET. Changes in elastic properties of arteries and hemodynamic processes. *Practical medicine*. 2017;(2):14–20. (In Russ.)
8. Tuktarov AM, Filippov AE, Obrezan AA, Kukol' LV. Possibilities of Pulse Wave Contour Analysis in Diagnostics of Early Vascular Aging. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(3):356–362. (In Russ.) DOI: 10.20996/1819-6446-2020-06-15
9. Turchinskii VI. *Ishemicheskaya bolez' serdtsa na Kрайнем Севере*. Novosibirsk: Nauka, 1980. (In Russ.)
10. Ushakov AV, Ivanchenko VS, Gagarina AA. Pathogenic mechanisms of arterial hypertension in

- patients with chronic psychoemotional stress. *Arterial Hypertension*. 2016;22(2):128–143. (In Russ.) DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-2-128-143
11. Chen P-S, Chiu W-T, Hsu P-L, et al. Pathophysiological implications of hypoxia in human diseases. *J Biomed Sci*. 2020;27:63. DOI: 10.1186/s12929-020-00658-7
12. Rodriguez-Miguelez P, Lima-Cabello E, Martínez-Flórez S, et al. Hypoxia-inducible factor-1 modulates the expression of vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase induced by eccentric exercise. *J Appl Physiol*. 2015;118(8): 1075–1083. DOI: 10.1152/japplphysiol.00780.2014
13. Wong BW, Marsch E, Treps L, et al. Endothelial cell metabolism in health and disease: Impact of hypoxia. *EMBO J*. 2017;36(15):2187–2203. DOI: 10.15252/embj.201696150

#### ◆ Информация об авторах

Алексей Анатольевич Семенов – канд. мед. наук, докторант кафедры нормальной анатомии. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1977-7536>; e-mail: semfeodosia82@mail.ru

\*Алексей Викторович Лемещенко – канд. мед. наук, докторант кафедры патологической физиологии. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6786-2332>; e-mail: lav\_1981@mail.ru

Владимир Владимирович Криштоп – канд. мед. наук, доцент кафедры морфологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9267-5800>; e-mail: chrisstop@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

#### ◆ Information about the authors

Alexey A. Semenov – MD, PhD, doctoral student, Department of normal anatomy. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1977-7536>; e-mail: semfeodosia82@mail.ru

\*Alexey V. Lemeshchenko – MD, PhD, doctoral student, Department of pathological physiology. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6786-2332>; e-mail: lav\_1981@mail.ru

Vladimir V. Krishtop – MD, PhD, assistant professor, Department of Morphology. Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9267-5800>; e-mail: chrisstop@mail.ru



---

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14189-98>

Research Article

## WHAT IS THE CURRENT STATUS OF THE COVID PANDEMIC? WHAT CAN/SHOULD WE DO AT THIS POINT?

© Robert M. Rennebohm

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Rennebohm RM. What is the current status of the covid pandemic? What can/should we do at this point? *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(1):89–98. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14189-98>

As a direct result of the mass vaccination campaign against COVID (in all age groups), humanity is likely to face a threatening situation that could potentially become catastrophic. The mass vaccination campaign has caused multiple increasingly contagious dominant variants of the SARS-CoV-2 virus.

The reason is the phenomenon of “immune escape”, neutralizing antibodies induced by the vaccine quickly cease their function, and vaccine non-neutralizing antibodies can make the virus more contagious – a form of antibody-mediated or “antibody dependent amplification” of the infection.

Thus, anti-COVID vaccines do not teach the innate immune system to fight the virus, but instead non-neutralizing vaccine antibodies neutralize the innate immune system of those who are vaccinated. Vaccines against COVID do not contribute to the formation of collective immunity, but, on the contrary, make the virus more contagious. The mass vaccination campaign predisposes to “depletion of immunity” in vaccinated people. Vaccinated people (of all ages) are currently repeatedly re-infected with SARS-CoV-2. The depletion of immunity decreases a vaccinated person’s ability to cope not only with SARS-CoV-2 but with other infections, including EBV, CMV, herpes virus and even tuberculosis. To solve the problem, it is necessary to put an end to simplistic and incorrect directives, to create conditions for a constructive dialogue between scientists and doctors who were responsible for the prevailing narrative about COVID and the policy of combating it, and those scientists and doctors who challenged the prevailing narrative and its policies. We must also encourage such dialogue among citizens – dialogue and demystifying education that will improve understanding of the COVID situation, create consensus, and unite people in positive, constructive efforts to save lives and end this pandemic.

**Keywords:** COVID-19; pandemic; vaccination; immunity.

---

Received: 14.12.2023

Revised: 18.01.2023

Accepted: 27.02.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14189-98>  
Научная статья

## КАКОВА ТЕКУЩАЯ СИТУАЦИЯ С ПАНДЕМИЕЙ COVID? ЧТО МЫ МОЖЕМ И ДОЛЖНЫ СДЕЛАТЬ НА ЭТОМ ЭТАПЕ?

© Роберт М. Реннебом

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург

Для цитирования: Реннебом Р.М. Какова текущая ситуация с пандемией COVID? Что мы можем и должны сделать на этом этапе? // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 1. – С. 89–98. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14189-98>

Как прямой результат кампании массовой вакцинации против COVID (во всех возрастных группах) человечество, вероятно, столкнется с угрожающей ситуацией, которая потенциально может стать катастрофической. Кампания массовой вакцинации стала причиной развития продолжительной серии все более заразных доминантных вариантов вируса SARS-CoV-2.

Это связано с тем, что из-за феномена «иммунного побега» нейтрализующие антитела, индуцированные вакциной, быстро перестают быть нейтрализующими, а вакцинальные ненейтрализующие антитела могут сделать вирус более заразным – форма опосредованного антителами или «антителозависимого усиления» инфекции.

Таким образом, вакцины против COVID не учат врожденную иммунную систему бороться с вирусом, а вместо этого ненейтрализующие вакциновые антитела нейтрализуют врожденную иммунную систему тех, кто вакцинирован. Вакцины против COVID не способствуют формированию коллективного иммунитета, а, напротив, делают вирус более заразным.

Кампания массовой вакцинации предрасполагает к «истощению иммунитета» у вакцинированных. Вакцинированные люди (всех возрастов) в настоящее время неоднократно повторно заражаются SARS-CoV-2.

Истощение иммунитета приводит к тому, что вакцинированный человек становится менее способным справиться не только с SARS-CoV-2, но и с другими инфекциями, включая EBV, CMV, вирус герпеса и даже туберкулез.

Для решения этих проблем необходимо прекратить пользоваться упрощенными и неправильными директивами и создать условия для конструктивного диалога между учеными и врачами, которые были ответственны за преобладающее повествование о COVID и политику борьбы с ним, и теми учеными и врачами, которые бросили вызов ему и его политике. Мы должны также поощрять такой диалог среди граждан – диалог и демистифицирующее образование, которые улучшат понимание ситуации с COVID, создадут консенсус и объединят людей в позитивных, конструктивных усилиях, чтобы сохранить жизни и положить конец этой пандемии.

**Ключевые слова:** COVID-19; пандемия; вакцинация; иммунитет.

Поступила: 14.12.2023

Одобрена: 18.01.2023

Принята к печати: 27.02.2023

### The serious situation facing humanity

As a direct result of the COVID mass vaccination campaign (across all age groups), Humanity is likely to face (possibly within a few months) a threatening situation that has the potential to be catastrophic. The mass vaccination campaign has been responsible for the development of a prolonged series of increasingly infectious dominant variants of the SARS-CoV-2 (SC-2) virus; the campaign has caused the virus to now be more virulent than at any time since the beginning of the pandemic; and the COVID vaccines have undermined the immune competence of individual vaccinees. As a result, Humanity is likely to experience a major surge of SC-2 infections, and this surge has the potential to cause a devastating number of COVID-related hospitalizations and deaths. The countries that could suffer the most will be those that have been highly vaccinated. Unfortunately, the individuals who could suffer the most will be those who have been fully vaccinated and have received booster doses of the vaccine. The people who will be best able to weather an upcoming COVID storm will be those who have never received COVID vaccination. (The scientific basis for the above statements may be found in the references listed at the end of this article) [12–14].

The above consequences of the mass vaccination campaign were predictable and could have been avoided. What the promoters of the mass vaccination campaign either did not adequately understand, did not believe, or ignored is the scientific concern that it is extremely dangerous to try to end an active, ongoing pandemic, like the COVID pandemic, by implementing a mass vaccination campaign that uses a vaccine that is unable to prevent infection or transmission of the virus and does not produce sterilizing immunity in the vaccinee. Within a couple of months after implementation of the worldwide mass vaccination campaign, Dr. Geert Vanden Bossche warned of the consequences of such a mass vaccination campaign [17].

Dr. Vanden Bossche repeatedly explained, in great scientific detail, that such a mass vaccination campaign would, predictably, result in a prolonged series of dominant SC-2 variants, each becoming more infectious than its predecessors; and would result, eventually, in the inevitable emergence of an SC-2 variant that is more virulent than all predecessors. This is due to the predictable natural selection of viral variants that are able to “escape” the immune pressures placed on the virus at a population level by the mass vaccination campaign. Not only did Dr. Vanden Bossche appropriately predict these consequences of the mass vaccination campaign, but his predictions have also turned out to be accurate. Dominant SC-2 variants

have become increasingly infectious; the most recent variants have been shown to be more virulent *in vitro*; and there is now emerging evidence that new variants are more virulent *in vivo*. As predicted, and as its promoters should have known, the mass vaccination campaign has prolonged the pandemic and made it much more dangerous [12–14, 17].

More specifically, Dr. Vanden Bossche has repeatedly warned that:

- Neutralizing antibodies induced by the vaccine would quickly cease to be neutralizing, due to “*immune escape*”. This was predictable and has proven to be the case.
- Non-neutralizing antibodies induced by the vaccine would cause conformational changes in the spike protein that would facilitate viral entry into human cells. That is, these vaccinal non-neutralizing antibodies would render the virus more infectious — a form of antibody-mediated or “*antibody-dependent enhancement (ADE)*” of infection. This was predictable and has proven to be the case.
- Non-neutralizing antibodies induced by the vaccine have been temporarily providing some theoretical protection from severe disease, by inhibiting dendritic cell-mediated trans-infection of the lower respiratory tract and other internal organs. However, due to the continued immune pressure placed on the virus at the population level and the natural selection expected with this, a variant will inevitably emerge that overcomes this *disease-inhibiting (virulence-inhibiting)* effect of the non-neutralizing antibodies. This was predictable and is now proving to be the case.

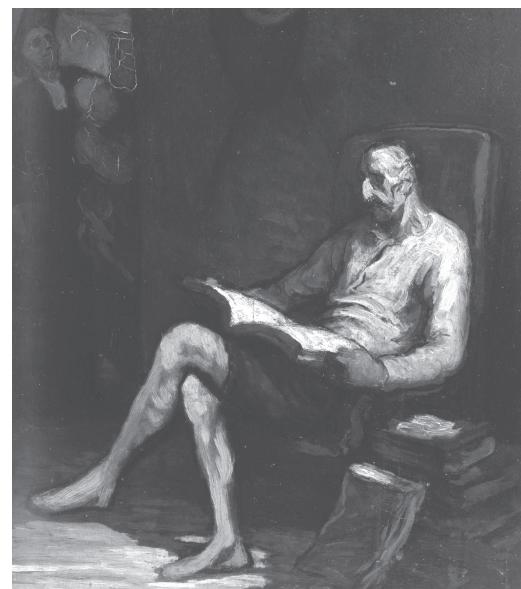


Figure. Honoré Daumier's depiction of Don Quixote (See note at the end of the article)

- The COVID vaccines do not teach the innate immune system to fight the virus. Instead, the non-neutralizing vaccinal antibodies *sideline the innate immune system* of those who are vaccinated. This sidelining of the innate immune system prevents NK cells (a powerful component of the innate immune system) from gaining competency that normally occurs through valuable experience and practice.
- The COVID vaccines do not result in sterilizing immunity in those vaccinated (which is one reason why vaccinated people are frequently becoming infected and re-infected). Naturally acquired infection can (and usually does) result in sterilizing immunity. Herd immunity requires sterilizing immunity.
- The COVID vaccines *do not contribute to herd immunity*. They do the opposite — they make SC-2 more infectious, increase the amount of SC-2 circulating in communities, and interfere with development of sterilizing immunity in the individual — thereby, preventing development of herd immunity.
- The COVID vaccines “prime” the adaptive immune system to reflexively respond to subsequent SC-2 exposure by producing (“recalling”) the same original antibodies that were induced by the initial vaccination (“original antigenic sin”). This entrenched “priming” results in loss of immune flexibility and perpetuation of the above-mentioned harmful effects of the COVID vaccines — at both the individual level and the population level [8].
- The mass vaccination campaign predisposes vaccinee’s to “immune exhaustion”. Vaccinated people (of all ages) are now repeatedly becoming re-infected with SC-2. This is because the COVID vaccines are not neutralizing the virus, the non-neutralizing Abs are actually facilitating infection of cells, and large amounts of the very infectious virus are now circulating throughout highly vaccinated communities, making it highly likely that vaccinated people will become re-infected, over and over. And each re-infection (as well as each booster shot) results in an increase in the quantity of “recalled” non-neutralizing infection-enhancing vaccinal Abs [12–17].

When vaccinated people become reinfected (which is now happening frequently, for the above reasons): they are unable to rely on innate antibodies (which have become sidelined by vaccinal antibodies) to directly neutralize and help clear the virus; they are unable to rely on NK cells (which have also become sidelined) to kill virus-infected cells; their vaccinal neutralizing antibodies are no longer neutralizing, due to immune escape (and are, therefore, ineffective); their vaccinal non-neutralizing antibodies are

facilitating entry of virus into cells (i.e. enhancing infection); and the once-beneficial virulence-inhibiting effect of the non-neutralizing vaccinal antibodies disappears once a new variant overcomes that hurdle and, thereby, becomes more virulent.

When a person becomes infected by a virus (like SC-2) the immune system normally activates its innate arm (e.g. innate antibodies and NK cells) and, if needed, the adaptive arm — resulting in naturally-acquired immunity to the specific virus. A quickly acting component of the adaptive immune response is the mobilization of NK-CTL (NK-like Cytotoxic T Lymphocytes, which are a subset of CD8<sup>+</sup> cytolytic T-cells — i.e. part of the adaptive immune system), which quickly kill infected cells. When a vaccinated person becomes repeatedly re-infected, thereby necessitating repeated activation of large amounts of NK-CTL, key components of the immune system become “exhausted”, or depleted. This is what is meant by “immune exhaustion”.

Immune exhaustion then leads to the vaccinated person being less able to handle not only SARS-CoV-2 and other glycosylated viruses that cause acute infection, but also other latent infections, including EBV, CMV, herpes virus, even TB. This immune exhaustion also renders the immune system more prone to autoimmune mistakes and adversely affects the immune system’s cancer surveillance capabilities — i.e., its ability to recognize and kill early malignancies [17].

#### **What would have happened if the COVID mass vaccination campaign had never been implemented?**

In the absence of the COVID mass vaccination campaign, the COVID pandemic would have naturally resolved within about 1–1.5 years. This is because a sufficient level of herd immunity (due to naturally acquired sterilizing immunity that developed as a result of naturally acquired infection) would have been achieved within about 1.5 years. Yes, many people would have suffered from COVID during those 1–1.5 years, but the cumulative number of hospitalizations and deaths that would have accrued would be far less than the number of hospitalizations and deaths that have occurred since implementation of the mass vaccination campaign, and this will be even more true when the upcoming surge of a more virulent variant takes its toll. In other words, when all is said and done, it is likely that more total cumulative hospitalizations and deaths will have occurred during the current vaccination-treated pandemic than would have occurred in the absence of such a mass vaccination campaign. Most likely, Humanity would have been far better off if the current mass vaccination campaign had never been implemented [3, 6].

### What are we about to experience?

Unfortunately, the promoters of the mass vaccination campaign have not listened to the explanations and warnings provided by Dr. Vanden Bossche. Instead, they have declared his concerns to represent “misinformation/disinformation”, and they have gone to great lengths to prevent healthy, scientific dialogue regarding these concerns. As a result, within a matter of a few months, we will likely see a major surge of infections with a dominant SC-2 variant that is not only extremely infectious but also more virulent — potentially devastatingly virulent. This variant will be resistant to the COVID vaccines, including the “new, updated bivalent” vaccine. The concern is that enormous numbers of people will become infected with and transmit this variant; there is potential for huge numbers of people to develop life-threatening illness (particularly people who are fully vaccinated and boosted); and there is potential for catastrophic numbers of people to die. This life-threatening surge could develop very quickly, at a population level; and at the individual level it is likely that many people could rapidly become severely ill [1].

### Who will be most vulnerable?

Those who have been fully vaccinated and have received booster doses of the vaccine — particularly elderly, but not just the elderly — will be at greatest risk of severe illness and death. Why will they be so vulnerable? Because of the already-discussed consequences of the COVID vaccines:

- The new SC-variant will be resistant to the vaccinal neutralizing antibodies.
- The new variant will also be resistant to the vaccinal non-neutralizing virulence-inhibiting antibodies that once provided some protection against severe disease.
- The non-neutralizing vaccinal antibodies will, however, continue to make SC-2 variants more infectious (via ADE), including the new variant that is intrinsically more infectious.
- The vaccinal antibodies will sideline the vaccinee’s innate immune system — which means the vaccinated person will not be able to benefit from the valuable and quick help that innate antibodies and NK cells normally provide.
- The vaccinal “priming” of the adaptive immune system has rendered the vaccinated person less able to develop new variant-specific antibodies.
- The vaccinated person will be vulnerable to “immune exhaustion” [2, 3, 10].

### Who will be least vulnerable?

Those who have never received COVID vaccination will be least vulnerable, particularly if they are also otherwise in good health. Why will they do better than the vaccinated?

- Their innate immune system (innate antibodies and NK cells, etc.) will not be impaired (sidelined) by vaccinal antibodies — which means their innate antibodies and NK cells will be fully available to help contain and clear the infection — so much so that the adaptive immune system might not need to be recruited.
- If needed, the unvaccinated person’s adaptive immune system will be fully able to produce new variant-specific antibodies — unlike the vaccinated person whose immune system has been “primed” (“irreversibly programmed”) to reflexively respond to new variants with the same old outdated anti-Wuhan strain antibodies (“original antigenic sin”), which interfere with successful development and function of new, updated antibodies. (It is important to realize that once a person has become vaccinated, they cannot become de-vaccinated. Vaccination is irreversible.)
- The unvaccinated person will not be burdened with “infection-enhancing” non-neutralizing vaccinal antibodies that facilitate entry of virus into cells and, thereby, render vaccinees more susceptible to infection.
- If the unvaccinated person has been naturally infected with SC-2 in the past, the immunity developed at that time will help considerably when that person becomes infected with the new more virulent variant — and that person will be able to develop antibodies to the new variant. This is much less the case with vaccinated people.
- The unvaccinated person will be able to respond normally to other glycosylated viruses.
- The unvaccinated person’s immune system will not become “exhausted” [5, 7, 16].

### Is it possible that the upcoming surge will not be as catastrophic as Dr. Vanden Bossche has predicted?

Although it is very possible that the upcoming COVID surge will be as devastating as Dr. Vanden Bossche predicts, there are some reasons for hope that the surge might not be as catastrophic as he fears.

Naturally acquired immunity against COVID is vastly superior to COVID vaccinal immunity. During the first 9–12 months of the pandemic, before the COVID vaccines were rolled out (the roll-out occurred in December 2020), it is possible that many people

contracted SC-2 (including asymptomatic infection) and developed considerable naturally acquired immunity to it. If so, such people, despite subsequently becoming vaccinated, will be better off (because they have at least some naturally acquired immunity, particularly innate immunity) than people who had no exposure and/or developed no natural immunity prior to vaccination.

Unfortunately, the promoters of the mass vaccination campaign never bothered to develop adequate testing to determine the extent to which people, prior to vaccination, had already acquired natural immunity against COVID. Adequate testing for this requires more than testing for antibodies (e.g., more than testing for antibodies against nucleocapsid). For example, testing of NK cell competency against SC-2 would also be necessary. A profile of the extent to which a given person had already developed naturally acquired immunity against COVID, prior to being vaccinated, could have been developed and would have been extremely helpful, but has not been available and is still unavailable.

So we do not know how many people who have been vaccinated already had good naturally acquired immunity prior to their vaccination. If a considerable percentage of vaccinated people did, in fact, already have good naturally acquired immunity prior to vaccination, then those people will be better off than those who had not developed good naturally acquired immunity prior to vaccination. Unfortunately, we do not know how large this percentage is. If it is quite large, then the upcoming surge might be less catastrophic than anticipated, at least for those who had developed naturally acquired immunity prior to their vaccination. It may be wishful thinking, however, that this is a large percentage. It is a shame that this percentage is unknown and that it is not possible for individuals to find out if they are among such a percentage.

Another hope would be that a significant percentage of vaccinated people failed to mount a significant immune response to the vaccine — i.e., they did not experience a “take” of the vaccine. Such people, despite being “vaccinated”, might have an immune status (regarding COVID) that is similar to or even the same as that of the “unvaccinated”. Unfortunately, this percentage is unknown.

It is possible that people who received only the initial two vaccine doses (or just one in the case of the J & J vaccine) and no subsequent “booster” doses will be better off than people who have received one or more booster doses. The people who will be in the worst position will be those who have had more than one booster dose and, on top of that, have taken the new bivalent vaccine (which will not be effective and

will only make matters worse, at both an individual and a population level).

Another hope would be that the human immune system possesses even more genius than we have dared imagine and will somehow figure out a way to protect all of us, even the fully vaccinated, despite the mess that the vaccines have created. That is, the immune system might creatively figure out a way to overcome the harmful effects of the vaccines. This hope, and the other hopes mentioned above, might represent wishful thinking. However, these hopes are not inappropriate and are certainly worth rooting for. Personally, I am hopeful. There is a limit to how accurate scientific predictions can be — even the most thoughtful, rational, and scientifically sound predictions [12–17].

### Beware of a new prevailing narrative

When the upcoming worrisome surge occurs, the promoters of the prevailing narrative and its mass vaccination campaign will likely craft the following new narrative. They will likely claim that the surge has occurred because the public was influenced too much by “irresponsible” purveyors of “misinformation and disinformation” who, “deplorably, undermined the messages of the CDC, WHO, and the White House COVID Task Force — including the message to get vaccinated. The promoters of the prevailing narrative will likely claim that the result of this disinformation was that:

- “Too many people refused to believe that this virus was as serious and life-threatening as we have told them throughout the pandemic.”
- “Too many people did not become vaccinated at all or failed to become completely vaccinated — i.e., there was too much “vaccine hesitancy.”
- “Irresponsible purveyors of disinformation have caused too many people to lose trust in the scientific integrity, motivations, wisdom, and experience of the CDC/White House COVID Task Force and its mass vaccination campaign. Too many people were unwilling to ‘follow the science’.”
- “People became too lax, too complacent, too impatient, too unbelieving regarding the need for social distancing, masks, avoidance of crowds, and other mitigation measures.”
- “This threatening surge would not have happened if all had become vaccinated. We relented to social pressures to relax mitigation measures. We should not have relented so much.”
- “Because of the above consequences of deplorable disinformation, we are now in this mess.”
- However, the attempt to blame the current crisis on the above is mis-informed on all accounts:

- This situation has occurred **because of the mass vaccination campaign**, not because of too little vaccination or because of too little compliance with mitigation measures. The pandemic would likely have ended after 1–1.5 years if neither the mass vaccination campaign nor extensive mitigation measures had been implemented, and it is likely that fewer cumulative hospitalizations and deaths would have occurred, compared to what has occurred to date and will further occur.
- During the first several months of the pandemic, excessive fears were deliberately stoked. The extent of those fears were unwarranted then. But now, because of the mass vaccination campaign, great concern is warranted. Humanity was not confronted with an extremely virulent strain of SC-2 prior to implementation of the mass vaccination campaign but will soon likely be confronted with a potentially devastating virulent strain — because of the mass vaccination campaign.
- Extensive mitigation measures were not warranted or wise during the early months of the pandemic but may become warranted now, at least to some extent for some groups of people (like the elderly) — thanks to the adverse effects of the mass vaccination campaign.
- The Public has lost trust in the CDC, White House COVID Task Force, the WHO, et al for good reasons. Since the beginning of the pandemic the CDC et al have misled the public. They have failed to properly and accurately educate the public. They have provided conflicting and scientifically inaccurate information. They have not been transparent and honest with data. They have demonized, even censored and punished, those scientists and physicians who have tried to properly educate the public. They (the CDC, et al) have been the purveyors of harmful misinformation and disinformation.
- Those thoughtful and courageous scientists and physicians who responsibly warned of the detrimental effects of the vaccines and urged early treatment were correct.
- The Public must be helped to understand that the problem we are currently facing — the continuing appearance of a succession of new dominant SC-2 variants that have become increasingly infectious and will soon become worryingly virulent, especially for the vaccinated — is *profoundly serious*. They must realize that this problem has been created by the misguided, scientifically unsound mass COVID vaccination campaign. That *mass vaccination campaign must*, therefore, be stopped, including the new “updated bi-valent vaccines”.
- The adverse effects that the COVID mass vaccination campaign has had on the evolutionary biology of the SC-2 virus (the predominance of more infectious and more lethal variants) is the *major reason* and is *sufficient reason*, all *by itself*, for immediately shutting down the entire vaccination campaign. On top of that reason are the many adverse effects the vaccines have had on *individuals* — abnormal clotting, myocarditis/pericarditis, neurologic disease, etc. Those side effects, on individuals, are also sufficient reason, by themselves, for immediately shutting down the vaccination campaign.
- We must now shift to preparing for an *emphasis on anti-viral therapy*, using anti-viral agents with the best-known benefit/risk ratio.
- For those who become infected, *early (and accurate) outpatient diagnosis* (with disclosure of PCR Ct values and verification of COVID by genomic sequencing) and *early (immediate) outpatient treatment with safe, effective, accessible, and affordable anti-viral therapies* will help prevent escalation of disease. Such therapies have been used successfully by many physicians throughout the world.
- For those who develop a *hyperimmune/hyperinflammatory reaction* (usually during the second and third weeks of illness, but possibly much sooner with new more virulent variants), *prompt and appropriately aggressive immunosuppression* (with corticosteroid and anti-cytokine therapies) will be critically important.
- When a highly infectious and highly virulent variant appears, particularly in highly vaccinated communities/countries/populations, it may be necessary to treat virtually *everyone prophylactically*, or at least when they become infected, with prompt safe, effective, accessible, affordable anti-viral therapy (at appropriate doses), perhaps for several weeks, in an effort to thoroughly reduce the viral infectious pressure in these populations/communities and to interrupt the vicious cycle of high infectious pressure causing enhanced immune pressure on the viral life cycle and, hence, driving immune escape.

### What can/should we do at this point?

There are several proactive, protective actions that we can and must take — individually and collectively:

- Thorough, accurate, honest, scientifically sound, understandable, and demystifying *patient education* about COVID must be provided to the public — particularly regarding COVID vaccination. To date this has not been provided by the promoters of the prevailing narrative and its mass vaccination campaign — but this can be corrected.

- *Good exercise, good nutrition* (including immune-supporting nutraceuticals), fresh air, sunshine, and *good emotional health* (including reduction of COVID-related mystery, confusion, and cognitive dissonance) will help optimize people's immune systems, particularly their innate immune systems. The angst of confusion, mystery, and frustration is counter-therapeutic. De-mystification and "having a specific proactive plan" are therapeutic.
  - When the highly infectious and highly virulent variant appears, particularly in highly vaccinated communities/countries/populations, it may be necessary to consider moving elderly folks (particularly those who are most vulnerable) out of nursing homes/retirement homes into single family dwellings, to the extent possible/practical — or to designated COVID facilities that are properly staffed and protected.
  - It is important for physicians, health care officials, politicians, and citizens to *appreciate the great complexity of the COVID situation*. Simplistic understandings that are not rooted in a deep appreciation of the complexities of immunology, virology, vaccinology, evolutionary biology, and epidemiology are potentially dangerous and should be avoided. For example, the simplistic and misleading statement that the vaccines are "exceedingly safe and very effective; get vaccinated! It's your social responsibility; our patience is growing thin!" is scientifically incorrect, dangerous, divisive, and abusive. These simplistic and wrong directives need to stop.
  - It is critically important that the scientists and physicians who have been responsible for the prevailing COVID narrative and its policies *engage in respectful, healthy scientific dialogue* with those scientists and physicians who have challenged the prevailing narrative and its policies. To date there has been very little such dialogue, despite pleas by Dr. Vanden Bossche and others for such dialogue. This must change. If Dr. Vanden Bossche is wrong in his understandings and concerns, this needs to be established through thorough scientific dialogue. If the promoters of the prevailing COVID narrative have been wrong, especially regarding their COVID vaccination campaign, this needs to be established through thorough extensive scientific dialogue.
  - I would like to again emphasize that I would much prefer that the issues discussed in this article be addressed by a representative panel of physicians and scientists with exemplary expertise in immunology, virology, vaccinology, evolutionary biology, and epidemiology who would engage in respectful scientific video-archived dialogue about these questions. Physicians, including me, need and deserve that help. Citizens and physicians could then view and listen to that dialogue and decide whose explanations make the most sense and whose recommendations seem wisest.
  - Unfortunately, most physicians have either supported the prevailing COVID narrative and obediently executed its policies or, if they have disagreed with the prevailing narrative and its mass vaccination campaign, they have remained silent. It is imperative, now, for physicians to do their homework and speak up — for the sake of science, medicine, their patients, and Humanity.
  - In addition to promoting *respectful, healthy, scientific dialogue* among health care professionals, we must also promote such dialogue *among citizens* — dialogue and demystifying education that will elevate understanding of the COVID situation, create consensus, bring people together, and unite people in positive, constructive efforts to do what is needed to preserve lives and end this pandemic.
  - It is important that the "vaccinated" and "unvaccinated" not be pitted against each other. This has not been a "pandemic of the unvaccinated", nor is it helpful to view it as a "pandemic of the vaccinated". It is a pandemic that has been prolonged and made worse by a misguided mass vaccination campaign. Vaccinated and unvaccinated citizens should kindly and sensitively work together to correct the many mistakes that have been made in the management of this pandemic.
  - Finally, it should be realized that it is very unlikely that the White House COVID Task Force, the CDC, FDA, NIH, WHO, the medical establishment, pharmaceutical companies, and the conventional media (CNN, e.g.) will honestly acknowledge and correct the mistakes they have made. More likely, they will espouse a new narrative, like the new false narrative mentioned earlier, and try to avoid accountability. **Correction of these mistakes, therefore, will likely depend on the careful homework and thoughtful advocacy and altruism of ordinary citizens** [2, 4, 5, 9, 10].
- Note.** The painting at the beginning of this article is Honore Daumier's depiction of Don Quixote. There is a North American view of Quixote and a Latin American view — the latter representing a more accurate interpretation of Cervantes' message (in my opinion).
- In North America, Quixote is stereotypically viewed as a lovable, well-meaning person who is, however, laughably out-of-touch with reality, "tilting at windmills" — a person who excessively believes in human goodness and, with paranoid zeal, foolishly tries (in predictable vain) to right wrongs.

In Latin America, Quixote is a symbol of people who, thankfully, are “crazy” enough to believe in human goodness, to believe that righting of wrongs is possible, and to believe in enthusiastically trying to create more Social Beauty. In Latin America, it is deemed foolish and paranoid to *not* believe in human goodness, to *not* seek the righting of wrongs, and to *not* try to create Social Beauty.

*Quixote did his homework and thought for himself*, creatively and altruistically so. Those who have responsibly challenged the prevailing COVID narrative and its mass vaccination campaign are “the Quixotes” of our time.

It is not Quixote who is foolish. It is the promoters of the prevailing COVID narrative and its dreadfully mis-guided mass vaccination campaign who are confused and out of touch with reality.

The COVID situation is no laughing matter. We can and we must right all of the COVID wrongs — particularly the mass vaccination campaign and the demonization and censorship of scientific opinions that challenge the prevailing narrative.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Competing interests.** The author declares that he has no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## REFERENCES

1. Desmet M. *The Psychology of Totalitarianism*. Chelsea Green Publishing, 2022. 240 p.
2. voiceforscienceandsolidarity.org [Internet]. Dr. Geert Vanden Bossche's. Available at: [www.voiceforscienceandsolidarity.org](http://www.voiceforscienceandsolidarity.org)
3. notesfromthesocialclinic.org [Internet]. Dr. Rennebohm's Website. Available at: [www.notesfromthesocialclinic.org](http://www.notesfromthesocialclinic.org)
4. notesfromthesocialclinic.org [Internet]. Rennebohm RM. *A Call for an Independent International COVID Commission*. Available at: <https://notesfromthesocialclinic.org/a-call-for-an-independent-international-covid-commission/>
5. notesfromthesocialclinic.org [Internet]. Rennebohm RM. *An Open Letter to Parents and Pediatricians Regarding COVID Vaccination. (Part I)*. Available at: <https://notesfromthesocialclinic.org/an-open-letter-to-parents-and-pediatricians-2/>
6. voiceforscienceandsolidarity.org [Internet]. Rennebohm RM. *A Tribute to All the “Quixotes” Who Have Challenged the COVID Mass Vaccination Campaign*. Available at: <https://www.voiceforscienceandsolidarity.org/scientific-blog/a-tribute-to-all-the-quixotes-who-have-challenged-the-mass-covid-vaccination-campaign>
7. youtube.com [Video]. Rennebohm RM, McMillan P. *Video-interview regarding the initial Open Letter to Parents and Pediatricians*. Available at: <https://www.youtube.com/watch?v=uDRVq9NKRJQ&t=981s>
8. notesfromthesocialclinic.org [Internet]. Rennebohm RM. *Open Letter to Parents and Pediatricians – Part IV: The Harmful Immunologic Consequences of Vaccinating Children Against COVID. A Brief Review*. Available at: <https://notesfromthesocialclinic.org/open-letter-to-parents-and-pediatricians-part-iv-the-harmful-immunologic-consequences-of-vaccinating-children-against-covid/>
9. notesfromthesocialclinic.org [Internet]. Rennebohm RM. *Open Letter to Parents and Pediatricians – Part V: Let Us Forget neither the Art nor the Science of Medicine*. Available at: <https://notesfromthesocialclinic.org/open-letter-to-parents-and-pediatricians-part-v-let-us-forget-neither-the-art-nor-the-science-of-medicine/>
10. notesfromthesocialclinic.org [Internet]. Rennebohm RM. *Open Letter to Parents Regarding COVID Vaccination – Part III: Questions to Ask Your Physician – One Pediatrician's Responses*. Available at: <https://notesfromthesocialclinic.org/section-1-note-to-reader-table-of-contents/>
11. notesfromthesocialclinic.org [Internet]. Rennebohm RM, Vanden Bossche DVM. *Open Letter to Parents and Pediatricians – Part II: A Review and Update*. Available at: <https://notesfromthesocialclinic.org/open-letter-to-parents-and-pediatricians-part-ii-a-review-and-update/>
12. uploads-ssl.webflow.com [Internet]. Rennebohm RM, Vanden Bossche DVM. *Pediatricians, Internationally, Please Call for an Immediate Halt to the Global Campaign to Vaccinate Children against COVID*. Available at: [https://uploads-ssl.webflow.com/616004c52e87ed08692f5692/62e3848eb74bef65d5e602ac\\_COVID%20ANALYSIS%20%2311%20A%20CALL%20FOR%20A%20HALT\\_NO\\_link.pdf](https://uploads-ssl.webflow.com/616004c52e87ed08692f5692/62e3848eb74bef65d5e602ac_COVID%20ANALYSIS%20%2311%20A%20CALL%20FOR%20A%20HALT_NO_link.pdf)
13. www.trialsitenews.com [Internet]. Vanden Bossche DVM. *An Explanation of why the COVID mass vaccination campaign has prolonged the COVID pandemic, made it more dangerous, and is now paving the way for appearance of new pandemics – involving monkeypox, avian flu, RSV, and polio*. Available at: <https://www.trialsitenews.com/a-a-fairy-tale-of-pandemics-ce6c8ee8>

14. [www.trialsitenews.com](https://www.trialsitenews.com/a/immuno-epidemiologic-ramifications-of-the-c-19-mass-vaccination-experiment-individual-and-global-health-consequences) [Internet]. Vanden Bossche DVM. *Immuno-epidemiologic ramifications of the C-19 mass vaccination experiment: Individual and global health consequences*. Available at: <https://www.trialsitenews.com/a/immuno-epidemiologic-ramifications-of-the-c-19-mass-vaccination-experiment-individual-and-global-health-consequences>. –1935ddcf
15. [www.voiceforscienceandsolidarity.org](https://www.voiceforscienceandsolidarity.org/a/predictions-gvb-on-evolution-c-19-pandemic) [Internet]. Vanden Bossche DVM. *Predictions on the Evolution of the COVID19 Pandemic*. Available at: <https://www.voiceforscienceandsolidarity.org/a/predictions-gvb-on-evolution-c-19-pandemic>
16. [www.trialsitenews.com](https://www.trialsitenews.com/a/intra-pandemic-vaccination-of-toddlers-with-non-replicating-antibody-based-vaccines-targeted-at-aslvi1-or-aslvd2-enabling-glycosylated-viruses-pr-66e8b959) [Internet]. Vanden Bossche DVM, Rennebohm RM. *Intra-pandemic vaccination of toddlers with non-replicating antibody-based vaccines targeted at ASLVI[1]– or ASLVD[2]-enabling glycosylated viruses prevents education of innate immune effector cells (NK cells)*. Available at: <https://www.trialsitenews.com/a/intra-pandemic-vaccination-of-toddlers-with-non-replicating-antibody-based-vaccines-targeted-at-aslvi1-or-aslvd2-enabling-glycosylated-viruses-pr-66e8b959>
17. [www.voiceforscienceandsolidarity.org](https://www.voiceforscienceandsolidarity.org/a/the-immunological-rationale-against-c-19-vaccination-of-children) [Internet]. Vanden Bossche DVM. *The Immunologic Rationale Against C-19 Vaccination of Children*. Available at: <https://www.voiceforscienceandsolidarity.org/a/the-immunological-rationale-against-c-19-vaccination-of-children>

◆ Information about the author

Robert M. Rennebohm – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Visiting Professor. Department of Hospital Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: rmrennebohm@gmail.com

◆ Информация об авторе

Роберт М. Реннебом – д-р медицины, приглашенный профессор, кафедра госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: rmrennebohm@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14199-118>

Обзорная статья

## РОЛЬ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ COVID-19

© М.М. Забежинский, А.А. Семенова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Забежинский М.М., Семенова А.А. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19 // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 1. – С. 99–118. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14199-118>

В период пандемии, вызванной SARS-CoV-2, выяснилось, что сердечно-сосудистые заболевания являются важным фактором риска развития COVID-19. В то же время оказалось, что у пациентов, не страдавших сердечно-сосудистой патологией до заражения SARS-CoV-2, часто возникали сердечно-сосудистые осложнения в виде миокардитов, аритмий, сердечной недостаточности. Чрезвычайно актуальным представляется выяснение патогенетических механизмов, обуславливающих взаимосвязь COVID-19 и сердечно-сосудистой патологии. Анализ данных научной литературы дает основания полагать, что дисбаланс в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС), выражающийся в гиперпродукции ангиотензина-II (Анг-II) и дефиците ангиотензина 1-7 (Анг 1-7), определяется как важное связующее патогенетическое звено, обуславливающее коморбидность COVID-19 и кардиоваскулярной патологии. Согласно современным представлениям РААС считается сложной, многокомпонентной, многоуровневой, двухосевой системой, обладающей как кардио- и вазопротективными (ось АПФ-2/Анг1-7/MasR), так и кардио- и вазоповреждающими эффектами (ось АПФ/Анг-II/AT1R). У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, как правило, уже имеется дисбаланс РААС, характеризующийся гиперпродукцией «кардиотоксичного» Анг-II. Коронавирус, взаимодействуя с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ-2) – важным компонентом кардиопротективной оси РААС – и снижая его количество и активность, усиливает этот дисбаланс, что усугубляет поражение сердечно-сосудистой системы. Кроме этого, дисбаланс РААС может приводить к дисбалансу в калликреин-кининовой системе с накоплением повышающего сосудистую проницаемость des-Arg9-брадикинина, потенцировать воспаление, создавать предпосылки для развития COVID-19-ассоциированной коагулопатии и острого респираторного дистресс-синдрома. В патогенетической терапии коронавирусной инфекции, осложненной поражениями сердечно-сосудистой системы, может оказаться целеобразным использование лекарственных средств, корректирующих изменения в РААС.

**Ключевые слова:** ренин-ангиотензин-альдостероновая система; COVID-19; сердечно-сосудистые заболевания.

Поступила: 12.12.2022

Одобрена: 18.01.2023

Принята к печати: 27.02.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14199-118>

Review Article

## THE ROLE OF THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN COVID-19

© Mikhail M. Zabzhinsky, Anastasia A. Semenova

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Zabzhinsky MM, Semenova AA. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the development of cardiovascular complications in COVID-19. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(1):99–118. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED14199-118>

During the pandemic caused by SARS-CoV-2, cardiovascular disease has been found to be an important risk factor for COVID-19. At the same time, it turned out that patients who did not suffer from cardiovascular pathology before infection with SARS-CoV-2 often had cardiovascular complications in the form of myocarditis, arrhythmias, and heart failure. It is extremely important to elucidate the pathogenetic mechanisms that determine the relationship between COVID-19 and cardiovascular pathology. Analysis of the data of the scientific literature suggests that an imbalance in the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), expressed in the hyperproduction of angiotensin II and the deficiency of angiotensin 1-7, is an important factor in the pathogenetic link that causes comorbidity of COVID-19 and cardiovascular pathology. According to modern concepts, the RAAS is a complex, multicomponent, multi-level, two-axis system that has, both cardio- and vasoprotective (ACE2/Ang1-7/MasR axis) and damaging effects on the heart and blood vessels (ACE/Ang II/AT1R axis). Patients with cardiovascular diseases, as a rule, already have an imbalance of the RAAS, characterized by hyperproduction of “cardiotoxic” angiotensin II. Coronavirus, interacting with ACE2 – an important component of the cardioprotective axis of RAAS, and reducing its quantity and activity, increases this imbalance, which aggravates the damage to the cardiovascular system. In addition, an imbalance of RAAS can lead to an imbalance in the kallikrein-kinin system with the accumulation of vascular permeability-increasing des-Arg9-bradykinin, potentiate inflammation, create prerequisites for the development of COVID-19 associated coagulopathy and acute respiratory distress syndrome. In the pathogenetic therapy of coronavirus infection, complicated by lesions of the cardiovascular system, it may be advisable to use drugs that correct changes in the renin-angiotensin-aldosterone system.

**Keywords:** renin-angiotensin-aldosterone system; COVID-19; cardiovascular diseases.

Received: 12.12.2022

Revised: 18.01.2023

Accepted: 27.02.2023

Эпидемия COVID-19, охватившая мир с начала 2020 г, поставила перед медицинским сообществом целый ряд острых вопросов, от решения которых зависит жизнь и здоровье многочисленных пациентов. Один из таких вопросов касается механизмов поражения сердечно-сосудистой системы при новой коронавирусной инфекции [4, 9, 10, 15, 16, 135]. С решением этого вопроса неразрывно связана разработка эффективных методов лечения сердечно-сосудистой патологии (ССП) при COVID-19.

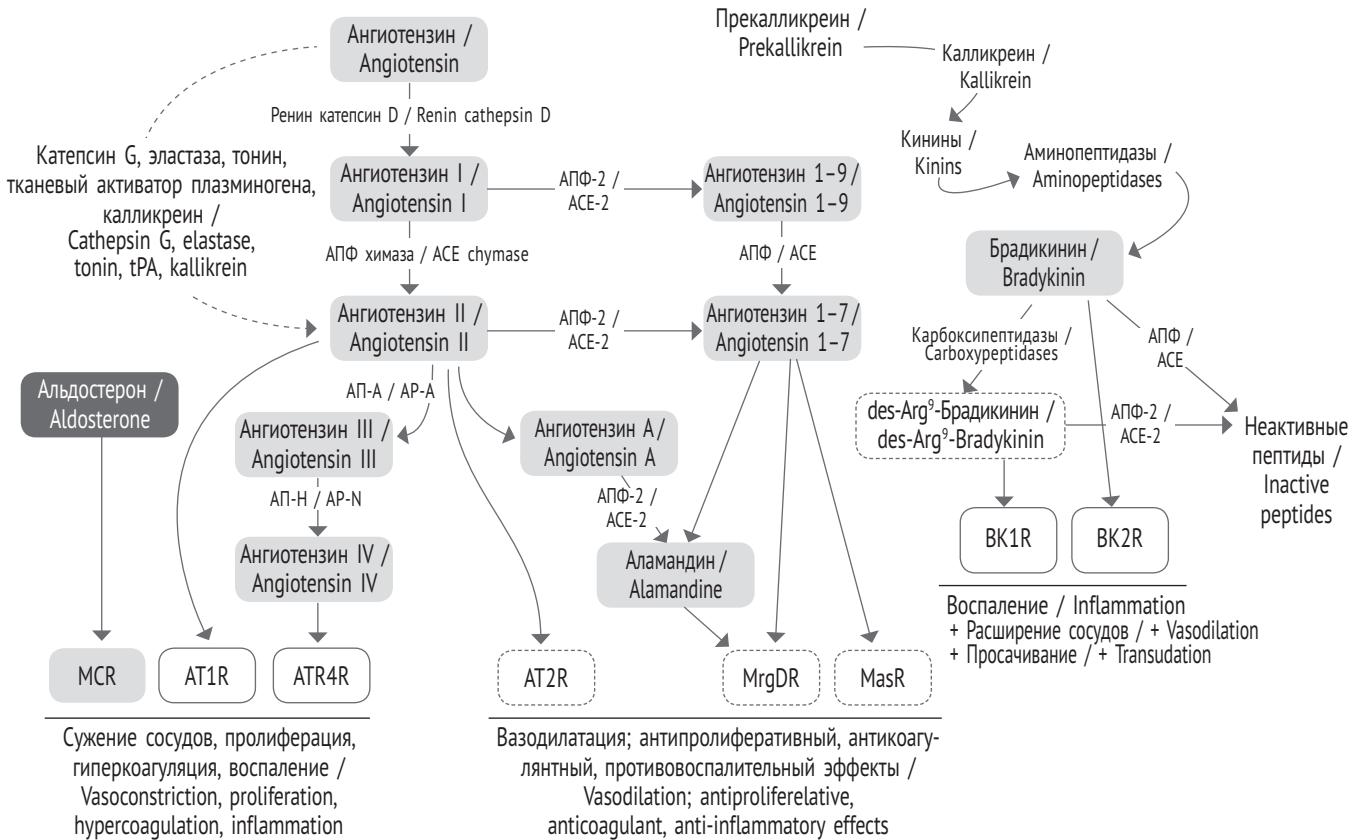
Эпидемиологические исследования, проведенные во время пандемии, показали, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются важным фактором риска развития COVID-19 [1, 5, 50, 67, 87, 136, 138]. Так, артериальная гипертензия (АГ) ассоциировалась с двукратным увеличением риска смерти от коронавирусной инфекции в сравнении с пациентами без нее, причем среди пациентов с АГ значительно более высокий уровень смертности был в группе, которая не получала антигипертензивную терапию (7,9 % против 3,2 %) [67]. АГ, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца в анамнезе предрасполагали к развитию тяжелых тромботических осложнений у больных COVID-19 [5, 7, 11, 20, 21, 23, 30, 33, 41, 134]. В то же время выяснилось, что у пациентов, не страдавших ССЗ до заражения SARS-CoV-2, в ходе перенесения COVID-19 появлялись сердечно-сосудистые осложнения в виде миокардита, сопровождавшегося повышением уровня тропонина I (12–28 % пациентов), аритмий (9–17 %) и острой сердечной недостаточности (3–33 % пациентов) [2, 12, 28, 75, 87, 88, 113, 133]. 12-летние наблюдения за 25 пациентами, перенесшими коронавирусную инфекцию в 2003 г., выявили наличие кардиоваскулярной патологии у 44 % переболевших [138].

Анализ эпидемиологических данных показывает, что ССП и COVID-19 могут быть связаны между собой и взаимно утяжелять друг друга. Учитывая, что входными воротами SARS-CoV-2 (как и коронавируса, вызвавшего эпидемическую вспышку в 2003 г.) является ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ-2) — важный компонент ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [3, 6, 13, 14, 26, 70, 89, 92, 124] и, принимая во внимание многочисленные экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие о важной роли дисбаланса РААС в кардиоваскулярной патологии [17, 27, 36, 37, 40, 85, 101, 105], можно предположить, что именно изменения РААС являются связующим патогенетическим звеном между COVID-19 и ССП. В настоящем обзорно-аналити-

ческом исследовании мы попытались на основе данных научной литературы изучить и сопоставить изменения РААС при COVID-19 и ССЗ, обосновать значение дисбаланса РААС как связующего звена между кардиоваскулярной патологией и коронавирусной инфекцией.

### Эволюция представлений о РААС: от простой системы с однозначным, преимущественно прессорным действием, до многоуровневой и многовекторной сложной системы с разнонаправленными и тонко сбалансированными краткосрочными и долгосрочными эффектами

Со времени открытия ренина в 1898 г. выдающимся шведско-финским физиологом R. Tigerstedt в соавторстве с его учеником P.G. Bergman [121], положившим начало исследованию РААС, представления о механизмах, компонентах и эффектах этой системы претерпели значительные изменения. Robert Tigerstedt вводил экстракты гомогенизированных почек кроликам и наблюдал повышение системного артериального давления (АД). Ученый установил, что только экстракты коры почек, а не мозгового вещества, вызывают эти эффекты. Он также генициально предположил, что продукция ренина играет важную роль в механизмах развития гипертрофии миокарда левого желудочка [38, 121]. Как это часто бывает в истории науки, открытие ренина, в силу целого ряда обстоятельств, около 40 лет оставалось без должного развития [38]. И только в конце 30-х годов XX в. две независимые группы исследователей во главе с E. Braun-Menendez и I. Page [96, 103] на экспериментальной модели АГ H.J. Goldblatt [71] вновь открыли ренин, определив, что это энзим, отщепляющий пептид от субстрата. Продукт действия ренина, обладающий прессорным эффектом и первоначально именовавшийся гипертензином или ангиотонином, был в конечном итоге назван ангиотензином [38]. В 50-е годы XX в. были открыты 2 формы ангиотензина: ангиотензин I (Анг-I) и ангиотензин II (Анг-II) [115], а в 60-е, благодаря работам J.H. Laragh и соавт. [90], было показано, что Анг-II — это трофический гормон для секреции альдостерона. Таким образом, к началу второй половины XX в. сложились так называемые классические представления о РААС. Согласно этим представлениям активация РААС, возникающая при ишемии почек, низкой концентрации Na, активации симпатической нервной системы, приводит к запуску последовательности протеолитических реакций (ангиотензиноген — Анг-I — Анг-II) с образованием основных эффекторов — Анг-II и альдостерона,



вызывающих вазоконстрикцию и усиливающих реабсорбцию  $\text{Na}^+$  в почках (рис. 1). Стало понятно, что эта система может избыточно активироваться при ССП и вызывать повышение АД [69, 82]. В связи с этим приступили к разработке средств, ингибирующих РААС: сначала ингибиторов АПФ, а затем и других препаратов [25, 31, 43, 55, 65, 100, 121].

Начиная с конца 80-х годов прошлого столетия, классические представления о РААС кардинальным образом меняются. Открывают целую группу компонентов, реализующих эффекты, противоположные эффектам Анг-II: ангиотензин 1-7 (Анг 1-7), ангиотензин 1-9 (Анг 1-9), аламандин, AT2R (рецепторы ангиотензина 2-го типа), Mas- и MrgD-рецепторы, а в 2000-м году — АПФ-2 [38, 46, 48, 49, 53, 83, 86, 91, 92, 110, 111, 114, 123]. Складывается представление об альтернативной оси

РААС, в которой ключевую роль играет АПФ-2, превращающий Анг-II в Анг 1-7. Активация оси АПФ-2/Анг 1-7/MasR обусловливает вазодилатацию, натрийурез, антипролиферативный, антикоагулянтный и противовоспалительный эффекты [62, 71, 72, 76, 77, 84, 85, 114] (рис. 1).

В то же время исследования [39, 56, 58, 59, 111, 117], показавшие, что практически все компоненты РААС могут синтезироваться локально в органах, дают начало представлениям о тканевых РААС, существующих в сердце, сосудах, почках, эндокринных железах, головном мозге, поджелудочной железе и других органах. Таким образом, с открытием новых компонентов и эффектов системы ученые приходят к заключению о двух уровнях организации РААС — циркуляторном (плазменном) и тканевом. Полагают, что циркуляторная

PAAC в основном ответственна за кратковременные гемодинамические эффекты, тогда как тканевые PAAC обусловливают структурные изменения, в частности, гипертрофию, гиперплазию, фиброз [58, 59, 79, 80, 97, 99, 125, 127, 132]. При этом в физиологических условиях изменения на системном уровне могут подвергаться тонкой настройке в соответствии с потребностями органов, благодаря наличию тканевых PAAC. В условиях же патологии дисбаланс PAAC на циркуляторном уровне может усиливаться на органном. Фактически PAAC представляет собой фрактальную структуру, использующую принцип самоподобия на организменном и органном уровнях.

Важной вехой в изучении структурных компонентов и механизмов PAAC стало открытие бразильским ученым S. Ferreira в 1965 г. брадикинин-потенцирующего фактора в яде южноамериканской змеи *Bothrops jararaca* [64]. Это открытие послужило толчком для разработки нового класса лекарств — ингибиторов АПФ [52] и в то же время показало, что АПФ, одновременно являясь кининазой, связывает механизмы PAAC с калликреин-кининовой системой, а через нее и со всей сторожевой полисистемой плазмы крови, то есть с механизмами воспаления и гемостаза [51, 68, 94, 95, 98, 104, 108] (рис. 1).

Наконец, в 2003 г. выяснилось, что АПФ-2 представляют входные ворота для SARS-CoV, что открыло новую страницу, как в изучении PAAC, так и в понимании патогенеза коронавирусной инфекции [89, 92, 106, 107].

Подводя краткий итог вышеизложенному, нужно отметить, что, согласно современным представлениям, PAAC рассматривается как двухуровневая и двухосевая система. Синтез всех ее компонентов осуществляется как на тканевом, так и на системном (циркуляторном) уровнях. Пути синтеза этих компонентов выстраиваются в 2 основные антигистические по эффектам оси: АПФ/Анг-II/AT1R и АПФ-2/Анг 1-7/MasR (рис. 1) [85, 112, 114, 120, 122, 126].

### Роль PAAC в развитии сердечно-сосудистой патологии

При заболеваниях сердечно-сосудистой системы, сопровождающихся снижением сердечного выброса и снижением кровоснабжения почек, происходит гиперактивация так называемой классической оси PAAC: ренин-АПФ-Анг-II-альдостерон. Под действием эффекторов этой системы происходит спазм сосудов, повышение АД, увеличение реабсорбции Na и повышение объема циркули-

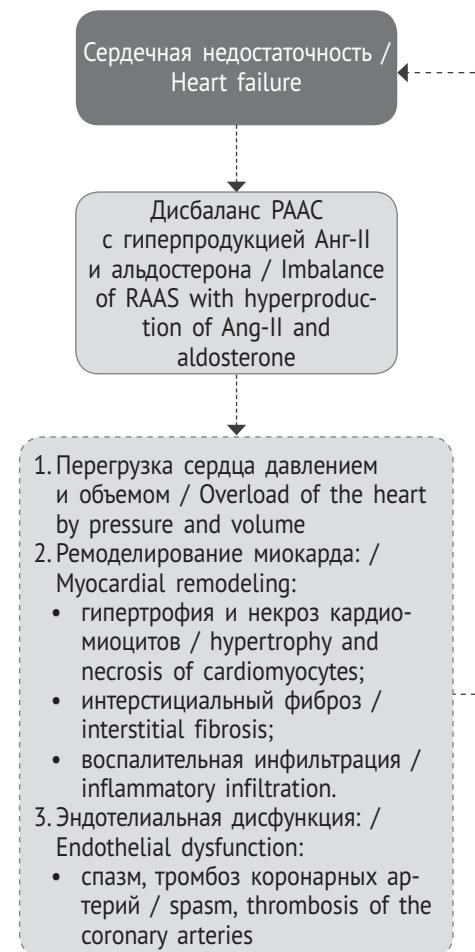


Рис. 2. Роль дисбаланса ренин-ангiotензин-альдостероновой системы в патогенезе сердечной недостаточности

Fig. 2. The role of renin-angiotensin-aldosterone system imbalance in the pathogenesis of heart failure

рующей крови (ОЦК) [22, 37]. Вышеназванные гемодинамические эффекты увеличивают пред- и постнагрузку на сердце и усугубляют сердечную недостаточность, создавая порочный круг (рис. 2).

Однако развитие порочного круга обусловлено не только гемодинамическими эффектами PAAC. Гиперпродукция Анг-II и альдостерона происходит не только системно в циркуляторном русле, но и локально в самом сердце (благодаря наличию тканевой PAAC), и приводит к структурным изменениям в сердечной мышце (ремоделированию): фиброзу, гипертрофии, некрозу и апоптозу, а также может вызывать нарушение автоматизма, возбудимости и проводимости миокарда, обусловливая возникновение аритмий [37, 44, 129–131] (рис. 2). Механизмы ремоделирования миокарда сложны и не до конца изучены. Анг-II и альдостерон вызывают активацию транскрипционных факторов, что,

в частности, приводит к увеличению экспрессии гена коллагена и его повышенному синтезу, увеличению продукции трансформирующего фактора роста- $\beta$ , обладают провоспалительным эффектом, стимулируя продукцию фактора некроза опухоли-альфа, ингибитора активатора плазминогена 1, молекул клеточной адгезии и хемоаттрактантов [63, 102]. Механизмы аритмогенного действия эффекторов РААС связаны с изменением баланса Na и K, ионной проницаемости мембран кардиомицитов, с активацией симпатического звена вегетативной нервной системы и изменением чувствительности барорецепторов [37].

В экспериментальных исследованиях было показано, что Анг-II и альдостерон в больших дозах являются кардиотоксинами. Так, в эксперименте на 90 крысах введение экзогенного Анг-II вызывало миоцитолиз и пролиферацию фибробластов [119]. Аналогичные изменения возникали и при стимуляции продукции эндогенного Анг-II и альдостерона путем стенозирования почечной артерии. Примечательно, что указанные патологические изменения предотвращались ингибитором АПФ — каптоприлом [119].

Кроме прямого поражения сердца активация классической оси РААС ведет к дисфункции эндотелия и, в целом, к поражению микроциркуляторного русла [8, 35]. Анг-II и альдостерон ингибируют образование NO, увеличивают продукцию эндотелина-1 и продукцию свободных кислородных радикалов, вызывающих повреждение сосудистой стенки, что создает, согласно триаде Вирхова, предпосылки для тромбообразования [37, 111] (рис. 2).

Таким образом, гиперактивация классической оси РААС ведет к поражению сердечно-сосудистой системы и прогрессированию гемодинамической (перегрузочной) и энергодинамической (миокардиальной) сердечной недостаточности, формируя порочный круг [36, 109] (рис. 2). Степень активации РААС определяет выживаемость пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью [101].

Многочисленные клинические исследования и многолетняя клиническая практика успешного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов Анг-II, антагонистов альдостерона и ренина подтверждают патогенную роль гиперактивации РААС при ССЗ [105].

Присутствующие в сердце компоненты альтернативной оси РААС (АПФ-2, Анг 1–7, Mas-рецепторы) в физиологических условиях уравновешивают эффекты оси АПФ/Анг-II/AT1R [47, 66, 140]. Однако в условиях сердечной недостаточности этот баланс нарушается в пользу классического пути.

### Изменения РААС при COVID-19

В 2003 г. выяснилось, что АПФ-2 является рецептором для SARS-CoV, вызвавшего эпидемическую вспышку в Китае [29, 34, 92, 124], а в 2019 г. обнаружили, что SARS-CoV-2 также использует АПФ-2 для входа в клетки [45, 61, 70, 74, 118]. Оба вируса взаимодействуют с АПФ-2 посредством своего шипа — S (spike) протеина. Причем аффинность к АПФ-2 в 10–20 раз выше у SARS-CoV-2, чем у SARS-CoV, что, возможно, обусловливает большую контагиозность COVID-19, в сравнении с SARS-CoV 2003 г. [42]. Для взаимодействия S-протеина вируса с АПФ-2 необходимо праймирование этого белка сериновой протеазой TMPRSS2, расположенной, как и АПФ-2, на мембране клетки. После взаимодействия вируса с АПФ-2 происходит интернализация комплекса вирус — рецептор внутрь клетки с последующим уменьшением количества мембранных АПФ-2 [19, 42, 114].

АПФ-2 широко представлен в тканях организма человека. Он экспрессируется в клетках слизистой оболочки носа, ротовой полости, кишечника, дыхательных путей, легких, сердца и сосудов, почек, головного мозга, жировой ткани, эндокринных железах, печени и существует как в мембранный, так и в растворимой форме [32, 47, 78, 81, 123, 128]. По химической структуре АПФ-2 — это цинкодержащая карбоксипептидаза, гомолог АПФ [124, 137]. В отличие от АПФ, отщепляющей дипептиды от С-концевых фрагментов субстрата (Анг-I), АПФ-2 может отщеплять только по одной аминокислоте. АПФ-2 не чувствителен к ингибиторам АПФ. Роль АПФ-2 в РААС заключается прежде всего в превращении Анг-II в Анг 1–7, который, взаимодействуя с Mas- и MrgD-рецепторами, обуславливает эффекты противоположные Анг-II, в частности: вазодилататорный, эндотелиопротективный, антитромботический, антифибротический, противовоспалительный [42, 66, 87, 124, 140]. АПФ-2 может превращать Анг-I в Анг 1–9, который может взаимодействовать с AT2R или подвергаться дальнейшему превращению в Анг 1–7 (рис. 1) [42, 57]. Кроме того, АПФ-2 участвует в расщеплении des-Arg<sup>9</sup>-радикинина — агониста B1-рецепторов, обладающего провоспалительными эффектами (повышение проницаемости сосудов, вазодилатация) [51].

Зарождение SARS-CoV-2 приводит к снижению количества и активности АПФ-2, что, в свою очередь, вызывает уменьшение образования кардио- и вазопротективного Анг 1–7, а также избыточное накопление «кардиотоксичного» Анг-II [60, 93]. Повышение уровня Анг-II ведет к поражению

сердечно-сосудистой системы за счет механизмов и эффектов, описанных в предыдущем разделе. Кроме ССП повышение Анг-II при одновременном дефиците Анг 1–7 может потенцировать воспаление, создавая дополнительные предпосылки для развития цитокинового шторма и COVID-19-ассоциированной коагулопатии, характерных для тяжелых вариантов течения COVID-19 [24, 51]. Наконец, угнетение АПФ-2 может приводить к дисбалансу в калликреин-кининовой системе с накоплением des-Arg<sup>9</sup>-брадикинина, обусловливающего повышение сосудистой проницаемости и, возможно, участвующего в патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [42, 68, 98, 108, 116].

В эксперименте у мышей, нокаутированных по гену АПФ-2, подвергавшихся заражению SARS-CoV-2, возникал ОРДС. В то же время введение рекомбинантного АПФ-2 предотвращало его развитие [83, 87]. Даже в отсутствие коронавирусной инфекции у мышей с дефицитом АПФ-2 возникали тяжелые нарушения сократительной функции миокарда [124]. Введение АПФ-2 экспериментальным животным предотвращало развитие тромбоза, ОРДС, ССП [40, 73, 139].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РААС играет важную роль в патогенезе COVID-19. АПФ-2 является входными воротами инфекции и его наличие в дыхательных путях и пищеварительном тракте определяет пути за-

жения. Локализация АПФ-2 в различных органах и тканях в составе тканевых РААС обуславливает разнообразие органных поражений при COVID-19. Легкие, сердечно-сосудистая система, эндокринные железы, головной мозг — частые мишени COVID-19 и одновременно органы с развитой тканевой РААС.

Дисбаланс РААС, выражающийся в гиперактивации оси АПФ/Анг-II/AT1R и угнетении оси АПФ-2/Анг 1–7/MasR, — важное связующее патогенетическое звено между COVID-19 и ССП. У пациентов с ССП, ожирением, сахарным диабетом 2-го типа дисбаланс РААС имеется еще до заражения SARS-CoV-2. Коронавирусная инфекция усиливает этот дисбаланс и, таким образом, усугубляет поражение сердечно-сосудистой системы, обуславливая плохой прогноз у этой категории пациентов. При COVID-19 в сочетании с ССП возникают два порочных круга, взаимно усиливающих друг друга. Центральным звеном, связывающим эти порочные круги, служит дисбаланс РААС (рис. 3).

В патогенетической терапии COVID-19 для уменьшения поражений сердечно-сосудистой системы и других органов может оказаться целесообразным использование средств, корректирующих дисбаланс РААС. Это могут быть и «старые» широко применяемые ингибиторы РААС, и новые препараты, такие как Анг 1–7 (TXA 127), исследования которого в лечении тяжелых форм COVID-19 в настоящее время проводятся [54]. Российское

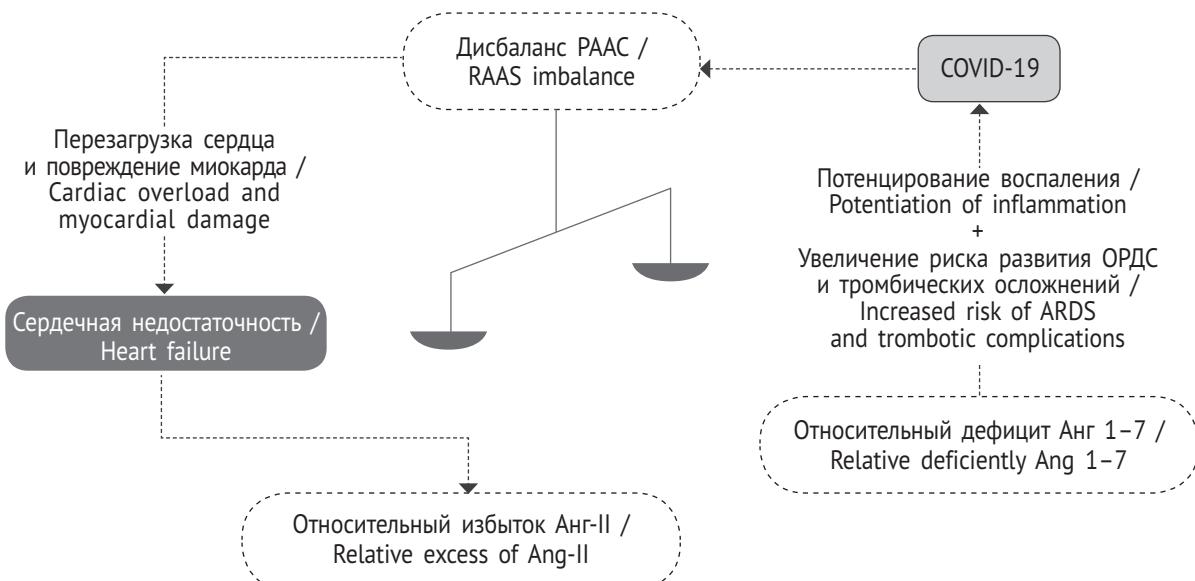


Рис. 3. Дисбаланс ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) как связующее патогенетическое звено между сердечно-сосудистой патологией и COVID-19. ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром

Fig. 3. Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) imbalance as a connecting pathogenesis link between cardiovascular pathology and COVID-19. ARDS — acute respiratory distress syndrome

кардиологическое общество, экспертные сообщества США и Европы рекомендуют продолжать прием ингибиторов РААС лицам с ССЗ, статус COVID-19 у которых подозревается или подтвержден лабораторными данными [16, 61, 80].

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации. Версия 11. Москва: Министерство здравоохранения РФ, 2021.
2. Абрамов В.Г., Гайгольник Т.В., Фетисов А.О., и др. COVID-19: внелегочные проявления у пациентов (собственные данные инфекционного госпиталя ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России) // Медицина экстремальных ситуаций. 2020. Т. 22, № 3. С. 19–25. DOI: 10.47183/mes.2020.013
3. Бабенкова Л.В. Возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента больных артериальной гипертензией, перенесших острые респираторные вирусные инфекции // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2008. Т. 7, № 3. С. 68–74.
4. Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А., и др. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение // Клиническая практика. 2020. Т. 11, № 1. С. 7–20. DOI: 10.17816/clinpract26339
5. Бунова С.С., Охотникова П.И., Скирденко Ю.П., и др. COVID-19 и сердечно-сосудистая коморбидность: поиск новых подходов к снижению смертности // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т. 20, № 4. ID2953. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2953
6. Вёрткин А.Л., Талибов О.Б. Ингибиторы АПФ – от тепротида к фозиноприлу // Трудный пациент. 2007. Т. 5, № 3. С. 21–26.
7. Галстян Г.М. Коагулопатия при COVID-19 // Пульмонология. 2020. Т. 30, № 5. С. 645–657. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657
8. Гейченко В.П., Курята А.В., Мужчиль О.В. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией и ее коррекция препаратором метаболического ряда милдронатом // Российский кардиологический журнал. 2005. Т. 10, № 4. С. 68–71.
9. Головкин А.С., Григорьев Е.В., Матвеева В.Г., Великанова Е.А. Значение катепсинов в патогенезе и прогрессировании атеросклероза // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2012. Т. 5, № 4. С. 9–12.
10. Голота А.С., Камилова Т.А., Шнейдер О.В., и др. Патогенез начальных стадий тяжелой формы COVID-19 // Клиническая практика. 2021. Т. 12, № 2. С. 83–102. DOI: 10.17816/clinpract71351
11. Грознова О.С., Воинов В.А., Донич Д., и др. Кавасаки-подобный мультисистемный воспалительный синдром у детей в отсроченном периоде коронавирусной инфекции (COVID-19): современное состояние проблемы и возможные новые подходы к лечению (плазмаферез) // Педиатр. 2021. Т. 12, № 4. С. 45–57. DOI: 10.17816/PED12445-57
12. Драпкина О.М., Васильева Л.Э. Спорные вопросы применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина у пациентов с COVID-19 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. Т. 19, № 3. С. 319–326. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2580
13. Драпкина О.М., Костюкевич М.В. Влияние блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на процессы ремоделирования миокарда и риск фибрillation предсердий у больных артериальной гипертензией // Клиницист. 2012. Т. 6, № 3–4. С. 73–79. DOI: 10.17650/1818-8338-2012-3-4-73-79
14. Карпов Ю.А. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: обоснование нового направления терапии в современной кардиологии // Русский медицинский журнал. 2000. Т. 5. ID214.
15. Кассина Д.В., Василенко И.А., Гурьев А.С., и др. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: значение для диагностики и прогноза COVID-19 // Альманах клинической медицины. 2020. Т. 48, № S1. С. 43–50. DOI: 10.18786/2072-0505-2020-48-029
16. Конради А.О., Недошивин А.О. Ангиотензин II и COVID-19 тайны взаимодействия // Российский

- ский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 4. С. 72–74. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3861
17. Ларина В.Н., Головко М.Г., Ларин В.Г. Влияние коронавирусной инфекции (COVID-19) на сердечно-сосудистую систему // Вестник РГМУ. 2020. № 2. С. 5–13. DOI: 10.24075/vrgmu.2020.020
18. Максимов М.Л., Дралова О.В., Стародубцев А.К. Антагонисты АТ 1-рецепторов ангиотензина II, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в регуляции гемодинамики и активности ренинангиотензин-альдостероновой системы. Фокус на органо-протективные эффекты // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010. Т. 9, № 2. С. 115–124.
19. Малай Л.Н., Мирошниченко А.Н., Шарыкин Б.В., Конуровский В.В. К 110-летию открытия ренина. Битва титанов: ингибиторы АПФ и сартаны // РФК. 2009. Т. 5, № 4. С. 85–92. DOI: 10.20996/1819-6446-2009-5-4-85-92
20. Новиков В.Е. Фармакокинетика и фармакодинамика ингибиторов АПФ // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2007. Т. 5, № 2. С. 43–48.
21. Новикова В.П., Полунина А.В., Кликунова К.А. Желудочно-кишечные проявления при новой коронавирусной инфекции. Обзор литературы и метаанализ // Университетский терапевтический вестник. 2022. Т. 4, № 4. С. 5–15. DOI: 10.56871/9141.2022.38.30.001
22. Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции // Российский кардиологический журнал. 2017. № 9. С. 83–92. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-9-83-92
23. Овчинников А.Г. Роль блокаторов ангиотензиновых рецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности // РМЖ. 2017. Т. 25, № 20. С. 1444–1451.
24. Петров В.И., Амосов А.А., Герасименко А.С., и др. Механизмы развития цитокинового шторма при COVID-19 и новые потенциальные мишени фармакотерапии // Фармация и фармакология. 2020. Т. 8, № 6. С. 380–391. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-6-380-391
25. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Новое поколение блокаторов рецепторов ангиотензина // Системные гипертензии. 2013. Т. 10, № 3. С. 80–85.
26. Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 11. ID4083. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
27. Шляхто Е.В., Конради А.О., Виллевальде С.И., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 3. ID3801. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801
28. Ситникова М.Ю., Юрченко А.В., Лясникова Е.А., и др. Результаты Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности в 3 субъектах Российской Федерации // Кардиология. 2015. Т. 55, № 10. С. 5–13. DOI: 10.18565/cardio.2015.10.5-13
29. Томилина Н.А., Фролова Н.Ф., Артюхина Л.Ю., и др. COVID-19: связь с патологией почек. Обзор литературы // Нефрология и диализ. 2021. Т. 23, № 2. С. 147–159. DOI: 10.28996/2618-9801-2021-2-147-159
30. Фомин И.В. Артериальная гипертония в Российской Федерации – последние 10 лет. Что дальше? // Сердце. 2007. № 6. С. 1–6.
31. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать // Российский кардиологический журнал. 2016. № 8. С. 7–13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
32. Хегай Л.Н., Сайфуллаева С.А., Абдурахимов А.Х. Роль компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в клинических проявлениях COVID-19 // Re-Health Journal. 2021. № 1. С. 220–228.
33. Цибулькин Н.А., Амиров Н.Б., Абдрахманова А.И., Абдульянов И.В. Кардиологические аспекты инфекции SARS-CoV-2 // Вестник современной клинической медицины. 2021. Т. 14, № 1. С. 69–75. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(1).69-75
34. Чащин М.Г., Горшков А.Ю., Драпкина О.М. Острый коронарный синдром у пациентов с COVID-19 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т. 20, № 5. ID 2806. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2806
35. Шестакова М.В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений // Сахарный диабет. 2010. Т. 13, № 3. С. 14–19. DOI: 10.14341/2072-0351-5481
36. Alderman M.H., Madhavon S., Ooi W.L., et al. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension // N Engl J Med. 1991. Vol. 324. P. 1098–1104. DOI: 10.1056/NEJM199104183241605
37. Ames M.K., Atkins C.E., Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression // J Vet Intern Med. 2019. Vol. 20, No. 4. P. 1–20. DOI: 10.1177/1470320319889415
38. Aurell M. The renin-angiotensin system: the centenary jubilee // Blood Pressure. 1998. Vol. 7, No. 2. P. 71–75. DOI: 10.1080/080370598437420
39. Bader M., Ganter D. Update on tissue renin-angiotensin systems // J Mol Med (Berl). 2008. Vol. 86, No. 6. P. 615–621. DOI: 10.1007/s00109-008-0336-0
40. Basu R., Poglitsch I., Yogasundaram H., et al. Roles of angiotensin peptides and recombinant human ACE-2 in heart failure // J Am Coll Cardiol. 2017. Vol. 69, No. 7. P. 805–819. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.064

41. Bilaloglu S., Aphinyanaphongs Y., Jones S., et al. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City health system // *JAMA*. 2020. Vol. 324, No. 8. P. 799–801. DOI: 10.1001/jama.2020.13372
42. Bourgonje A.R., Abdulle A.E., Timens W., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *J Pathol.* 2020. Vol. 251, No. 3. P. 228–248. DOI: 10.1002/path.5471
43. Brielle E.S., Schneidman-Duhovny D., Linial M. The SARS-CoV-2 exerts a distinctive strategy for interacting with the ACE2 human receptor // *Viruses*. 2020. Vol. 12, No. 5. ID497. DOI: 10.3390/v12050497
44. Brilla C.G., Rupp H., Funck R., Maisch B. The renin-angiotensin-aldosterone system and myocardial collagen matrix remodeling in congestive heart failure // *Eur Heart J*. 1995. Vol. 16, No. S0. P. 107–109. DOI: 10.1093/eurheartj/16.suppl\_0.107
45. Chan K.K., Tan T.J.C., Narayanan K.K., Prockop E. An engineered decoy receptor for SARS-CoV-2 broadly binds protein S sequence variants // *Sci Adv*. 2021. Vol. 7, No. 8. ID eabf1738. DOI: 10.1126/sciadv.abf1738
46. Chappel M.C. Biochemical evaluation of the renin-angiotensin system: the good, bad, and absolute? // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016. Vol. 310, No. 2. P. H137–H152. DOI: 10.1152/ajpheart.00618.2015
47. Chen L., Li X., Chen M., et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2 // *Cardiovasc Res*. 2020. Vol. 116, No. 6. P. 1097–1100. DOI: 10.1093/cvr/cvaa078
48. Chen Y., Li L., Tang W., et al. First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension // *Cochrane Database Syst Rev*. 2018. No. 11. ID CD008170. DOI: 10.1002/14651858.CD008170.pub3
49. Chiu A.T., Herblin W.F., McCall D.E., et al. Identification of angiotensin II receptor subtypes // *Biochem Biophys Res Commun*. 1989. Vol. 165, No. 1. P. 196–203. DOI: 10.1016/0006-291X(89)91054-1
50. Chung M.K., Zidar D.A., Bristow M.R., et al. COVID-19 and cardiovascular disease // *Circ Res*. 2021. Vol. 128, No. 8. P. 1214–1236. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.317997
51. Cooper S.L., Boyle E., Jefferson S.R., et al. Role of the renin-angiotensin-aldosterone and kinin-kallikrein systems in the cardiovascular complications of COVID-19 and long COVID // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, No. 15. ID 8255. DOI: 10.3390/ijms22158255
52. Cushman D.W., Ondetti M.A. History of the design of captopril and reinhibitors of angiotensin enzyme // *Hypertension*. 1991. Vol. 17, No. 4. P. 589–592. DOI: 10.1161/01.HYP.17.4.589
53. Harmer D., Gilbert M., Borman R., Clark K.L. Quantitative mRNA expression profiling of ACE2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme // *FEBS Letters*. 2002. Vol. 532, No. 1–2. P. 107–110. DOI: 10.1016/S0014-5793(02)03640-2
54. D'Armiento J.M., et al. A randomized, placebo-controlled, double-blinded pilot study of angiotensin 1-7 (TXA-127) for the treatment of severe COVID-19 // *Crit Care*. 2022. Vol. 26, No. 1. P. 229. DOI: 10.1186/s13054-022-04096-9
55. Davis J.O. Mechanisms regulating the secretion and metabolism of the aldosterone in experimental secondary hyperaldosteronism // *Recent Prog Horm Res*. 1961. Vol. 17. P. 293–352.
56. Dell' Italia L.J., Collawn J.F., Ferrario C.M. Multifunctional role of chymase in acute and chronic tissue injury and remodeling // *Circ Res*. 2018. Vol. 122, No. 2. P. 319–336. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310978
57. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E., et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9 // *Circ Res*. 2000. Vol. 87, No. 5. P. E1–9. DOI: 10.1161/01.res.87.5.e1
58. Dzau V.J. Evolving concepts of the renin-angiotensin system. Focus on renal and vascular mechanisms // *Am J Hypertens*. 1988. Vol. 1, No. 4–2. P. 3345–3375. DOI: 10.1093/ajh/1.4.3345
59. Dzau V.J. Theodore Cooper Lecture: Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis // *Hypertension*. 2001. Vol. 37, No. 4. P. 1047–1052. DOI: 10.1161/01.hyp.37.4.1047
60. Edalat P., Gomes K., Ballasy N., et al. Cardioprotective effects of angiotensin 1-7 in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) // *The FASEB Journal*. 2021. Vol. 35, No. S1. ID 00406. DOI: 10.1096/fasebj.2021.35.S1.00406
61. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 2 – care pathways, treatment, and follow-up // *Eur Heart J*. 2022. Vol. 43, No. 11. P. 1059–1103. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab697
62. Ferrario C.M., Chappell M.C., Dean R.H., Lyer S.N. Novel angiotensin peptides regulate blood pressure, endothelial function and natriuresis // *J Am Soc Nephrol*. 1998. Vol. 9, No. 9. P. 1716–1722. DOI: 10.1681/ASNV991716
63. Ferrario C.M., Straun W.B. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease // *Am J Cardiol*. 2006. Vol. 98, No. 1. P. 121–128. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.01.059
64. Ferreira S.H. A Bradykinin-potentiating factor (BPF) present in the venom of Bothrops jararaca // *Br J Pharmacol Chemother*. 1965. Vol. 24, No. 1. P. 163–169. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1965.tb02091.x
65. Flores-Munoz M., Smith N.J., Haggerty C., et al. Angiotensin 1-9 antagonises pro-hypertrophic signaling

- in cardiomyocytes via the angiotensin type 2 receptor // *J Physiol.* 2011. Vol. 589, No. 4. P. 939–951. DOI: 10.1113/jphysiol.2010.203075
66. Fraga-Silva R.A., Sorg B.S., Wankhede M., et al. ACE2 activation promotes antithrombotic activity // *Mol Med.* 2020. Vol. 16. P. 210–215. DOI: 10.2119/molmed.2009.00160
67. Gao C., Cai Y., Zhang K., et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study // *Eur Heart J.* 2020. Vol. 41, No. 22. P. 2058–2066. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa433
68. Garvin M.R., Alvarez C., Miller J.I., et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm // *eLife.* 2020. Vol. 9. ID e59177. DOI: 10.7554/eLife.59177
69. Genest J., Nowaczynski W., Koiw E., et al. Adrenocortical function in essential hypertension. Essential hypertension / Bock K.D., Coffier P.T., eds. Berlin: Springer Verlag, 1960. P.126–146. DOI: 10.1007/978-3-642-49899-2\_8
70. Gheblawi M., Wang K., Viveiros A., et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulation of the renin-angiotensin system: celebrating the 20<sup>th</sup> anniversary of the discovery of ACE2 // *Circ Res.* 2020. Vol. 126, No. 10. P. 1456–1474. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015
71. Goldblatt H.J., Lynch J., Hanzal R.F., Summerville W.W. Studies on experimental hypertension. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia // *J Exp Med.* 1934. Vol. 59, No. 3. P. 347–380. DOI: 10.1084/jem.59.3.347
72. Goormaghtigh N. Facts in favour of an endocrine function of the renal arterioles // *J Path Bact.* 1945. Vol. 57. P. 392–395.
73. Gu H., Xie Z., Li T., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 inhibits lung injury induced by respiratory syncytial virus // *Sci Rep.* 2016. Vol. 6. ID 19840. DOI: 10.1038/srep19840
74. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics // *Drug Dev Res.* 2020. Vol. 81, No. 5. P. 537–540. DOI: 10.1002/ddr.21656
75. Guo T., Fan Y., Chen M., et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol.* 2020. Vol. 5, No. 7. P. 811–818. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017
76. Guy J.L., Lambert D.W., Warner F.J., et al. Membrane-associated zinc peptidase families: comparing ACE and ACE2 // *Biochim Biophys Acta (BBA) Proteins Proteom.* 2005. Vol. 1751, No. 1. P. 2–8. DOI: 10.1016/j.bbapap.2004.10.010
77. Hall J.E. Historical perspective of the renin-angiotensin system // *Mol Biotechnol.* 2003. Vol. 24. P. 27–39. DOI: 10.1385/MB:24:1:27
78. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L.C., et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis // *J Pathol.* 2004. Vol. 203, No. 2. P. 631–637. DOI: 10.1002/path.1570
79. Henrikus M., Gonzales A.A., Prirto M.C. The prorenin receptor in the cardiovascular system and beyond // *Am J Physiol.* 2018. Vol. 314, No. 2. P. H139–H145. DOI: 10.1152/ajpheart.00373.2017
80. www.acc.org [Электронный ресурс]. HFS/A/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. Доступ по: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>
81. Hikmet F., Mear L., Edvinsson A., et al. The protein expression profile of ACE2 in human tissues // *Mol Syst Biol.* 2020. Vol. 16, No. 7. ID e9610. DOI: 10.15252/msb.20209610
82. Igic R. Brief history of the renin-angiotensin system // *The FASEB Journal.* 2008. Vol. 22, No. S1. P. 972.1–972.1. DOI: 10.1096/fasebj.22.1\_supplement.972.1
83. Imai Y., Kuba K., Penninger J.M. The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice // *Exp Physiol.* 2008. Vol. 93, No. 5. P. 543–548. DOI: 10.1113/expphysiol.2007.040048
84. Imai Y., Kuba K., Rao S., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure // *Nature.* 2005. Vol. 436. P. 112–116. DOI: 10.1038/nature03712
85. Iwai M., Horiuchi M. Devil and angel in the renin-angiotensin system: ACE–angiotensin II–AT<sub>1</sub> receptor axis vs. ACE2–angiotensin-(1–7)–Mas receptor axis // *Hypertens Res.* 2009. Vol. 32. P. 533–536. DOI: 10.1038/hr.2009.74
86. Jankowski V., Vanholder R., van der Giet M., et al. Mass-spectrometric identification of a novel angiotensin peptide in human plasma // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007. Vol. 27, No. 2. P. 297–302. DOI: 10.1161/01.ATV.0000253889.09765.5f
87. Clerkin K.J., Fried J.A., Raikhelkar J., et al. COVID-19 and cardiovascular disease // *Circulation.* 2020. Vol. 141, No. 20. P. 1648–1655. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941
88. Nunes Kochi A., Tagliari A.P., Forleo G.B., et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19 // *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020. Vol. 31, No. 5. P. 1003–1008. DOI: 10.1111/jce.14479
89. Kuba K., Imai Y., Rao S., et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury // *Nat Med.* 2005. Vol. 11. P. 875–879. DOI: 10.1038/nm1267
90. Laragh J.H., Angers M., Kelly W.G., Liberman S. Hypertensive agents and pressor substances. The effect of epinephrine or epinephrine angiotensin II

- and others on the secretory rate of aldosterone in man // *JAMA*. 1960. Vol. 174, No. 3. P. 240–243. DOI: 10.1001/jama.1960.03030030014003
91. Lautner R.Q., Villela D.C., Fraga-Silva R.A., et al. Discovery and characterization of alamandine: a novel component of the renin-angiotensin system // *Circ Res*. 2013. Vol. 112, No. 8. P. 1104–1111. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301077
92. Li W., Moore M.J., Vasilieva N., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS Coronavirus // *Nature*. 2003. Vol. 426. P. 450–454. DOI: 10.1038/nature02145
93. Liu Y., Yong Y., Zhang C., et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury // *Sci China Life Sci*. 2020. Vol. 63. P. 364–374. DOI: 10.1007/s11427-020-1643-8
94. Lumpuy-Castillo J., Lorenzo-Almoros A., Pell-Lazaro A.M., et al. Cardiovascular damage in COVID-19: therapeutic approaches targeting the renin-angiotensin-aldosterone system // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, No. 18. ID 6471. DOI: 10.3390/ijms21186471
95. Martin N., Manoharan K., Davies C., Lumbres R.T. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction // *Cochrane Database Syst Rev*. 2021. No. 5. ID CD012721. DOI: 10.1002/14651858.CD012721.pub3
96. Munoz J.M., Braun-Menendez E., Fasiolo J.C., Leloir L.F. Hypertensin: the substance causing renal hypertension // *Nature*. 1939. Vol. 144. P. 980–981. DOI: 10.1038/144980a0
97. Nagata S., Hatakeyama K., Asami M., et al. Big angiotensin-25 a novel glycosylated angiotensin-related peptide isolated from human urine // *Biochem Biophys Res Comm*. 2013. Vol. 441, No. 4. P. 757–762. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.10.124
98. Nicolau L.A.D., Magalhães P.J.C., Vale M.L. What would Sérgio Ferreira say to your physician in this war against COVID-19: How about kallikrein/kinin system? // *Med Hypotheses*. 2020. Vol. 143. ID 109886. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109886
99. Oudit G.Y., Kassiri Z., Jiang C., et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS // *Eur J Clin Invest*. 2009. Vol. 39, No. 7. P. 618–625. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x
100. Ondetti M.A., Rubin B., Cushman D.V. Design of specific inhibitors of angiotensin converting enzyme: new class of orally antihypertensive agents // *Science*. 1977. Vol. 196, No. 4288. P. 441–444. DOI: 10.1126/science.191908
101. Packer M., Lee W.H., Kessler P.D., et al. Role of neurohormonal mechanisms in determining survival in patients with severe chronic heart failure // *Circulation*. 1987. Vol. 75, No. 5–2. P. IV80–92.
102. Pacurari M., Kafoury R., Tchounouou P.B., Ndebele K. The renin-angiotensin-aldosterone system in vascular inflammation and remodeling. Hindawi Publishing Corporation International // *J Inflamm*. 2014. Vol. 2014. ID 689360. DOI: 10.1155/2014/689360
103. Page I.H., Helmer O.M. Crystalline pressure substance (angiotensin) resulting from the action between renin and renin activator // *J Exp Med*. 1940. Vol. 71, No. 1. P. 29–50. DOI: 10.1084/jem.71.1.29
104. Paul M., Mehr A., Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems // *Physiol Rev*. 2006. 86, No. 3. P. 747–803. DOI: 10.1152/physrev.00036.2005
105. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A., et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators // *N Engl J Med*. 1992. Vol. 327. P. 669–677. DOI: 10.1056/NEJM199209033271001
106. Pirola C.J., Sookoian S. Estimation of Renin-Angiotensin-Aldosterone-System (RAAS)-Inhibitor effect on COVID-19 outcome: A Meta-analysis // *J Infect*. 2020. Vol. 81, No. 2. P. 276–281. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.05291
107. Pitt B., Zonnad F., Remme W.J., et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators // *N Engl J Med*. 1999. Vol. 341. P. 709–717. DOI: 10.1056/NEJM199909023411001
108. Balaya Rex D.A., Vaid N., Deepak K., et al. A comprehensive review on current understanding of bradykinin in COVID-19 and inflammatory diseases // *Mol Biol Rep*. 2022. Vol. 49. P. 9915–9927. DOI: 10.1007/s11033-022-07539-2
109. Roulea J.L., Moye L.A., de Champlain J., et al. Activation of neurohumoral systems following acute myocardial infarction // *Am J Cardiol*. 1991. Vol. 68, No. 14. P. 80D–86D. DOI: 10.1016/0002-9149(91)90264-L
110. Santos R.A., Brosnihan K.B., Chappell M.C., et al. Converting enzyme activity and angiotensin metabolism in the dog brainstem // *Hypertension*. 1988. Vol. 11, No. 2–2. ID 1153–7. DOI: 10.1161/01.hyp.11.2\_pt\_2.i153
111. Santos R.A.S., Oudit G.Y., Verano-Braga T., et al. The renin-angiotensin system: going beyond the classical paradigms // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019. Vol. 316, No. 5. P. H958–H970. DOI: 10.1152/ajpheart.00723.2018
112. Santos R.A.S., Simoes e Silva A.C., Maric C., et al. Angiotensin-(1–7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas // *PNAS USA*. 2003. Vol. 100, No. 14. P. 8258–8263. DOI: 10.1073/pnas.1432869100

113. Shi S., Qin M., Shen B., et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China // *JAMA Cardiol.* 2020. Vol. 5, No. 7. P. 802–810. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950
114. Simko F., Hrenak J., Adamcova M., Paulis L. Renin-Angiotensin-Aldosterone System: Friend or Foe – The Matter of Balance. Insight on History, Therapeutic Implications and COVID-19 Interactions // *Int J Mol Sci.* 2021. Vol. 22, No. 6. ID 3217. DOI: 10.3390/ijms22063217
115. Skeggs L.T. Jr., Marsh W.H., Kahn J.R., Shumway N.P. The existence of two forms of hypertensin // *J Exp Med.* 1954. Vol. 99, No. 3. P. 275–282. DOI: 10.1084/jem.99.3.275
116. Sodhi C.P., Wohlford-Lenane C., Yamaguchi Y., et al. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg(9) bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS induced neutrophil infiltration // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2018. Vol. 314, No. 1. P. L17–L31. DOI: 10.1152/ajplung.00498.2016
117. Stock P., Liefeldt L., Paul M., Ganzen P. Local renin-angiotensin systems in cardiovascular tissues: localization and functional role // *Cardiology.* 1995. Vol. 86. P. 2–8. DOI: 10.1159/000176938
118. Tan H.W., Xu Y.-M., Lau A.T.Y. Angiotensin-converting enzyme 2: The old door for new severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection // *Rev Med Virol.* 2020. Vol. 30, No. 5. ID e2122. DOI: 10.1002/rmv.2122
119. Tan L.B., Jalil J.E., Pick R., et al. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II // *Circ Res.* 1991. Vol. 69. P. 1185–1195. DOI: 10.1161/01.RES.69.5.1185
120. Tetzner A., Gebolys K., Meinert C., et al. G-Protein-Coupled Receptor MrgD Is a Receptor for Angiotensin-(1–7) Involving Adenylyl Cyclase, cAMP, and Phosphokinase A // *Hypertension.* 2016. Vol. 68, No. 1. P. 185–194. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07572
121. Tigerstedt R., Bergman P.G. Niere und Kreislauf // *Skand Fur Arch Physiol.* 1898. Vol. 8, No. 1. P. 223–271. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1898.tb00272.x
122. Timmermans P.B.M.W.M., Clarini D.J., Chiu A.T., et al. The discovery of a new class of highly specific non-peptide angiotensin II receptor antagonists // *Am J Hypertens.* 1991. Vol. 4, No. 4–2. P. 275S–281S. DOI: 10.1093/ajh/4.4.275S
123. Tipnis S.R., Hooper N.M., Hyde R., et al. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase // *J Biol Chem.* 2000. Vol. 275, No. 43. P. 33238–33243. DOI: 10.1074/jbc.M002615200
124. Turner A.J., Hiscox J.A., Hooper N.M. ACE2: From Vasopeptidase to SARS Virus Receptor // *Trends Pharmacol Sci.* 2004. Vol. 25, No. 6. P. 291–294. DOI: 10.1016/j.tips.2004.04.001
125. Turner A.J., Tipnis S.R., Guy J.L., et al. ACEH/ACE2 is a novel mammalian metallocarboxypeptidase and a homologue of angiotensin-converting enzyme insensitive to ACE inhibitors // *Can J Physiol Pharmacol.* 2002. Vol. 80, No. 4. P. 346–353. DOI: 10.1139/y02-021
126. Urata H., Nishimura H., Ganzen P. Chymase-dependent angiotensin II forming system in humans // *Am J Hypertens.* 1996. Vol. 9, No. 3. P. 277–284. DOI: 10.1016/0895-7061(95)00349-5
127. Vaduganathan M., Vardeny O., Pharm D., et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with COVID-19 // *N Engl J Med.* 2020. Vol. 382, No. 17. P. 1653–1659. DOI: 10.1056/NEJMsr2005760
128. Wang Y., Wang Y., Luo W., et al. A comprehensive investigation of the mRNA and protein level of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2 in human tissues and blood cells // *Int J Med Sci.* 2020. Vol. 17, No. 11. P. 1522–1531. DOI: 10.7150/ijms.46695
129. Weber K.T. Aldosterone in congestive heart failure // *N Engl J Med.* 2001. Vol. 345, No. 23. P. 1689–1697. DOI: 10.1056/NEJMra000050
130. Weber K.T., Brilla C.G. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system // *Circulation.* 1991. Vol. 83, No. 6. P. 1849–1865. DOI: 10.1161/01.CIR.83.6.1849
131. Woonders F., de Vries L.V., van Goor H., et al. Aldosterone, from (patho)physiology to treatment in cardiovascular and renal damage // *Curr Vasc Pharmacol.* 2011. Vol. 9, No. 5. P. 594–605. DOI: 10.2174/157016111796642689
132. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., et al. Cryo-Em structure of the 2019-nCov spike in the prefusion conformation // *Science.* 2020. Vol. 367, No. 6483. P. 1260–1263. DOI: 10.1126/science.abb2507
133. Wu C., Hu X., Song J., et al. Heart injury signs are associated with higher and earlier mortality in coronavirus // *Med Rxiv.* 2020. ID 20028589. DOI: 10.1101/2020.02.26.20028589
134. Xu X., Xu H., Qimuge A., et al. MAPK/AP-1 pathway activation mediates AT1R upregulation and vascular endothelial cells dysfunction under PM2.5 exposure // *Ecotoxicol Environ Saf.* 2019. Vol. 170. P. 188–194. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2018.11.124
135. Yan T., Xiao R., Lin G. Angiotensin-converting enzyme 2 in severe acute respiratory syndrome coronavirus and SARS-CoV-2: A double-edged sword? // *The FASEB Journal.* 2020. Vol. 34, No. 5. P. 6017–6026. DOI: 10.1096/fj.202000782
136. Yang J., Zheng Y., Gou X., et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis // *Int J Infect Dis.* 2020. Vol. 94. P. 91–95. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017

137. Zhang Y., Yan R., Zhou Q. ACE2, BOAT1, and SARS-CoV-2 spike protein: Structural and functional implications // *Curr Opin Struct Biol.* 2022. Vol. 74. ID 102388. DOI: 10.1016/j.sbi.2022.102388
138. Zheng Y.-Y., Ma Y.-T., Zhang J.-Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system // *Nat Rev Cardiol.* 2020. Vol. 17, No. 5. P. 259–260. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5
139. Zou Z., Yon Y., Shu Y., et al. Angiotensin-converting Enzyme 2 protects from lethal avian influenza AH5N1 infections // *Nat Commun.* 2014. Vol. 5. ID 3594. DOI: 10.1038/ncomms4594
140. Zhang Y.-H., Zhang Y.-H., Dong X.-F., et al. ACE2 and Ang (1-7) protect endothelial cell function and prevent early atherosclerosis by inhibiting inflammatory response // *Inflamm Res.* 2015. Vol. 64. P. 253–260. DOI: 10.1007/s00011-015-0805-1

## REFERENCES

1. Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, et al. *Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19): Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 11.* Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniya RF, 2021. (In Russ.)
2. Abramov VG, Gaygolnik TV, Fetisov AO, et al. COVID-19: extrapulmonary impairments (own data of infection hospital of FSBI FSSCC FMBA of Russia) and experience of use different profile specialists to working in hospitals. *Extreme medicine.* 2020;22(3):19–25. (In Russ.) DOI: 10.47183/mes.2020.013
3. Babenkova LV. The possibilities to use angiotensin-converting enzyme inhibitors in treatment of patients with arterial hypertension having survived acute respiratory virus infections. *Vitebsk medical journal.* 2008;7(3):68–74. (In Russ.)
4. Baklaushev VP, Kulemin SV, Gorchakov AA, et al. COVID-19. Aetiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Journal of Clinical Practice.* 2020;11(1):7–20. (In Russ.) DOI: 10.17816/clinpract26339
5. Bunova SS, Okhotnikova PI, Skirdenko YuP, et al. COVID-19 and cardiovascular comorbidity: novel approaches to reduce mortality. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(4):2953. (In Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2953
6. Vertkin AL, Talibov OB. Ingibitory APF – ot teprotidu k fozinoprilu. *Difficult patient.* 2007;5(3):21–26. (In Russ.)
7. Galstyan GM. Coagulopathy in COVID-19. *Pulmonologiya.* 2020;30(5):645–657. (In Russ.) DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657
8. Geychenko VP, Kuryata AV, Muzhchil OV. Endothelial dysfunction in heart failure with normal systolic function, and its correction with a metabolic agent, mildronate. *Russian Journal of Cardiology.* 2005;10(4):68–71. (In Russ.)
9. Golovkin AS, Grigor'ev EV, Matveeva VG, Velikanova EA. Role of cathepsins in pathogenesis and progressing of atherosclerosis. *The Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2012;5(4):9–12. (In Russ.)
10. Golota AS, Kamilova TA, Shneider OV, et al. Pathogenesis of the initial stages of severe COVID-19. *Journal of Clinical Practice.* 2021;12(2):83–102. (In Russ.) DOI: 10.17816/clinpract71351
11. Groznova OS, Warriors VA, Donich D, et al. Kawasaki-multisystem inflammatory syndrome in children in the delayed period of coronavirus infection (COVID-19): modern state of the problem and possible new approaches to treatment (plasmapheresis). *Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(4):45–57. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED12445-57
12. Drapkina OM, Vasilyeva LE. Debatable points of using angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists in patients with COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(3):319–326. (In Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2580
13. Drapkina OM, Kostyukevich MV. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockers on myocardial remodeling processes and risk for atrial fibrillation in patients with arterial hypertension. *The Clinician.* 2012;6(3–4):73–79. (In Russ.) DOI: 10.17650/1818-8338-2012-3-4-73-79
14. Karpov YuA. Blokatory angiotenzinovykh retseptorov: obosnovanie novogo napravleniya terapii v sovremennoi kardiologii. *RMJ.* 2000;5:214. (In Russ.)
15. Kassina DV, Vasilenko IA, Gur'ev AS, et al. Neutrophil extracellular traps: diagnostic and prognostic value in COVID-19. *Almanac of Clinical Medicine.* 2020;48(S1):43–50. (In Russ.) DOI: 10.18786/2072-0505-2020-48-029
16. Konradi AO, Nedoshivin AO. Angiotensin II and COVID-19. Secrets of interactions. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(4):72–74. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3861
17. Larina VN, Golovko MG, Larin VG. Possible effects of coronavirus infection (COVID-19) on the cardiovascular system. *Bulletin of RSMU.* 2020;(2):5–13. (In Russ.) DOI: 10.24075/vrgmu.2020.020
18. Maksimov ML, Dralova OV, Starodubtsev AK. Angiotensin II type 1 receptor antagonists and ACE inhibitors in the regulation of hemodynamics and renin-angiotensin-aldosterone system activity: focus on the organ protection. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2010;9(2):115–124. (In Russ.)
19. Malay LN, Miroshnichenko AN, Sharykin BV, Konurovsky VV. To the 110<sup>th</sup> anniversary of renin finding. Fight of titans: angiotensin converting enzyme

- inhibitors and sartans. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2009;5(4):85–92. (In Russ.) DOI: 10.20996/1819-6446-2009-5-4-85-92
20. Novikov VE. Farmakokinetika i farmakodynamika inhibitorov APF. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2007;5(2):43–48. (In Russ.)
21. Novikova VP, Polunina AV, Klikunova KA. Gastrointestinal manifestations of novel coronavirus infection. Review and meta-analysis. *University therapeutic journal*. 2022;4(4):5–15. (In Russ.) DOI: 10.56871/9141.2022.38.30.001
22. Obrezan AG, Kulikov NV. Neuro-humoral disbalance in chronic heart failure: classic and modern perspectives. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;9(8):83–92. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2017-9-83-92
23. Ovchinnikov AG. Rol' blokatorov angiotenzinovyh reseptorov v lechenii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. *RMJ*. 2017;25(20):1444–1451. (In Russ.)
24. Petrov VI, Amosov AA, Gerasimenko AS, et al. Mechanisms of cytokine storm development in COVID-19 and new potential targets of pharmacotherapy. *Pharmacy and Pharmacology*. 2020;8(6):380–391. (In Russ.) DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-6-380-391
25. Podzolkov VI, Tarzimanova AI. Novoe pokolenie blokatorov reseptorov angiotenzina. *Systemic Hypertension*. 2013;10(3):80–85. (In Russ.)
26. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
27. Shlyakho EV, Konradi AO, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3801. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801
28. Sitnikova MYu, Lyasnikova EA, Yurchenko AV, et al. Results of Russian hospital chronic heart failure registry in three subjects of Russian Federation. *Kardiologiya*. 2015;55(10):5–13. (In Russ.) DOI: 10.18565/cardio.2015.10.5-13
29. Tomilina NA, Frolova NF, Artyukhina LYu, et al. COVID-19: relationship with kidney diseases. Literature review. *Nephrology and dialysis*. 2021;23(2):147–159. (In Russ.) DOI: 10.28996/2618-9801-2021-2-147-159
30. Fomin IV. Arterial'naya gipertoniya v Rossiiskoi Federatsii – poslednie 10 let. Chto dal'she? *Serdzse*. 2007;(6):1–6. (In Russ.)
31. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7–13. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
32. Khegai LN, Saifullaeva SA, Abdurakhimov AKH. Rol' komponentov renin-angiotenzin-al'dosteronovoi sistemy v klinicheskikh proyavleniyakh COVID-19. *Re-Health Journal*. 2021;(1):220–228. (In Russ.)
33. Tsibulkin NA, Amirov NB, Abdurakhmanova AI, Abdulyanov IV. Cardiological aspects of SARS-CoV-2 infection. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2021;14(1):69–75. (In Russ.) DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(1).69-75
34. Chashchin MG, Gorshkov AYu, Drapkina OM. Acute coronary syndrome in COVID-19 patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2806. (In Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2806
35. Shestakova MV. The role of the tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications. *Diabetes mellitus*. 2010;13(3):14–19. (In Russ.) DOI: 10.14341/2072-0351-5481
36. Alderman MH, Madhavon S, Ooi WL, et al. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med*. 1991;324:1098–1104. DOI: 10.1056/NEJM199104183241605
37. Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *J Vet Intern Med*. 2019;20(4):1–20. DOI: 10.1177/1470320319889415
38. Aurell M. The Renin-Angiotensin System: the Centenary Jubilee. *Blood Pressure*. 1998;7(2):71–75. DOI: 10.1080/080370598437420
39. Bader M, Ganten D. Update on tissue renin-angiotensin systems. *J Mol Med (Berl)*. 2008;86(6):615–621. DOI: 10.1007/s00109-008-0336-0
40. Basu R, Poglitsch I, Yogasundaram H, et al. Roles of angiotensin peptides and recombinant human ACE-2 in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(7):805–819. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.064
41. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, et al. Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA*. 2020;324(8):799–801. DOI: 10.1001/jama.2020.13372
42. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol*. 2020;251(3):228–248. DOI: 10.1002/path.5471
43. Brielle ES, Schneidman-Duhovny D, Linial M. The SARS-CoV-2 Exerts a Distinctive Strategy for Interacting with the ACE2 Human Receptor. *Viruses*. 2020;12(5):497. DOI: 10.3390/v12050497
44. Brilla CG, Rupp H, Funck R, Maisch B. The renin-angiotensin-aldosterone system and myocardial collagen matrix remodeling in congestive heart failure. *Eur Heart J*. 1995;16(SO):107–109. DOI: 10.1093/eurheartj/16.suppl\_O.107
45. Chan KK, Tan TJC, Narayanan KK, Procko E. An engineered decoy receptor for SARS-CoV-2 broadly binds

- protein S sequence variants. *Sci Adv.* 2021;7(8):eabf1738. DOI: 10.1126/sciadv.abf1738
46. Chappel MC. Biochemical evaluation of the renin-angiotensin system: the good, bad, and absolute? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;310(2):H137–H152. DOI: 10.1152/ajpheart.00618.2015
47. Chen L, Li X, Chen M, et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res.* 2020;116(6):1097–1100. DOI: 10.1093/cvr/cvaa078
48. Chen Y, Li L, Tang W, et al. First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(11):CD008170. DOI: 10.1002/14651858.CD008170.pub3
49. Chiu AT, Herblin WF, McCall DE, et al. Identification of angiotensin II receptor subtypes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;165(1):196–203. DOI: 10.1016/0006-291X(89)91054-1
50. Chung MK, Zidar DA, Bristow MR, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2021;128(8):1214–1236. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.317997
51. Cooper SL, Boyle E, Jefferson SR, et al. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone and Kinin-Kallikrein Systems in the Cardiovascular Complications of COVID-19 and Long COVID. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):8255. DOI: 10.3390/ijms22158255
52. Cushman DW, Ondetti MA. History of the design of captopril and reinhibitors of angiotensin enzyme. *Hypertension.* 1991;17(4):589–592. DOI: 10.1161/01.HYP.17.4.589
53. Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Letters.* 2002;532(1–2):107–110. DOI: 10.1016/S0014-5793(02)03640-2
54. D'Armiento JM, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blinded pilot study of angiotensin 1-7 (TXA-127) for the treatment of severe COVID-19. *Crit Care.* 2022;26(1):229. DOI: 10.1186/s13054-022-04096-9
55. Davis JO. Mechanisms regulating the secretion and metabolism of the aldosterone in experimental secondary hyperaldosteronism. *Recent Prog Horm Res.* 1961;17:293–352.
56. Dell'Italia LJ, Collawn JF, Ferrario CM. Multifunctional role of chymase in acute and chronic tissue injury and remodeling. *Circ Res.* 2018;122(2):319–336. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310978
57. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res.* 2000;87(5):E1–9. DOI: 10.1161/01.res.87.5.e1
58. Dzau VJ. Evolving concepts of the renin-angiotensin system. Focus on renal and vascular mechanisms. *Am J Hypertens.* 1988;1(4–2):3345–3375. DOI: 10.1093/ajh/1.4.3345
59. Dzau VJ. Theodore Cooper Lecture: Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension.* 2001;37(4):1047–1052. DOI: 10.1161/01.hyp.37.4.1047
60. Edalat P, Gomes K, Ballasy N, et al. Cardio-protective Effects of Angiotensin 1-7 in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF). *The FASEB Journal.* 2021;35(S1):00406. DOI: 10.1096/fasebj.2021.35.S1.00406
61. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 2 – care pathways, treatment, and follow-up // *Eur Heart J.* 2022;43(11):1059–1103. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab697
62. Ferrario CM, Chappell MC, Dean RH, Lyer SN. Novel angiotensin peptides regulate blood pressure, endothelial function and natriuresis. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(9):1716–1722. DOI: 10.1681/ASN.V991716
63. Ferrario CM, Straun WB. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2006;98(1):121–128. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.01.059
64. Ferreira SH. A Bradykinin-potentiating factor (BPF) present in the venom of *Bothrops jararaca*. *Br J Pharmacol Chemother.* 1965;24(1):163–169. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1965.tb02091.x
65. Flores-Munoz M, Smith NJ, Haggerty C, et al. Angiotensin 1-9 antagonises pro-hypertrophic signaling in cardiomyocytes via the angiotensin type 2 receptor. *J Physiol.* 2011;589(4):939–951. DOI: 10.1113/jphysiol.2010.203075
66. Fraga-Silva RA, Sorg BS, Wankhede M, et al. ACE2 activation promotes antithrombotic activity. *Mol Med.* 2020;16:210–215. DOI: 10.2119/molmed.2009.00160
67. Gao C, Cai Y, Zhang K, et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *Eur Heart J.* 2020;41(22):2058–2066. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa433
68. Garvin MR, Alvarez C, Miller JI, et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *eLife.* 2020;9: e59177. DOI: 10.7554/eLife.59177
69. Genest J, Nowaczynski W, Koiw E, et al. Adrenocortical function in essential hypertension. Bock KD, Coffier PT, editors. *Essential hypertension*

- sion. Berlin: Springer Verlag, 1960. P. 126–146. DOI: 10.1007/978-3-642-49899-2\_8
70. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulation of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20<sup>th</sup> Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res*. 2020;126(10):1456–1474. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015
71. Goldblatt HJ, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med*. 1934;59(3): 347–380. DOI: 10.1084/jem.59.3.347
72. Goormaghtigh N. Facts in favour of an endocrine function of the renal arterioles. *J Path Bact*. 1945;57: 392–395.
73. Gu H, Xie Z, Li T, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 inhibits lung injury induced by respiratory syncytial virus. *Sci Rep*. 2016;6:19840. DOI: 10.1038/srep19840
74. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020;81(5):537–540. DOI: 10.1002/ddr.21656
75. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811–818. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017
76. Guy JL, Lambert DW, Warner FJ, et al. Membrane-associated zinc peptidase families: comparing ACE and ACE2. *Biochim Biophys Acta (BBA) Proteins Proteom*. 2005;1751(1):2–8. DOI: 10.1016/j.bbapap.2004.10.010
77. Hall JE. Historical perspective of the renin-angiotensin system. *Mol Biotechnol*. 2003;24:27–39. DOI: 10.1385/MB:24:1:27
78. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631–637. DOI: 10.1002/path.1570
79. Henrikus M, Gonzales AA, Prirto MC. The prorenin receptor in the cardiovascular system and beyond. *Am J Physiol*. 2018;314(2):H139–H145. DOI: 10.1152/ajpheart.00373.2017
80. www.acc.org [Internet]. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsaa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>
81. Hikmet F, Mear L, Edvinsson A, et al. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol*. 2020;16(7):e9610. DOI: 10.15252/msb.20209610
82. Igic R. Brief History of the Renin-Angiotensin System. *The FASEB Journal*. 2008;22(S1):972.1–972.1. DOI: 10.1096/fasebj.22.1\_supplement.972.1
83. Imai Y, Kuba K, Penninger JM. The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice. *Exp Physiol*. 2008;93(5):543–548. DOI: 10.1113/expphysiol.2007.040048
84. Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436:112–116. DOI: 10.1038/nature03712
85. Iwai M, Horiuchi M. Devil and angel in the renin-angiotensin system: ACE-angiotensin II-AT<sub>1</sub> receptor axis vs. ACE2-angiotensin-(1–7)-Mas receptor axis. *Hypertens Res*. 2009;32:533–536. DOI: 10.1038/hr.2009.74
86. Jankowski V, Vanholder R, van der Giet M, et al. Mass-spectrometric identification of a novel angiotensin peptide in human plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(2):297–302. DOI: 10.1161/01.ATV.0000253889.09765.5f
87. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020;141(20):1648–1655. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941
88. Nunes Kochi A, Tagliari AP, Forleo GB, et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(5):1003–1008. DOI: 10.1111/jce.14479
89. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11:875–879. DOI: 10.1038/nm1267
90. Laragh JH, Angers M, Kelly WG, Liberman S. Hypertensive agents and pressor substances. The effect of epinephrine or epinephrine angiotensin II and others on the secretory rate of aldosterone in man. *JAMA*. 1960;174(3):240–243. DOI: 10.1001/jama.1960.03030030014003
91. Lautner RQ, Villela DC, Fraga-Silva RA, et al. Discovery and characterization of alamandine: a novel component of the renin-angiotensin system. *Circ Res*. 2013;112(8):1104–1111. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301077
92. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS Coronavirus. *Nature*. 2003;426:450–454. DOI: 10.1038/nature02145
93. Liu Y, Yong Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020;63:364–374. DOI: 10.1007/s11427-020-1643-8
94. Lumpuy-Castillo J, Lorenzo-Almoros A, Pell-Lazaro AM, et al. Cardiovascular Damage in COVID-19: Therapeutic Approaches Targeting the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6471. DOI: 10.3390/ijms21186471

95. Martin N, Manoharan K, Davies C, Lumbers RT. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;(5): CD012721. DOI: 10.1002/14651858.CD012721.pub3
96. Munoz JM, Braun-Menendez E, Fasciolo JC, Leloir LF. Hypertensin: the substance causing renal hypertension. *Nature.* 1939;144:980–981. DOI: 10.1038/144980a0
97. Nagata S, Hatakeyama K, Asami M, et al. Big angiotensin-25 a novel glycosylated angiotensin-related peptide isolated from human urine. *Biochem Biophys Res Comm.* 2013;441(4):757–762. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.10.124
98. Nicolau LAD, Magalhães PJC, Vale ML. What would Sérgio Ferreira say to your physician in this war against COVID-19: How about kallikrein/kinin system? *Med Hypotheses.* 2020;143:109886. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109886
99. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(7):618–625. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x
100. Ondetti MA, Rubin B, Cushman DV. Design of specific inhibitors of angiotensin converting enzyme: new class of orally antihypertensive agents. *Science.* 1977;196(4288):441–444. DOI: 10.1126/science.191908
101. Packer M, Lee WH, Kessler PD, et al. Role of neurohormonal mechanisms in determining survival in patients with severe chronic heart failure. *Circulation.* 1987;75(5–2):IV80–92.
102. Pacurari M, Kafoury R, Tchounouou PB, Ndebele K. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Vascular Inflammation and Remodeling. Hindawi Publishing Corporation International. *J Inflamm.* 2014;2014:689360. DOI: 10.1155/2014/689360
103. Page IH, Helmer OM. Crystalline pressure substance (angiotonin) resulting from the action between renin and renin activator. *J Exp Med.* 1940;71(1):29–50. DOI: 10.1084/jem.71.1.29
104. Paul M, Mehr A, Kreutz R. Physiology of local Renin-Angiotensin Systems. *Physiol Rev.* 2006;(3):747–803. DOI: 10.1152/physrev.00036.2005
105. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327:669–677. DOI: 10.1056/NEJM199209033271001
106. Pirola CJ, Sookoian S. Estimation of Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS)-Inhibitor effect on COVID-19 outcome: A Meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):276–281. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.05291
107. Pitt B, Zonnad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:709–717. DOI: 10.1056/NEJM199909023411001
108. Balaya Rex DA, Vaid N, Deepak K, et al. A comprehensive review on current understanding of bradykinin in COVID-19 and inflammatory diseases. *Mol Biol Rep.* 2022;49:9915–9927. DOI: 10.1007/s11033-022-07539-2
109. Roulea JL, Moye LA, de Champlain J, et al. Activation of neurohumoral systems following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1991;68(14):80D–86D. DOI: 10.1016/0002-9149(91)90264-L
110. Santos RA, Brosnihan KB, Chappell MC, et al. Converting enzyme activity and angiotensin metabolism in the dog brainstem. *Hypertension.* 1988;11(2–2):I153–7. DOI: 10.1161/01.hyp.11.2\_pt\_2.i153
111. Santos RAS, Oudit GY, Verano-Braga T, et al. The renin-angiotensin system: going beyond the classical paradigms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019;316(5):H958–H970. DOI: 10.1152/ajpheart.00723.2018
112. Santos RAS, Simoes e Silva AC, Maric C, et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *PNAS USA.* 2003;100(14):8258–8263. DOI: 10.1073/pnas.1432869100
113. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802–810. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950
114. Simko F, Hrenak J, Adamcova M, Paulis L. Renin-Angiotensin-Aldosterone System: Friend or Foe – The Matter of Balance. Insight on History, Therapeutic Implications and COVID-19 Interactions. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6):3217. DOI: 10.3390/ijms22063217
115. Skeggs LT Jr, Marsh WH, Kahn JR, Shumway NP. The existence of two forms of hypertension. *J Exp Med.* 1954;99(3):275–282. DOI: 10.1084/jem.99.3.275
116. Sodhi CP, Wohlford-Lenane C, Yamaguchi Y, et al. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg(9) bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS induced neutrophil infiltration. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2018;314(1):L17–L31. DOI: 10.1152/ajplung.00498.2016

117. Stock P, Liefeldt L, Paul M, Ganten P. Local renin-angiotensin systems in cardiovascular tissues: localization and functional role. *Cardiology*. 1995;86:2-8. DOI: 10.1159/000176938
118. Tan HW, Xu Y-M, Lau ATY. Angiotensin-converting enzyme 2: The old door for new severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Rev Med Virol*. 2020;30(5): e2122. DOI: 10.1002/rmv.2122
119. Tan LB, Jalil JE, Pick R, et al. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res*. 1991;69: 1185-1195. DOI: 10.1161/01.RES.69.5.1185
120. Tetzner A, Gebolys K, Meinert C, et al. G-Protein-Coupled Receptor MrgD Is a Receptor for Angiotensin-(1-7) Involving Adenylyl Cyclase, cAMP, and Phosphokinase A. *Hypertension*. 2016;68(1):185-194. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07572
121. Tigerstedt R, Bergman PG. Niere und Kreislauf. *Skand Fur Arch Physiol*. 1898;8(1):223-271. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1898.tb00272.x
122. Timmermans PBMWM, Clarini DJ, Chiu AT, et al. The discovery of a new class of highly specific non-peptide angiotensin II receptor antagonists. *Am J Hypertens*. 1991;4(4-2):275S-281S. DOI: 10.1093/ajh/4.4.275S
123. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, et al. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem*. 2000;275(43): 33238-33243. DOI: 10.1074/jbc.M002615200
124. Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: From Vasopeptidase to SARS Virus Receptor. *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25(6):291-294. DOI: 10.1016/j.tips.2004.04.001
125. Turner AJ, Tipnis SR, Guy JL, et al. ACEH/ACE2 is a novel mammalian metallocarboxypeptidase and a homologue of angiotensin-converting enzyme insensitive to ACE inhibitors. *Can J Physiol Pharmacol*. 2002; 80(4):346-353. DOI: 10.1139/y02-021
126. Urata H, Nishimura H, Ganten P. Chymase-dependent angiotensin II forming system in humans. *Am J Hypertens*. 1996;9(3):277-284. DOI: 10.1016/0895-7061(95)00349-5
127. Vaduganathan M, Vardeny O, Pharm D, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17): 1653-1659. DOI: 10.1056/NEJMsr2005760
128. Wang Y, Wang Y, Luo W, et al. A comprehensive investigation of the mRNA and protein level of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2 in human tissues and blood cells. *Int J Med Sci*. 2020;17(11): 1522-1531. DOI: 10.7150/ijms.46695
129. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1689-1697. DOI: 10.1056/NEJMra000050
130. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation*. 1991;83(6): 1849-1865. DOI: 10.1161/01.CIR.83.6.1849
131. Woonders F, de Vries LV, van Goor H, et al. Aldosterone, from (patho)physiology to treatment in cardiovascular and renal damage. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011;9(5): 594-605. DOI: 10.2174/157016111796642689
132. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-Em structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260-1263. DOI: 10.1126/science.abb2507
133. Wu C, Hu X, Song J, et al. Heart injury signs are associated with higher and earlier mortality in coronavirus. *Med Rxiv*. 2020;20028589. DOI: 10.1101/2020.02.26.20028589
134. Xu X, Xu H, Qimuge A, et al. MAPK/AP-1 pathway activation mediates AT1R upregulation and vascular endothelial cells dysfunction under PM2.5 exposure. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2019;170:188-194. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2018.11.124
135. Yan T, Xiao R, Lin G. Angiotensin-converting enzyme 2 in severe acute respiratory syndrome coronavirus and SARS-CoV-2: A double-edged sword? *The FASEB Journal*. 2020;34(5):6017-6026. DOI: 10.1096/fj.202000782
136. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91-95. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017
137. Zhang Y, Yan R, Zhou Q. ACE2, BOAT1, and SARS-CoV-2 spike protein: Structural and functional implications. *Curr Opin Struct Biol*. 2022;74:102388. DOI: 10.1016/j.sbi.2022.102388
138. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(5): 259-260. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5
139. Zou Z, Yon Y, Shu Y, et al. Angiotensin-converting Enzyme 2 protects from lethal avian influenza AH5N1 infections. *Nat Commun*. 2014;5:3594. DOI: 10.1038/ncomms4594
140. Zhang Y-H, Zhang Y-H, Dong X-F, et al. ACE2 and Ang (1-7) protect endothelial cell function and prevent early atherosclerosis by inhibiting inflammatory response. *Inflamm Res*. 2015;64:253-260. DOI: 10.1007/s00011-015-0805-1

## ◆ Информация об авторах

\**Михаил Маркович Забежинский – канд. мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: mih.zabzhinsky@yandex.ru*

*Анастасия Александровна Семенова – студентка. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: semenova\_anastacia@mail.ru*

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## ◆ Information about the authors

\**Mikhail M. Zabzhinsky – MD, PhD, assistant professor of the Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: mih.zabzhinsky@yandex.ru*

*Anastasia A. Semenova – student. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: semenova\_anastacia@mail.ru*

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED141119-126>

Research Article

## A TEMPLATE FOR EXEMPTING AND PROTECTING CHILDREN FROM COVID VACCINATION

© Robert M. Rennebohm

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Rennebohm RM. A template for exempting and protecting children from COVID vaccination. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(1):119–126. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED141119-126>

In the era of the COVID-19 pandemic, medical professionals and broader community are being heavily pushed to vaccinate against COVID. In many cases, vaccination was mandatory, usually without proper informed consent. Many citizens questioned reasonableness of the mass vaccination campaign, especially vaccination of children, and, accordingly, asked to be exempted from the compulsory vaccination.

This document is aimed to exempt and protect children from vaccination against COVID, and is intended to inform everyone involved in making vaccination decisions. Not a single child should be given any of the COVID vaccines. Naturally acquired immunity against COVID significantly exceeds the immunity induced by vaccines. The interaction between the immune system and viruses is multidimensional and involves complex and delicate adjustments in both the virus and the immune system at the individual and population level. COVID vaccines use a simplified, one-dimensional, exclusionary approach that can disrupt important components and functions of the immune system. The mass vaccination campaign against COVID causes serious damage to the immune ecosystem, it is responsible for generation of a long series of new dominant variants that become more contagious and resistant to vaccines (due to the phenomenon of “immune escape”) and will inevitably become more virulent. This is based on the fundamental laws of natural selection and was predictable. The organizers of the mass vaccination campaign failed to assess the complexity and sensitivity of the immune ecosystem and, thus, prolonged the COVID-19 pandemic and made it catastrophically dangerous. COVID vaccines have proven unable to prevent infection or transmission of the virus. The virus, as expected, quickly became resistant to vaccine neutralizing antibodies.

For the above-mentioned scientific reasons, the mass vaccination campaign against COVID must be stopped – for the whole of humanity and especially for children.

**Keywords:** COVID-19; immunity; children; vaccination.

**Received:** 10.12.2022

**Revised:** 18.01.2023

**Accepted:** 27.02.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED141119-126>

Научная статья

## ОСНОВАНИЯ ДЛЯ ОСВОБОЖДЕНИЯ И ЗАЩИТЫ ДЕТЕЙ ОТ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ COVID

© Роберт М. Реннебом

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург

Для цитирования: Реннебом Р.М. Основания для освобождения и защиты детей от вакцинации против COVID // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 1. – С. 119–126. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED141119-126>

В период пандемии COVID-19 медицинские работники и широкая общественность испытывают сильное давление в вопросе вакцинации против COVID. Во многих случаях вакцинация была обязательной, обычно без надлежащего информированного согласия. Многие граждане усомнились в разумности кампании массовой вакцинации, особенно вакцинации детей, и, соответственно, просили освободить их от обязательной или принудительной вакцинации. Этот документ предназначен для освобождения и защиты детей от вакцинации против COVID, для информирования всех, кто участвует в принятии решений о вакцинации. Ни одному ребенку не следует делать ни одной из вакцин против COVID. Приобретенный естественным путем иммунитет против COVID значительно превосходит иммунитет, индуцируемый вакцинами. Взаимодействие между иммунной системой и вирусами является многомерным и включает сложные и деликатные корректировки как со стороны вируса, так и со стороны иммунной системы на индивидуальном и популяционном уровне. Вакцины против COVID используют упрощенный, одномерный, исключающий подход, который может нарушать важные компоненты и функции иммунной системы. Кампания массовой вакцинации против COVID наносит серьезный ущерб иммунной экосистеме, она ответственна за аномальное генерирование продолжительной серии доминирующих новых вариантов, которые становятся все более заразными и устойчивыми к вакцинам (из-за феномена «иммунного побега») и неизбежно станут более вирулентными. Это обусловлено фундаментальными законами естественного отбора и было предсказуемо.

Организаторы кампании массовой вакцинации не смогли оценить сложность и деликатность иммунной экосистемы и, таким образом, продлили пандемию COVID-19 и сделали ее катастрофически более опасной.

Вакцины против COVID оказались неспособными предотвратить заражение или передачу вируса. Вирус, ожидаемо, быстро стал устойчивым к вакцинальным нейтрализующим антителам.

По вышеуказанным научным причинам кампания массовой вакцинации против COVID должна быть остановлена – для всего человечества и особенно для детей.

**Ключевые слова:** COVID-19; иммунитет; дети; вакцинация.

Поступила: 10.12.2022

Одобрена: 18.01.2023

Принята к печати: 27.02.2023

During the COVID pandemic, nurses, physicians, workers in general, and the general public have felt strong pressure to receive COVID vaccination. In many cases vaccination has been mandated, usually without proper informed consent. Nurses and physicians have been threatened with job loss, if they do not comply with vaccination. More recently, parents have been strongly urged to vaccinate their children — children as young as 6 months of age!!

Many citizens, appropriately, have doubted the wisdom of the mass vaccination campaign, particularly the vaccination of children. Accordingly, many citizens have asked for exemption from required or coerced vaccination. In the case of divorce or separation, some parents disagree — one seeking COVID vaccination for their children, the other resisting such vaccination — and this has led to the hiring of lawyers and appearances in Court.

This document, *A Template for Exempting and Protecting Children from COVID Vaccination*, is intended to inform all who are involved in decisions about COVID vaccination, particularly COVID vaccination of children. My hope is that it will facilitate resolution of conflicts over COVID vaccination. Please feel free to share this document with anyone — parents, physicians, lawyers, judges, any citizens. It may be used either as a template or verbatim.

### **My Medical Background:**

I am a semi-retired pediatrician and pediatric rheumatologist. In 1972 I graduated from the University of California San Diego (at La Jolla) School of Medicine. In 1976 I completed my residency in pediatrics at Izaak Walton Killam Hospital for Children (Dalhousie University) in Halifax, Nova Scotia. I then completed a Fellowship in Pediatric Rheumatology at the Special Treatment Center for Juvenile Arthritis at Cincinnati Children's Hospital Medical Center.

I have practiced pediatrics for 50 years and pediatric rheumatology for 43 years. In 2018 I retired from the Cleveland Clinic, where I was the Director of the International Consultation Clinic for Susac Syndrome (an immune-mediated, ischemia-producing, occlusive microvascular endotheliopathy that causes stroke-like injury to the brain, retina, and inner ear). Prior to working at Cleveland Clinic I was Clinical Professor of Pediatrics at Alberta Children's Hospital in Calgary, Alberta in Canada.

My major areas of expertise are autoimmune and autoinflammatory diseases of childhood — which include juvenile arthritis, lupus, juvenile dermatomyositis, vasculitis, and Susac syndrome (in adolescents/young adults).

Although I have retired from the practice of financially-compensated medicine, I hasten to add that I have not retired from pro-bono practice of medicine. In fact, I have practiced medicine at a higher, more extensive, more productive, and farther-reaching level since 2018 than ever before.

My work as a pediatric rheumatologist has required a deep understanding of immunology. Throughout the COVID pandemic I have applied knowledge of immunology and personal experiences in pediatrics and pediatric rheumatology to an intensive and extensive study of the COVID pandemic, including the COVID mass vaccination campaign. Throughout the past 2.5 years I have been studying and writing about COVID on a daily basis, and I have written over 30 articles on various aspects of COVID, including articles about whether children should or should not receive COVID vaccination. Those articles are posted on my website [www.notesfromthesocialclinic.org](http://www.notesfromthesocialclinic.org), and some are referenced at the end of this document [3–12].

Throughout the past year I have worked closely with Dr. Geert Vanden Bossche, who has an unusually deep, wise, and scientifically-sound understanding of the immunology, virology, vaccinology, and evolutionary biology of the COVID situation. In my opinion, Dr. Vanden Bossche's understanding of the COVID situation is extraordinarily important and insightful. His articles may be found on the following website: [www.voiceforscienceandsolidarity.org](http://www.voiceforscienceandsolidarity.org) [2, 13–17].

### **My position on vaccination in general:**

As a general pediatrician during the 1970s and 1980s (both in academic medicine and in the private practice of pediatrics), I strongly supported the childhood vaccines that were recommended at that time. In particular, I personally saw the tremendous benefits of the vaccine against *Hemophilus Influenza B* (the HIB vaccine). Prior to the HIB vaccine, I personally provided care for many children who were devastated by *Hemophilus* meningitis and sepsis. After the HIB vaccine became available, such infections, thankfully, became very rare.

I am a strong supporter, therefore, of properly conceived, properly tested, properly manufactured, altruistically developed, clearly effective, and clearly needed vaccines. I do not support profiteering in Medicine, and I certainly do not support recklessly developed, inadequately tested, dangerous, questionably effective, questionably necessary, and dishonestly/misleadingly presented/advertised vaccines produced by profiteering pharmaceutical companies — particularly when those pharmaceutical companies have criminal records (Pfizer) or have never before produced a vaccine (Moderna) —

especially when, after the fact, those vaccines are shown to be causing harm — harm that should have been anticipated by the pharmaceutical companies and the FDA and was anticipated by many concerned scientists and physicians (whose warnings, unfortunately, were ignored and punished) [1, 17].

Responsible, concerned, experienced scientists and physicians who have altruistically and appropriately challenged the science and wisdom of the COVID vaccines and COVID mass vaccination campaign have frequently been called “anti-vaxxers.” Those who call such individuals “anti-vaxxers” are misinformed (if not disinforming). Similarly, it is erroneous to routinely declare such individuals to be irresponsible “conspiracy theorists.”

**My scientific and medical opinion regarding whether children, in general, should receive vaccination against COVID:**

I have studied and written extensively about this issue. Please see the articles, websites, and video-presentations listed at the end of this document. The bottom line is that **no child should be given any of the COVID vaccines**. Not only should healthy children be spared of these vaccines, but also children with co-morbidities, children who are immunosuppressed, and children with pre-existing autoimmune diseases should not be given these vaccines. The articles listed at the end of this document explain in great detail why, *on a scientific basis alone*, I make the above statements. In a nutshell, here are some of the reasons why no child should be given these vaccines [8, 11, 12]:

- The human immune system is *ingeniously complex*, beautifully collaborative, extraordinarily competent, and precious. Its genius and complexity must be understood and respected [10].
- Naturally acquired immunity against COVID is vastly superior to the immunity induced by the COVID vaccines.
- The *interplay between the immune system and viruses* involves complex and delicate adjustments (ongoing counter-moves) on the part of both the virus and the immune system — at both the individual level and the population level. We must be aware of this complex interplay.
- Compared to the *complex, comprehensive, multi-dimensional, collaborative* approach used by the natural immune system (to protect us from infection), the COVID vaccines use a *simplistic, unidimensional, exclusionary* approach that sidelines and disrupts important components and functions of the immune system.
- The mass COVID vaccination campaign profoundly disturbs the *immune ecosystem*, with extremely

worrisome short-term and long-term consequences — at both the individual level and the population level. We must be aware of the consequences of recklessly interfering with the immune ecosystem. We must protect our precious immune systems.

- In fact, the COVID mass vaccination campaign is responsible for abnormally generating a *prolonged series of dominating new variants* that have become increasingly infectious, increasingly vaccine-resistant (due to «immune escape»), and will inevitably become more virulent (again, due to immune escape). This has been due to fundamental laws of natural selection and has been predictable. The promoters of the mass vaccination campaign have failed to appreciate the complexity and delicacy of the *immune ecosystem* and, thereby, have *prolonged the COVID pandemic and made it devastatingly more dangerous*.
- The COVID vaccines induce the immune system to produce *neutralizing antibodies* (to the spike protein of SARS-CoV-2) and *non-neutralizing antibodies* (also to the spike protein). These vaccinal neutralizing antibodies were presumed to be able to «neutralize» the virus and, thereby, prevent the virus from entering human cells, replicating within those cells, and being transmitted to other individuals.
- The COVID vaccines have turned out to be incapable of preventing infection or transmission of the virus. The virus, predictably, quickly became resistant to vaccinal neutralizing antibodies (if those antibodies were ever significantly neutralizing). The same will apply to the new «updated bivalent vaccine.»
- Non-neutralizing antibodies induced by the vaccine cause conformational changes in the spike protein that render the virus more infectious. That is, these vaccinal non-neutralizing antibodies actually facilitate viral entry into cells — a form of antibody-mediated or «*antibody-dependent enhancement (ADE)*» of infection. The non-neutralizing vaccinal antibodies actually enhance the ability of the virus to infect human cells and, thereby, render the vaccinated person more susceptible to infection. The same applies to the new «updated bivalent vaccine.» This was predictable and has proven to be the case.
- Non-neutralizing antibodies induced by the vaccine were temporarily providing some protection from severe disease (at least theoretically), by inhibiting dendritic cell-mediated trans-infection of the lower respiratory tract and other internal organs. However, due to the continued immune pressure placed on the virus at the population level and the

- natural selection expected with this, a variant has emerged that overcomes this *disease-inhibiting effect* of the non-neutralizing antibodies. This means that, ***because of the mass vaccination campaign, a new dominant variant will soon prevail that is not only more infectious than any of its predecessors but also more virulent (deadly) than any of its predecessors.*** This was predictable [10].
- The COVID vaccines do not teach or train the *innate* arm of the immune system to fight the virus. Instead, the non-neutralizing vaccinal antibodies *sideline the innate immune system* of those who are vaccinated. This sidelining of the innate immune system prevents NK cells (Natural Killer cells, a powerful component of the innate immune system) from gaining competency that normally occurs through valuable experience and practice.
  - Development of «*herd immunity*» requires the development of «*sterilizing immunity*» in a critical percentage of the population. Naturally acquired infection usually results in sterilizing immunity and, therefore, contributes to herd immunity. The COVID vaccines do not result in sterilizing immunity and, therefore, *cannot contribute to herd immunity*. They do the opposite — they make SARS-CoV-2 (SC-2) more infectious, increase the amount of SC-2 circulating in communities, and interfere with development of sterilizing immunity in the individual — thereby, preventing development of herd immunity.
  - The COVID vaccines «*prime*» the adaptive immune system to reflexively respond to SC-2 by producing the same original antibodies that were induced by the original vaccination («*original antigenic sin*»). This results in loss of immune flexibility and perpetuates the above-mentioned harmful effects of the COVID vaccines — at both the individual level and the population level.
  - Immunization is irreversible. Immunized people cannot be de-immunized.
  - Another consequence of the mass vaccination campaign is «*immune exhaustion*». When vaccinated people become repeatedly reinfected (which is now happening frequently in vaccinated people) they need to repeatedly activate large amounts of NK-CTL and other key components of the immune system. This leads to «*immune exhaustion*» and depletion of immune cells. This is what is meant by «*immune exhaustion*.» Immune exhaustion then leads to the vaccinated person being less able to handle not only SARS-CoV-2 and other glycosylated viruses that cause acute infection, but also other latent infections, including EBV, CMV, herpes virus, even TB. This immune exhaustion also

renders the immune system more prone to autoimmune mistakes and adversely affects the immune system's cancer surveillance capabilities — i. e., its ability to recognize and kill early malignancies.

- When given to infants and toddlers, the COVID vaccines *interfere with the foundational education of a child's innate immune system — particularly the foundational education of their natural killer cells (NK cells)*. The concern is that this interference will irreversibly render those children less able to handle not only SARS-CoV-2 but many other glycosylated viruses, and also predispose those children to autoimmune disease and malignancies.
- **For the above scientific reasons, Children, in particular, must be protected from the harmful effects (at both the population level and the individual level) of the COVID mass vaccination campaign [10].**

Whereas COVID vaccination of children exposes them to the above risks, *a child who is left unvaccinated against COVID* will benefit in the following ways:

- The child's innate antibodies (part of the innate immune system) will be free to bind to and neutralize the virus, including new variants — thus, contributing to clearance of the virus. (The child's innate antibodies will not be outcompeted and sidelined by vaccinal antibodies.)
- The child's innate antibodies will be free to provide a proper continuing education of NK cells — teaching the NK cells how to recognize and kill infected cells and cancerous cells, while also learning how to avoid killing normal healthy cells. (The COVID vaccines interfere with this ongoing continuing education of NK cells, especially in young children.)
- The above healthy, unimpaired innate immune system (innate antibodies and NK cells, etc.) will be of tremendous help in containing and clearing the infection — so much so that the adaptive immune system often might not need to be recruited.
- If needed, the child's adaptive immune system will be free and able to produce new variant-specific antibodies (i.e., antibodies that match the new variant) — unlike the vaccinated child whose immune system has been «*primed*» («*irreversibly programmed*») to respond to new variants with the same old outdated anti-Wuhan strain antibodies («*original antigenic sin*»), which interfere with successful development and function of new, updated antibodies that match the extant variant. Again, it is important to realize that once a person has become vaccinated, they cannot become de-vaccinated. Vaccination is irreversible.

- The unvaccinated child will not be burdened with «infection-enhancing» non-neutralizing vaccinal antibodies that render vaccinees more susceptible to infection.
- A significant natural infection with SARS-CoV-2 will result in long lasting sterilizing immunity, and such a child will be contributing to herd immunity. In contrast, COVID vaccination does not result in sterilizing immunity, does not contribute to herd immunity, and, in fact, prevents development of herd immunity. Unvaccinated children, thereby, contribute to the protection of all, including the elderly; the vaccinated contribute to the prolongation of the pandemic for all and the further endangerment of all, particularly the elderly.
- The unvaccinated child will be able to respond normally to other glycosylated viruses. (The COVID vaccines detrimentally interfere with the normal immune response to other glycosylated viruses.)
- The unvaccinated child's immune system will not become «exhausted».
- Children who are left unvaccinated will be in a better position than anyone else to adequately handle any SARS-CoV-2 variant that comes along — even soon-to-arrive variants that are extremely infectious and extremely virulent. In contrast, the elderly and young children (especially 6-month-old children) who have received the COVID vaccine will be in the worst position of all people.
- However, when a more virulent variant appears on the scene (which Dr. Vanden Bossche thinks is inevitable and will occur soon), even unvaccinated children, *despite being better off than vaccinated children*, will be at greater risk of severe illness and hospitalization than has been the case to date — especially if the mass vaccination campaign is continued. *This increased frequency of severe illness in unvaccinated children will not be because they are unvaccinated* — it will be because of the increased infectiousness and increased virulence of the new variant(s). It is essential to understand that, at the population level, **both the increased infectiousness and the increased virulence are direct results of the mis-guided COVID mass vaccination campaign.** Neither would have developed in the absence of the mass vaccination campaign [13–17].
- If the COVID pandemic had been managed properly and if the mass vaccination campaign had never been implemented, the COVID pandemic would have ended within 1–1.5 years, due to the natural development of herd immunity. Yes, many people (primarily elderly people with co-morbidities) would have suffered and died during those 1.5 years. However, the cumulative numbers of

COVID-related hospitalizations and deaths during those 1.5 years of a properly managed pandemic would pale in comparison to the cumulative numbers of COVID-related hospitalizations and deaths that have occurred to date and will soon increase enormously.

- The often-repeated statements that: *“The COVID vaccines are extremely safe, extremely effective; get vaccinated, at least for the sake of others; our patience is growing thin”* (statements publicly stated by President Biden) reflect an absurdly simplistic and erroneous understanding of immunology, vaccinology, virology, and evolutionary biology. Such statements have been divisive and abusive and have led to an enormous amount of unnecessary suffering and death.

Because of the above-explained immunological concerns, children should not be given the COVID vaccine. This applies to all COVID vaccines. It will also apply to the new “bivalent omicron-updated” mRNA vaccine that, unfortunately, has been rolled out without adequate testing or thoughtfulness. This also applies to children who are at increased risk of developing COVID because of co-morbidities, underlying autoimmune diseases, or immunosuppression.

For similar reasons, adults should not be given the COVID vaccines.

For the above *scientific reasons alone*, the COVID mass vaccination campaign should be halted — for all of Humanity, especially for children.

Please note that I have not even mentioned the multiple other scientific reasons that would (each, alone) justify an immediate halt to the mass vaccination campaign — e.g. the extremely inadequate study of both the short and long term safety of the mRNA COVID vaccines for individual vaccinees, both prior to and subsequent to approval of the vaccines; the extremely worrisome adverse effects of the COVID vaccines that have been reported to VAERS (the Vaccine Adverse Events Reporting System); the worrisome data that emerged during the vaccine trials (but were not disclosed in a forthcoming or honest fashion by the manufacturers); and other safety concerns that have been raised by thoughtful concerned scientists. Chief among these adverse events — *at the individual level* — have been myocarditis/pericarditis (particularly in adolescents and young adults), abnormal clotting, and an array of worrisome neurological side effects [2, 5, 7, 8].

For all of the above reasons we must not allow further vaccination of children against COVID.

There is desperate need for an **Independent International COVID Commission**, a representative *panel of international experts* — comprised of exemplary altruistic virologists, immunologists, vaccinologists, evolutionary biologists, epidemiologists, and other relevant

experts — to engage in respectful, healthy, inclusive, honest, objective, rigorously scientific, video-archived, public dialogue about the COVID mass vaccination campaign, particularly the mass vaccination of children. So far, such a Commission has not been formed and healthy dialogue has not occurred [17].

If the COVID mass vaccination campaign were to be thoroughly and honestly re-evaluated by an honest, altruistic Independent International COVID Commission, there is no doubt in Dr. Vanden Bossche's mind, or in my mind, that the COVID vaccines would be deemed unwise and totally unfit for human use [17].

### What about children with medical conditions that put them at higher risk for COVID?

Should children who are immunosuppressed or have other medical problems that increase their risk of developing severe COVID be vaccinated against COVID? No. Even while vaccinal non-neutralizing antibodies were providing some beneficial protection against severe COVID illness and death, the many negative aspects of COVID vaccination, at both the individual and population level, outweighed that modest virulence-inhibiting benefit. With the arrival of a SARS-CoV-2 variant that has been able to overcome the virulence-inhibiting effect of the vaccinal non-neutralizing antibodies, that beneficial effect of the vaccinal non-neutralizing antibodies will be gone. We will then be left with COVID vaccines, including the "new, updated bivalent mRNA vaccine", whose vaccinal neutralizing antibodies will fail to neutralize the virus and whose vaccinal non-neutralizing antibodies will fail to provide protection against severe disease. At that point, the vaccines will provide no benefits and will have only harmful effects [10, 14, 16].

## CONCLUSION

For multiple *scientific reasons*, and for those reasons alone, no child should be given any of the currently available COVID vaccines, including the new «updated bivalent» vaccine.

In my view, vaccination of children with the currently available COVID vaccines has represented malpractice — negligence of obviously appropriate and readily apparent science-based concerns about the safety and wisdom of these vaccines — failure to recognize the predictable consequences of the mass vaccination campaign — failure to provide true informed consent — failure of physicians to do their homework and think for themselves.

People who have sought exemption from COVID vaccination — particularly concerned parents who have sought exemptions for their children — have been absolutely correct to protect themselves and their

children from these COVID vaccines!!! The COVID mass vaccination campaign will go down in history as the greatest, most devastating blunder in the history of medicine. For the sake of all children and for the sake of Humanity the mass vaccination campaign must be immediately stopped.

For more detailed information about the issues discussed in this document, including *more than 1000 peer-reviewed references in the medical literature that support my statements*, the reader is referred to the following websites, articles, and video-presentations.

To the physicians, lawyers, and Courts involved in requests for exemption from COVID vaccination, please take the time to do the proper homework that will enable you to make a best judgment. The purpose of all my COVID writings has been to share the homework I have done with those who have had less time and insufficient scientific expertise to adequately understand the scientific complexities of the COVID situation. Please take advantage of my homework, and that of Dr. Vanden Bossche.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Competing interests.** The author declares that he has no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

## REFERENCES

1. Desmet M. *The Psychology of Totalitarianism*. Chelsea Green Publishing, 2022. 240 p.
2. voiceforscienceandsolidarity.org [Internet]. Dr. Geert Vanden Bossche's. Available at: [www.voiceforscience-andsolidarity.org](http://www.voiceforscience-andsolidarity.org)
3. notesfromthesocialclinic.org [Internet]. Dr. Rennebohm's Website. Available at: [www.notesfromthesocialclinic.org](http://www.notesfromthesocialclinic.org)
4. notesfromthesocialclinic.org [Internet]. Rennebohm RM. *A Call for an Independent International COVID Commission*. Available at: <https://notesfromthesocialclinic.org/a-call-for-an-independent-international-covid-commission/>
5. notesfromthesocialclinic.org [Internet]. Rennebohm RM. *An Open Letter to Parents and Pediatricians Regarding COVID Vaccination. (Part I)*. Available at: <https://notesfromthesocialclinic.org/an-open-letter-to-parents-and-pediatricians-regarding-covid-vaccination-part-i/>

- notesfromthesocialclinic.org/an-open-letter-to-parents-and-pediatricians-2/
6. voiceforscienceandsolidarity.org [Internet]. Rennebohm RM. *A Tribute to All the "Quixotes" Who Have Challenged the COVID Mass Vaccination Campaign*. Available at: <https://www.voiceforscienceandsolidarity.org/scientific-blog/a-tribute-to-all-the-quixotes-who-have-challenged-the-mass-covid-vaccination-campaign>
  7. youtube.com [Video]. Rennebohm RM, McMillan P. *Video-interview regarding the initial Open Letter to Parents and Pediatricians*. Available at: <https://www.youtube.com/watch?v=uDRVq9NKRJQ&t=981s>
  8. notesfromthesocialclinic.org [Internet]. Rennebohm RM. *Open Letter to Parents and Pediatricians – Part IV: The Harmful Immunologic Consequences of Vaccinating Children Against COVID. A Brief Review*. Available at: <https://notesfromthesocialclinic.org/open-letter-to-parents-and-pediatricians-part-iv-the-harmful-immunologic-consequences-of-vaccinating-children-against-covid/>
  9. notesfromthesocialclinic.org [Internet]. Rennebohm RM. *Open Letter to Parents and Pediatricians – Part V: Let Us Forget neither the Art nor the Science of Medicine*. Available at: <https://notesfromthesocialclinic.org/open-letter-to-parents-and-pediatricians-part-v-let-us-forget-neither-the-art-nor-the-science-of-medicine/>
  10. notesfromthesocialclinic.org [Internet]. Rennebohm RM. *Open Letter to Parents Regarding COVID Vaccination – Part III: Questions to Ask Your Physician – One Pediatrician's Responses*. Available at: <https://notesfromthesocialclinic.org/section-1-note-to-reader-table-of-contents/>
  11. notesfromthesocialclinic.org [Internet]. Rennebohm RM, Vanden Bossche DVM. *Open Letter to Parents and Pediatricians – Part II: A Review and Update*. Available at: <https://notesfromthesocialclinic.org/open-letter-to-parents-and-pediatricians-part-ii-a-review-and-update/>
  12. uploads-ssl.webflow.com [Internet]. Rennebohm RM, Vanden Bossche DVM. *Pediatricians, Internationally, Please Call for an Immediate Halt to the Global Campaign to Vaccinate Children against COVID*. Available at: [https://uploads-ssl.webflow.com/616004c52e87ed08692f5692/62e3848eb74bef65d5e602ac\\_COVID%20ANALYSIS%20%2311%20A%20CALL%20FOR%20A%20HALT\\_NO\\_link.pdf](https://uploads-ssl.webflow.com/616004c52e87ed08692f5692/62e3848eb74bef65d5e602ac_COVID%20ANALYSIS%20%2311%20A%20CALL%20FOR%20A%20HALT_NO_link.pdf)
  13. www.trialsitenews.com [Internet]. Vanden Bossche DVM. *An Explanation of why the COVID mass vaccination campaign has prolonged the COVID pandemic, made it more dangerous, and is now paving the way for appearance of new pandemics – involving monkeypox, avian flu, RSV, and polio*. Available at: <https://www.trialsitenews.com/a/a-fairy-tale-of-pandemics-ce6c8ee8>
  14. www.trialsitenews.com [Internet]. Vanden Bossche DVM. *Immuno-epidemiologic ramifications of the C-19 mass vaccination experiment: Individual and global health consequences*. Available at: <https://www.trialsitenews.com/a/immuno-epidemiologic-ramifications-of-the-c-19-mass-vaccination-experiment-individual-and-global-health-consequences. -1935ddcf>
  15. www.voiceforscienceandsolidarity.org [Internet]. Vanden Bossche DVM. *Predictions on the Evolution of the COVID19 Pandemic*. Available at: <https://www.voiceforscienceandsolidarity.org/scientific-blog/predictions-gvb-on-evolution-c-19-pandemic>
  16. www.trialsitenews.com [Internet]. Vanden Bossche DVM, Rennebohm RM. *Intra-pandemic vaccination of toddlers with non-replicating antibody-based vaccines targeted at ASLV1[1]– or ASLV2[2]-enabling glycosylated viruses prevents education of innate immune effector cells (NK cells)*. Available at: <https://www.trialsitenews.com/a/intra-pandemic-vaccination-of-toddlers-with-non-replicating-antibody-based-vaccines-targeted-at-aslv1-or-aslv2-enabling-glycosylated-viruses-pr-66e8b959>
  17. www.voiceforscienceandsolidarity.org [Internet]. Vanden Bossche DVM. *The Immunologic Rationale Against C-19 Vaccination of Children*. Available at: <https://www.voiceforscienceandsolidarity.org/scientific-blog/the-immunological-rationale-against-c-19-vaccination-of-children>

#### ◆ Information about the author

Robert M. Rennebohm – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Visiting Professor. Department of Hospital Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: rmrennebohm@gmail.com

#### ◆ Информация об авторе

Роберт М. Реннебом – д-р медицины, приглашенный профессор, кафедра госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: rmrennebohm@gmail.com



# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED141127-134>

Научная статья

## НАБЛЮДЕНИЕ ТЯЖЕЛОГО ДЕТСКОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО МУЛЬТИСИСТЕМНОГО СИНДРОМА, АССОЦИИРОВАННОГО С COVID-19

© О.С. Ефремова<sup>1</sup>, Л.В. Брегель<sup>1</sup>, Н.Ю. Руденко<sup>2</sup>, Н.А. Князева<sup>2</sup>, М.М. Костик<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Иркутск, Россия;

<sup>2</sup> Иркутская областная детская клиническая больница, Иркутск, Россия;

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Ефремова О.С., Брегель Л.В., Руденко Н.Ю., Князева Н.А., Костик М.М. Наблюдение тяжелого детского воспалительного мультисистемного синдрома, ассоциированного с COVID-19 // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 1. – С. 127–134. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED141127-134>

Одно из редких тяжелых осложнений COVID-19 – детский воспалительный мультисистемный синдром, чаще в публикациях встречается термин «педиатрический мультисистемный воспалительный синдром» (ПМВС). Прогрессирование воспалительного ответа при ПМВС может приводить к развитию вторичного гемофагоцитарного синдрома, проявлением которого являются рефрактерная лихорадка, рост ферритина, повышение уровней аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрасферазы, цитопения, повышение уровня интерлейкина 6, тяжелая печеночная и неврологическая дисфункция. Наряду с этим могут развиваться другие проявления полиорганной недостаточности, в том числе острый респираторный дистресс-синдром и острые сердечные недостаточности, вследствие развития миокардита.

Особенность описанного клинического случая состоит в динамическом наблюдении тяжелого педиатрического мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19, осложнившегося миокардитом с острой сердечной недостаточностью, дисфункцией левого желудочка и вторичным гемофагоцитарным синдромом, у девочки 11 лет, с фоновым ожирением. Ребенок получал трехкомпонентную терапию глюкокортикоидами в сочетании с внутривенным иммуноглобулином и циклоспорином А, с положительным клиническим эффектом на фоне проводимого лечения. Отмечены следующие особенности наблюдения: 1) очень ранний старт ПМВС во время острой фазы COVID-19; 2) транзиторная дислипидемия в дебюте ПМВС с ростом холестерина, преимущественно за счет фракции липопротеидов низкой плотности, и со спонтанным регрессом без гиполипидемических препаратов; 3) МРТ-признаки миокардита спустя месяц от начала болезни, несмотря на нормализацию показателей эхокардиографии и мозгового натрийуретического гормона pro-BNP.

**Ключевые слова:** мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19; дети; лечение ПМВС мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19; дети; лечение ПМВС.

Поступила: 21.12.2022

Одобрена: 17.01.2023

Принята к печати: 27.02.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED141127-134>

Research Article

## OBSERVATION OF SEVERE PEDIATRIC INFLAMMATORY MULTISYSTEM SYNDROME ASSOCIATED WITH COVID-19

© Olesia S. Efremova<sup>1</sup>, Lyudmila V. Bregel<sup>1</sup>, Natalia Yu. Rudenko<sup>2</sup>,

Natalya A. Kniazeva<sup>2</sup>, Mikhail M. Kostik<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk, Russia;

<sup>2</sup> Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Irkutsk, Russia;

<sup>3</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Efremova OS, Bregel LV, Rudenko NYu, Kniazeva NA, Kostik MM. Observation of severe pediatric inflammatory multisystem syndrome associated with COVID-19. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(1):127–134. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED141127-134>

One of the rare manifestations of COVID-19 is pediatric inflammatory multisystem syndrome, most often in publications it is found out how pediatric inflammatory multisystem syndrome in children (PIMS). The progression of the inflammatory response in PIMS may be a consequence of the development of secondary hemophagocytic syndrome, a significant part of which is refractory fever, an increase in ferritin, AST and ALT, cytopenia, an increase in interleukin 6, severe hepatic and neurological dysfunction. The case with this group of representatives of other multiple organ failure manifestations in the detection of acute distress syndrome and acute heart failure, in the detection of the development of myocarditis.

A feature of the described clinical detection is the dynamic observation of a severe pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19, complicated by myocarditis with acute heart failure, left ventricular dysfunction and secondary hemophagocytic syndrome, in an 11-year-old girl with underlying obesity. The child is taking triple therapy with glucocorticosteroids in combination with intravenous immunoglobulin and cyclosporine A, with an expected effect on the ongoing treatment. Possible features of observation are noted: 1) a very early start of PIMS during the acute phase of COVID-19; 2) transient dyslipidemia at the onset of PIMS with an increase in cholesterol, mainly due to the low-density lipoprotein fraction, and spontaneous regression without lipid-lowering drugs; 3) MRI signs of myocarditis in a month after the onset of the disease, despite the normalization of echocardiography and pro-BNP.

**Keywords:** multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19; children; treatment of PIMS.

Received: 21.12.2022

Revised: 17.01.2023

Accepted: 27.02.2023

Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром (ПМВС) — это редкое, тяжелое осложнение COVID-19, связанное с чрезмерным ответом иммунной системы на инфекцию SARS-CoV-2. Эта форма COVID-19 обычно возникает через 2–6 нед. после перенесенного острого эпизода данной инфекции и обусловлена иммунопатологическим ответом пациента на эту инфекцию [1, 18]. Характерными симптомами ПМВС являются: персистирующая лихорадка, системное воспаление с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем — системы крови, сердечно-сосудистой и нервной систем, желудочно-кишечного тракта, почек, кожи, и ростом биомаркеров воспаления — числа лейкоцитов и нейтрофилов, С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, прокальцитонина, Д-димера, ферритина, лактатдегидрогеназы, интерлейкина 6, а также лабораторными признаками печеночной и почечной дисфункции [4]. Миокардит считается одним из самых характерных и тяжелых осложнений ПМВС и нередко требует интенсивного лечения [4, 12, 18].

Для детей с ПМВС, по литературным данным, характерным преморбидным состоянием является ожирение [3]. Для взрослых, больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, наличие атеросклероза и/или высокого уровня холестерина принято считать неблагоприятным коморбидным фактором, отягощающим прогноз, но гораздо меньше известно об инициации гиперлипидемий под воздействием SARS-CoV-2 [7, 15, 17]. Многие признаки ПМВС схожи с синдромом активации макрофагов [рефрактерная лихорадка, рост уровня ферритина, повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), цитопения, тяжелая печеночная и неврологическая дисфункция], но все же полное число диагностических критериев гемолимфогистиоцитоза (согласно критериям HLH-2004) [9] не выявляется у большинства пациентов с ПМВС. Вторичный гемофагоцитарный синдром (ГФС) может быть диагностирован при ПМВС согласно критериям A. Ravelli (2016), разработанным для случаев макрофагальной активации при системном ювенильном артите, которые также используются при других ревматических заболеваниях — системной красной волчанке и болезни Кавасаки [12]. При ПМВС катастрофическое прогрессирование воспалительного ответа способно привести к развитию синдрома активации макрофагов (вторичный ГФС) [2], острого респираторного дистресс-синдрома и других проявлений полиорганной недостаточности и может быть причиной гибели пациента [11].

Американский коллеж ревматологии (ACR) а также Центр по контролю за заболеваниями США (CDC) и Американская академия педиатрии (AAP) утвердили рекомендации по лечению ПМВС, в которые вошли лечение внутривенным иммуноглобулином, глюкокортикоидами (ГКС), антиагрегантами и антикоагулянтами. Опубликованные на сегодня данные пока не дают полного представления об особенностях течения данного заболевания и прогнозе.

#### *Приводим описание клинического наблюдения.*

В ноябре 2020 г. в отдаленном районе Иркутской области заболела девочка 11 лет, которая была экстренно госпитализирована в отделение анестезиологии и реанимации больницы 2-го уровня по месту жительства. У пациентки возникла лихорадка 38,9 °C и слабость спустя 4 дня от начала контакта с матерью, заболевшей COVID-19 в среднетяжелой форме. В течение 5 дней состояние девочки ухудшалось, амбулаторно назначен амоксициллин и иммуностимуляторы. Мазок из носоглотки на SARS-CoV-2 был положительным. К лихорадке присоединились гиперемия век, конъюнктив и инъекция сосудов склер, хейлит, мышечные генерализованные боли, одышка, выраженные мышечные боли. На 6-е сутки заболевания госпитализирована в больницу по месту жительства в крайне тяжелом состоянии. При поступлении отмечены бледность, сыпь розовая папулезная сливная на лице, шее, верхней половине грудной клетки, спине, гиперемия и отечность миндалин. При аусcultации ослабление дыхания в легких, глухие сердечные тоны 125/минуту и интолерантность к минимальной нагрузке, артериальное давление 74/40 мм рт. ст., SpO<sub>2</sub> 93 % без дотации O<sub>2</sub>. Живот болезненный при пальпации во всех отделах, симптом Щеткина отрицательный, перистальтика вялая, жидкий стул 2 раза в сутки, олигурия 0,42 мл/(кг · ч). В гематологических анализах обнаружены лейкопения 2,0 · 10<sup>9</sup>/л, нейтрофилия 56 %, лимфопения 20 %, тромбоцитопения 89 · 10<sup>9</sup>/л, скорость оседания эритроцитов 40 мм/ч, гипоальбуминемия 25 г/л, гипопротеинемия 48 г/л, повышение маркеров воспаления — СРБ 50 мг/л, триглицериды 5,3 ммоль/л, а также креатинина — 110 мкмоль/л, и мочевины — 11,5 ммоль/л. Уровень АЛТ и АСТ — в норме. Повторный ПЦР-тест из носоглотки на SARS-CoV-2 отрицательный. Обнаружены антитела M и G к SARS-CoV-2. На ЭКГ — синусовая тахикардия до 120 и нарушения реполяризации в виде высоких остроконечных зубцов T в V4-6. При эхокардиографии было обнаружено снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) до 24 %, дилатация

ЛЖ + 3,0 Z-score, жидкость в перикарде с расхождением листков 1,6 см по стенке правого желудочка. При УЗИ в брюшной и плевральных полостях визуализирован умеренный выпот. На мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки обнаружены признаки отека легких. Поставлен диагноз: «Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19 (миокардит, перикардит, острая левожелудочковая недостаточность, кардиогенный отек легких, вторичный ГФС, шок кардиогенный и дистрибутивный, острое почечное повреждение, желудочно-кишечная дисфункция)».

Начато внутривенное болясное введение дексаметазона 10 мг/(м<sup>2</sup> · сут), а также гепарина, допамина и фуросемида в виде непрерывной внутривенной инфузии, инфузционная терапия дистрибутивного шока под контролем центрального венозного давления, дотация О<sub>2</sub>. Прекратились лихорадка и постепенно регрессировали проявления кардиогенного и дистрибутивного шока. Через 8 сут девочка доставлена бригадой санавиации в Иркутскую государственную областную детскую клиническую больницу (ГБУЗ ИГОДКБ).

При поступлении сыпи не было, конечности теплые, SpO<sub>2</sub> 98–99 % на дотации О<sub>2</sub> через носовые канюли. В легких рассеянные влажные и сухие хрипы с обеих сторон. Границы сердца расширены влево до передней аксилярной линии, приглушен 1 тон, тахикардия 110 уд./мин, артериальное давление в норме. Гепатомегалия +2,5 см. Сохранялась тромбоцитопения 168–189 · 10<sup>9</sup>/л, нормальный уровень лейкоцитов 7,3 · 10<sup>9</sup>/л, гемоглобин 104–110 г/л, число эритроцитов — 3,6 · 10<sup>12</sup>/л, СРБ ≥50 мг/л, ферритин 1594 нг/мл, гипопротеинемия 56 г/л, гипоальбуминемия 25 г/л, триглицериды 2,67 ммоль/л, холестерин 5,73 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) 5,79 ммоль/л, в коагулограмме Д-димер 3577 нг/л. Показатели повреждения миокарда — proBNP, тропонин, определение которых выполнено на 13-й день болезни, были в пределах нормы. Сохранялся гидроторакс, гидроперикард, незначительный асцит.

Дополнительно диагностирован вторичный ГФС по наличию признаков, соответствующих критериям A. Ravelli (2016): лихорадка, повышение ферритина выше 700 нг/мл, цитопения (тромбоцитопения, анемия). По H-Score 160 баллов (лихорадка — 49, органомегалия — 23, бицитопения — 24, уровень ферритина <2000 нг/мл — 0, триглицеридемия >4 ммоль/л — 64, фибриноген 2,3 г/л — 0, АСТ менее 30 Ед/л — 0, пункция костного мозга не проводилась).

Через час после поступления (8-е сутки от начала болезни) начата инфузия внутривенного иммуноглобулина 2 г/кг на курс единой непрерывной дозой. После этого улучшилось самочувствие и данные эхокардиографии — уменьшился конечный диастолический размер ЛЖ с 4,6 до 3,8 см (по Z-score с 2,99 до –1,2), ФВ ЛЖ возросла с 24 до 58 %, выпот в перикарде уменьшился с 1,6 см по задней стенке до 0,5 см. Лабораторные маркеры воспаления (СРБ, ферритин) сохранялись на высоком уровне, но не нарастили. Длительность инотропной поддержки допамином в дозе 7 мкг/(кг · мин) составила еще 3 сут после курса внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ), после этого пациентка переведена из палаты интенсивной терапии в отделение. Внутривенно вводился дексаметазон 10 мг/(м<sup>2</sup> · сут) в течение 10 дней с последующим снижением дозы вдвое каждые 5 дней до дозы 1,25 мг/(м<sup>2</sup> · сут). Дополнительно назначен циклоспорин А внутрь в дозе 3,3 мг/(кг · сут), надропарин натрия в дозе 100 ЕД/(кг · сут), ацетилсалициловая кислота в дозе 1,5 мг/(кг · сут). По поводу сердечной недостаточности пациентка продолжила получать терапию фуросемидом в дозе 0,5 мг/(кг · сут) внутрь после окончания внутривенной инфузии, и дополнительно спиронолактон в дозе 0,8 мг/(кг · сут), карведилол в дозе 0,1 мг/(кг · сут). Динамические изменения клинических и лабораторных показателей на фоне проводимой терапии представлены в таблице.

Явления полисерозита (асцит и гидроторакс) исчезли к 18-м суткам, лабораторные маркеры воспаления и вторичного ГФС купированы полностью к 27-м суткам. Длительно (8–9 нед.) сохранялась дислипидемия — повышение уровня ЛПНП до 8,57 ммоль/л (1,76–3,63 ммоль/л), общего холестерина до 10,7 ммоль/л, затем их уровень вернулся к норме без назначения гиполипидемических препаратов. Эхометрические и гемодинамические показатели на 12-е сутки от дня поступления пришли к норме — ФВ ЛЖ увеличилась до 66 %, выпот в перикарде купирован полностью. Однако при МРТ сердца с контрастом, выполненной на 35-й день заболевания, обнаружен выпот в перикарде 0,4–0,7 см и фиксация контраста в передней стенке правого желудочка (признак миокардита). В связи с этим после выписки терапия сердечной недостаточности (в суточных дозах спиронолактон 1 мг/кг, фуросемид 0,5 мг/кг, 0,2 мг/кг) продолжена. Назначена ацетилсалициловая кислота в профилактической дозе. Надропарин отменен до выписки из стационара, циклоспорин А продолжала принимать по 3,3 мг/(кг · сут), в течение 3 мес., дексаметазон принимала внутрь в убывающей дозе

Таблица / Table

Клинические и лабораторные показатели девочки 11 лет, с детским мультисистемным воспалительным синдромом при динамическом наблюдении на фоне терапии в течение 1 месяца  
 Clinical and laboratory parameters of an 11-year-old girl with pediatric multisystem inflammatory syndrome during dynamic observation on therapy for 1 month

Клинические симптомы / Clinical signs	До иммуномодулирующей терапии / Before immunomodulatory therapy	Начало ГКС / Start of the GCS	После ВВИГ / After IVIG	Через 1 мес. на фоне ГКС + циклоспорин / 1 month after the start of GCS + cyclosporine
Лихорадка С / Fever C	39	36,7	36,6	36,6
Слизисто-кожно-лимфоэзистый синдром / Mucocutaneous-lymph glandular syndrome	+	—	—	—
Сердечная недостаточность, / Heart failure	OCH / AHF	OCH / AHF	CH 3 ФК / HF 3 FC	CH 2 ФК / HF 2 FC
Полисерозит / Polyserositis	Гидроторакс, гидроперикард, асцит / Hydrothorax, hydropericardium, ascites	Гидроторакс, гидроперикард / Hydrothorax, hydropericardium	Гидроперикард / Hydropericardium	Гидроперикард / Hydropericardium
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{l}$ / Leukocytes, $\times 10^9/\text{l}$	2,0	7,3	7,02	13,56
Тромбоциты тыс. / Platelets, thousand	89	168	542	341
СОЭ, мм/ч / ESR, mm/h	40	43	59	45
С-реактивный белок, мг/л / C-reactive protein, mg/l	Нет данных	50	6,2	2,2
Ферритин, нг/мл / Ferritin, ng/ml	339	1594,6	1303,6	422,2
Общий белок, г/л / Total protein, g/l	48	56	86,0	74,5
Альбумин, г/л / Albumin, g/l	25	34	37	40
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/l	5,29	2,67	4,35	1,15
Холестерин, ммоль/л / Cholesterol, mmol/l	Нет данных / No data	5,73	7,16	10,7
Д-димер, нг/мл / D-dimer, ng/ml	Нет данных / No data	3577	1547	155
Эхокардиография / Echo-cardiography				
• фракция выброса, % / ejection fraction, %	27	—	58	71
• левый желудочек, см / left ventricle, cm	4,6	—	3,8	3,95
MPT сердца / MRI of the heart	Не проводилась / Not conducted	Не проводилась / Not conducted	Не проводилась / Not conducted	Гидроперикард, признаки миокардита в области передней стенки правого желудочка / Hydropericardium, myocarditis signs of the anterior wall of the right ventricle

Примечание. СН — сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ГКС — глюкокортикоидное средство, ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин. Note. HF — heart failure, FC — functional class, AHF — acute heart failure, GCS — glucocorticosteroid agent, IVIG — intravenous immunoglobulin.

до полной отмены через 1 мес. после выписки. Рекомендации по лечению на амбулаторном этапе девочка выполняла, посещала общеобразовательную школу, без занятий физической культурой.

При обследовании через 3 мес. в ГБУЗ ИГОДКБ жалоб не было, улучшилась резистентность к физической нагрузке, ЭКГ в норме: синусовый ритм 55–84 в минуту, исчезли нарушения реполяризации. Эхометрические показатели также пришли к норме. Проведена повторная МРТ сердца, при которой признаков миокардита не обнаружено, сохранилось небольшое количество жидкости в перикарде ближе к физиологическому — расхождение листков перикарда 0,4 см. Выписана домой без медикаментозной терапии.

Представленное наблюдение отражает вариант крайне тяжелого течения ПМВС, ассоциированного с COVID-19, протекавшего с тяжелым миокардитом и вторичным ГФС, с проведением терапии дексаметазоном, ВВИГ и циклоспорином А [2, 5, 8, 10, 11, 13, 17]. Из-за развития признаков системного воспаления и мультиорганной недостаточности на фоне острой формы новой коронавирусной инфекции (старт ПМВС на 6-е сутки от появления лихорадки, при выраженной лейкопении) данное наблюдение напоминает как цитокиновый штурм при взрослом варианте COVID-19, так и одновременно Кавасаки-подобный ПМВС, обычно возникающий спустя 2–6 нед. от начала COVID-19.

Ввиду отсутствия определенных протоколов лечения вторичного ГФС при разных ревматических заболеваниях, и в том числе при Кавасаки-подобном мультисистемном воспалительном синдроме на фоне COVID-19, мы проводили лечение дексаметазоном с медленным снижением дозы в течение 1,5 мес. и циклоспорином 3 мес. В литературе обычно указывают на меньшую продолжительность применения ГКС [6, 14, 16], а сравнительные плацебо-контролируемые исследования по этой проблеме отсутствуют. Согласно 2-й версии Клинических рекомендаций по лечению мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19, у детей (2020), дополнительно мог быть назначен тоцилизумаб, однако в связи с новой лейкопенией нами выбран протокол лечения вторичного ГФС, предложенный Федеральными клиническими рекомендациями Центра гематологии и онкологии им. Д. Рогачева в 2015 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные нашего наблюдения свидетельствуют: 1) о возможности раннего старта ПМВС во время острой фазы COVID-19, подобно цитокиновому штурму у взрослых; 2) об эффекте лечения

Кавасаки-подобного ПМВС, ассоциированного с COVID-19 и осложненного вторичным ГФС, внутривенным иммуноглобулином в сочетании с ГКС и циклоспорином; 3) о возможном развитии транзиторной гиперхолестеринемии при ПМВС за счет повышения ЛПНП, со спонтанным регрессом.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменное согласие пациента на публикацию медицинских данных и фотографий.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Минздрав России. Методические рекомендации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей». Версия 2. 03.07.2020.
2. Buda P., Strauss E., Janusziewicz-Lewandowska D., et al. Clinical characteristics of children with MIS-C fulfilling classification criteria for macrophage activation syndrome // Front Pediatr. 2022. Vol. 10. ID 981711. DOI: 10.3389/fped.2022.98171
3. Cena H., Fiechtner L., Vincenti A., et al. COVID-19 pandemic as risk factors for excessive weight gain in pediatrics: The role of changes in nutrition behavior. A Narrative Review // Nutrients. 2021. Vol. 13, No. 12. ID 4255. DOI: 10.3390/nu13124255
4. Dufort E.M., Koumans E.H., Chow E.J., et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York

- State // *N Engl J Med.* 2020. Vol. 383. P. 347–358. DOI: 10.1056/NEJMoa2021756
5. Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M., et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. Children and Adolescents // *N Engl J Med.* 2020. Vol. 383. ID 334. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680
  6. Gowin E., Tocylowski K., Sulik A., et al. The role of glucocorticoids in the treatment of multisystem inflammatory syndrome (MIS-C)-Data from POLISH MIS-C Registry // *Children (Basel).* 2022. Vol. 9, No. 2. ID 178. DOI: 10.3390/children9020178
  7. Grzegorowska O., Lorkowski J. Possible correlations between atherosclerosis, acute coronary syndromes and COVID-19 // *J Clin Med.* 2020. Vol. 9, No. 11. ID 3746. DOI: 10.3390/jcm9113746
  8. Henderson L.A., Canna S.W., Friedman K.G., et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in pediatric COVID-19: Version 1 // *Arthritis Rheumatol.* 2020. Vol. 72, No. 11. ID1791. DOI: 10.1002/art.41454
  9. Henter J.-I., Horne A.C., Aricó M., et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Pediatr Blood Cancer.* 2007. Vol. 48, No. 2. P. 124–131. DOI: 10.1002/pbc.21039
  10. Supriya J., Sheila N.M., Aalok S.R., et al. Myocarditis in multisystem inflammatory syndrome in children associated with coronavirus disease 2019 // *Cardiol Rev.* 2020. Vol. 28, No. 6. P. 308–311. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000341
  11. McMurray J.C., May J.W., Cunningham M.W., Jones O.Y. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C), a post-viral myocarditis and systemic vasculitis – a critical review of its pathogenesis and treatment // *Front Pediatr.* 2020. Vol. 8. ID626182. DOI: 10.3389/fped.2020.626182
  12. Ravelli A., Minoia F., Davi S., et al. Expert consensus on dynamics of laboratory tests for diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis // *RMD Open.* 2016. Vol. 2, No. 1. ID e000161. DOI: 10.1136/rmdopen-2015-000161
  13. Saha S., Pal P., Mukherjee D. Neonatal MIS-C: managing the cytokine storm // *Pediatrics.* 2021. Vol. 148, No. 5. ID e2020042093. DOI: 10.1542/peds.2020-042093
  14. Knox S.K., Mahr T.A. Treatment of multisystem inflammatory syndrome in children // *Pediatrics.* 2022. Vol. 150, No. S3. P. S67. DOI: 10.1542/peds.2022-059346WWW
  15. Shi Z., Jiang Y., Weir-McCall J., et al. COVID-19 and atherosclerosis: looking beyond the acute crisis // *Emergency Crit Care Med.* 2022. Vol. 2, No. 1. P. 1–4. DOI: 10.1097/EC9.0000000000000031
  16. Son M.B.F., Berbert L., Young C., et al. Postdischarge glucocorticoid use and clinical outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children // *JAMA* Netw Open. 2022. Vol. 5, No. 11. ID e2241622. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.41622
  17. Vinciguerra M., Romiti S., Sangiorgi G.M., et al. SARS-CoV-2 and atherosclerosis: should COVID-19 be recognized as a new predisposing cardiovascular risk factor? // *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021. Vol. 8, No. 10. ID 130. DOI: 10.3390/jcdd8100130
  18. Wu E.Y., Campbell M.J. Cardiac manifestations of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) following COVID-19 // *Curr Cardiol Rep.* 2021. Vol. 23, No. 11. ID 168. DOI: 10.1007/s11886-021-01602-3

## REFERENCES

1. Minzdrav Rossii. *Metodicheskie rekomendatsii "Osobennosti klinicheskikh proyavlenii i lecheniya zabolеваний, vyzvannogo novoi koronavirusnoi infektsiei (COVID-19) u deter". Versiya 2.* (In Russ.) 3 July 2020.
2. Buda P., Strauss E., Janusziewicz-Lewandowska D., et al. Clinical characteristics of children with MIS-C fulfilling classification criteria for macrophage activation syndrome. *Front Pediatr.* 2022;10:981711. DOI: 10.3389/fped.2022.98171
3. Cena H., Fiechtner L., Vincenti A., et al. COVID-19 pandemic as risk factors for excessive weight gain in pediatrics: The role of changes in nutrition behavior. A Narrative Review. *Nutrients.* 2021;13(12):4255. DOI: 10.3390/nu13124255
4. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *N Engl J Med.* 2020;383:347–358. DOI: 10.1056/NEJMoa2021756
5. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med.* 2020;383:334. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680
6. Gowin E., Tocylowski K., Sulik A., et al. The role of glucocorticoids in the treatment of multisystem inflammatory syndrome (MIS-C)-data from POLISH MIS-C Registry. *Children (Basel).* 2022;9(2):178. DOI: 10.3390/children9020178
7. Grzegorowska O., Lorkowski J. Possible Correlations between Atherosclerosis, Acute Coronary Syndromes and COVID-19. *J Clin Med.* 2020;9(11):3746. DOI: 10.3390/jcm9113746
8. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(11):1791. DOI: 10.1002/art.41454
9. Henter J-I, Horne AC, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48(2):124–131. DOI: 10.1002/pbc.21039

10. Supriya J, Sheila NM, Aalok SR, et al. Myocarditis in multisystem inflammatory syndrome in children associated with coronavirus disease 2019. *Cardiol Rev.* 2020;28(6): 308–311. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000341
11. McMurray JC, May JW, Cunningham MW, Jones OY. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C), a post-viral myocarditis and systemic vasculitis – a critical review of its pathogenesis and treatment. *Front Pediatr.* 2020;8:626182. DOI: 10.3389/fped.2020.626182
12. Ravelli A, Minoia F, Davì S, et al. Expert consensus on dynamics of laboratory tests for diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *RMD Open.* 2016;2(1): e000161. DOI: 10.1136/rmdopen-2015-000161
13. Saha S, Pal P, Mukherjee D. Neonatal MIS-C: managing the cytokine storm. *Pediatrics.* 2021;148(5): e2020042093. DOI: 10.1542/peds.2020-042093
14. Knox SK, Mahr TA. Treatment of multisystem inflammatory syndrome in children. *Pediatrics.* 2022;150(S3): S67. DOI: 10.1542/peds.2022-059346WWWW
15. Shi Z, Jiang Y, Weir-McCall J, et al. COVID-19 and atherosclerosis: looking beyond the acute crisis. *Emergency Crit Care Med.* 2022;2(1):1–4. DOI: 10.1097/EC9.0000000000000031
16. Son MBF, Berbert L, Young C, et al. Postdischarge glucocorticoid use and clinical outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children. *JAMA Netw Open.* 2022;5(11): e2241622. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.41622
17. Vinciguerra M, Romiti S, Sangiorgi GM, et al. SARS-CoV-2 and atherosclerosis: should COVID-19 be recognized as a new predisposing cardiovascular risk factor? *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021;8(10):130. DOI: 10.3390/jcdd8100130
18. Wu EY, Campbell MJ. Cardiac manifestations of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) following COVID-19. *Curr Cardiol Rep.* 2021;23(11):168. DOI: 10.1007/s11886-021-01602-3

#### ◆ Информация об авторах

Олеся Станиславовна Ефремова – ассистент кафедры педиатрии, кардиолог. ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Иркутск, Россия.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7066-9138>; e-mail: shaguno@mail.ru

Людмила Владимировна Брегель – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии. ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Иркутск, Россия.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7668-1282>; e-mail: loudmilabregel@yandex.ru

Наталья Юрьевна Руденко – заместитель главного врача по лечебной работе. ГБУЗ «Иркутская областная детская клиническая больница», Иркутск, Россия.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5795-6992>; e-mail: nata.rudenko.65@inbox.ru

Наталья Александровна Князева – врач – анестезиолог-реаниматолог. ГБУЗ «Иркутская областная детская клиническая больница», Иркутск, Россия.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9099-6803>; e-mail: nata.rudenko.65@inbox.ru

Михаил Михайлович Костик – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>; e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

#### ◆ Information about the authors

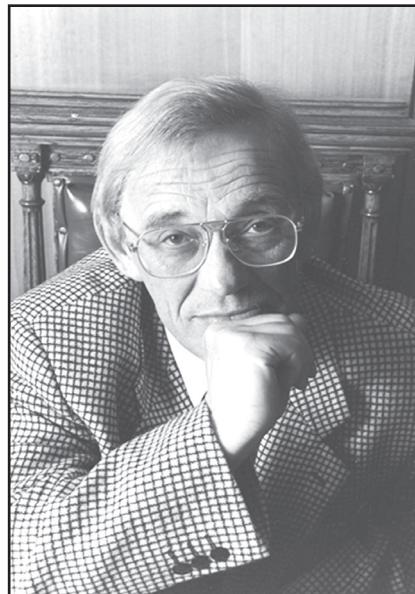
Olesia S. Efremova – assistant of the Department of pediatrics, cardiologist. Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk, Russia.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7066-9138>; e-mail: shaguno@mail.ru

Lyudmila V. Bregel – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Department of pediatrics. Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk, Russia.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7668-1282>; e-mail: loudmilabregel@yandex.ru

Natalia Yu. Rudenko – deputy chief medical officer. Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Irkutsk, Russia.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5795-6992>; e-mail: nata.rudenko.65@inbox.ru

Natalya A. Knyazeva – anesthesiologist. Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Irkutsk, Russia.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9099-6803>; e-mail: nata.rudenko.65@inbox.ru

Mikhail M. Kostik – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), professor of the Department of hospital pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>; e-mail: kost-mikhail@yandex.ru



## ПАМЯТИ НИКОЛАЯ ПАВЛОВИЧА ШАБАЛОВА (21.03.1939-27.02.2023)

С глубоким прискорбием сообщаем, что 27 февраля 2023 г. на 84-м году жизни перестало биться сердце Николая Павловича Шабалова, крупнейшего российского педиатра, профессора, доктора медицинских наук, Заслуженного деятеля науки Российской Федерации, Заслуженного врача Российской Федерации, лауреата премии Правительства Российской Федерации, профессора кафедры детских болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, академика и почетного доктора этой академии, Президента Санкт-Петербургского отделения Союза педиатров России, члена редакционного совета нашего журнала. Перечисление всех его званий занимает много времени, но в этом нет необходимости, ибо фамилия Шабалова давно стала одним из символов отечественной педиатрии.

Николай Павлович родился в Ленинграде 21 марта 1939 г., в детстве пережил 900 дней блокады. Именно с этих дней он ведет счет своему единению с Ленинградским педиатрическим медицинским институтом, в клинике которого двухлетним ребенком был спасен от тяжелой пневмонии. В 1956 г. 17-летний Н.П. Шабалов поступил в этот институт и прошел в нем путь от студента до профессора, проректора и заведующего кафедрой педиатрии. После окончания института в 1962 г. Николай Павлович по инициативе Александра Федоровича Тура был оставлен на кафедре госпитальной педиатрии клиническим ординатором, затем аспирантом. В 1968 г. защитил кандидатскую диссертацию, посвященную диагностике лейкозов

у детей, а в 1978 г. — докторскую, посвященную проблеме иммунной тромбоцитопенической пурпуре у детей и ставшую классическим трудом, прояснившим важнейшие особенности этого заболевания. В наше время о многих его аспектах говорят как о давно известных, не делая ссылок и даже не подозревая, что эти закономерности описаны Николаем Павловичем, и не так давно. Начав работать в области гематологии, прославился он, тем не менее, на ниве неонатологии.

Основным учителем, наставником и нравственным эталоном для Николая Павловича стал академик АМН СССР А.Ф. Тур. Это определило не только основные направления научных интересов, но и отношение к науке, больному, жизни, коллегам. С 1979 г. Николай Павлович занимал должность профессора кафедры госпитальной педиатрии, с 1985 по 2009 г. заведовал кафедрой педиатрии с курсами перинатологии и эндокринологии факультета повышения квалификации Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

С 1993 по 2009 г. он руководил двумя кафедрами. В 1993 г. Николай Павлович был избран на должность заведующего кафедрой детских болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, назначен Главным педиатром Министерства Обороны Российской Федерации. Он успешно руководил кафедрой и клиникой более 25 лет, до 2019 г., когда передал заведование своему ученику. С 2019 г. работал в должности профессора, оставаясь научным

и нравственным лидером не только на кафедре, но и в Санкт-Петербурге.

В 2003 г. ему было присвоено звание «Заслуженный деятель науки РФ», в 2009 г. за заслуги в укреплении обороноспособности страны награжден орденом Почета. В 2013 г. Н.П. Шабалов награжден высшей наградой Союза педиатров — медалью имени Г.Н. Сперанского «За выдающиеся заслуги в охране здоровья детей». В 2014 г. ему было присвоено звание «Заслуженный врач РФ».

Николаем Павловичем опубликовано более 800 научных работ, он обладает самыми высокими в Военно-медицинской академии научометрическими показателями: индексом цитирования более 7000, индексом Хирша 46. Безусловно, особое место среди книг принадлежит учебнику для педиатрических факультетов «Детские болезни», идея создания которого принадлежала А.Ф. Туру. Впервые вышедший в 1979 г. и написанный молодым профессором учебник выдержал 9 изданий (последнее вышло в 2021 г.), каждый раз с существенными изменениями. За 44 года он значительно вырос в объеме, стал двухтомным, практически все отечественные педиатры учились по нему в вузе и использовали в практической деятельности. Учебник пользуется огромным спросом, переиздается каждые 5 лет.

Широко известны и другие книги, написанные Николаем Павловичем вместе с учениками и сотрудниками. Обладает трехзначным индексом цитирования учебник «Неонатология», изданный 7 раз, последнее издание в 2020 г. Приобрел популярность учебник «Педиатрия» для лечебных факультетов, в 2019 г. вышло 7-е издание. Четырежды за короткий срок издавалась монография «Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных», «Справочник педиатра», руководство «Детская гастроэнтерология»; учебное пособие «Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков», монография «Токсические энцефалопатии новорожденных».

Николай Павлович работал на кафедре детских болезней до последних дней своей жизни. Активно читал лекции, занимался с врачами, успел закончить работу над 9-м изданием учебника «Педиатрия», 5-м изданием «Справочника педиатра».

Книги находятся уже в печати, выйдут они, к сожалению, уже после его смерти. Находятся на этапе редактирования несколько статей. Последняя статья, над которой он работал еще в феврале, посвящена системе эвакуации детей из блокадного Ленинграда, теме, которая всегда глубоко волновала Николая Павловича. Она появится в нашем журнале в ближайшее время.

Большая часть научных работ профессора Н.П. Шабалова посвящена гематологии и неонатологии. Они касаются особенностей реактивности и адаптации ребенка к условиям внеутробной жизни, перинатальной гипоксии и инфекций, особенностей гемостаза, сепсиса новорожденных, повреждений центральной нервной системы, неонатальной фармакологии. По каждому из этих направлений Н.П. Шабалов и его ученики внесли много нового в разработку научных проблем, и в практику здравоохранения. Чрезвычайно важный результат деятельности Николая Павловича — система мероприятий по улучшению помощи детям и снижению неонатальной смертности в Санкт-Петербурге, уже более 20 лет самой низкой в России. Эта система стала активно внедряться в стране, за научное обоснование и внедрение системы мероприятий по снижению младенческой смертности в Российской Федерации Николаю Павловичу в составе группы московских и петербургских педиатров в 2011 г. присуждена премия Правительства Российской Федерации.

За свою 60-летнюю деятельность Н.П. Шабалов вырастил большое количество учеников, работающих ныне во всех концах России, Содружества и мира. Под его руководством защищено 77 кандидатских и 24 докторских диссертации, ученики Николая Павловича руководят кафедрами в Санкт-Петербурге, Чите, Нальчике, Иркутске, Самарканде, Бишкеке.

Достижения нашего Профессора велики, но не только за них он пользовался любовью, уважением и авторитетом среди профессоров, сотрудников, и врачей. Удивительно светлый человек, который радовался успехам учеников больше, чем своим собственным. Для педиатров страны он был как бы всеобщим учителем. Мы глубоко скорбим о кончине нашего Учителя и будем свято чтить его светлую память

Редакционная коллегия журнала «Педиатр»,  
коллектив Санкт-Петербургского государственного  
педиатрического медицинского университета,  
коллектив Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова,  
Союз Педиатров России