

Е.И. Кондратьева¹, В.Д. Шерман¹, Е.К. Жекайте¹, О.И. Симонова^{2–4}, Ю.В. Горинова²,
Е.В. Бойцова⁵, М.А. Мухина³, Н.Ю. Каширская¹, А.Б. Малахов^{3,4}

КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19) У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» МЗ РФ, ³ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»,
⁴Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, ⁵ФГБНУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, РФ



Цель исследования – оценка распространенности и течения COVID-19 у детей и подростков с муковисцидозом (МВ) в России. Материалы и методы исследования: на 1 сентября 2020 г. зарегистрировано 10 случаев заболевания COVID-19 у пациентов с МВ. Результаты: заболеваемость COVID-19 среди детей и подростков с МВ на 1 сентября 2020 г. составила 3,4:1000. Бессимптомное течение отмечено у 3 детей, легкое – у 5, среднетяжелое – у 2 (20%) на фоне пневмонии. Основные симптомы – лихорадка (60% – 6 детей), усиление кашля (50% – 5 детей) и слабость – у 3 детей (30%), у 2 (20%) – абдоминальный синдром. Все пациенты получали ингаляции дорназы-альфа, 2 – азитромицин с противовоспалительной целью и постоянную антибактериальную терапию. Заключение: указанные факторы могут играть роль в более легком течении COVID-19 у детей и подростков с МВ.

Ключевые слова: муковисцидоз, COVID-19, заболеваемость, пневмония, дорназа-альфа, антибактериальная терапия.

Цит.: Е.И. Кондратьева, В.Д. Шерман, Е.К. Жекайте, О.И. Симонова, Ю.В. Горинова, Е.В. Бойцова, М.А. Мухина, Н.Ю. Каширская, А.Б. Малахов. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей с муковисцидозом. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (6): 91–97.

E.I. Kondratyeva¹, V.D. Sherman¹, E.K. Zhekaite¹, O.I. Simonova^{2–4}, Y.V. Gorinova²,
E.V. Boitsova⁵, M.A. Mukhina³, N.Yu. Kashirskaya¹, A.B. Malakhov^{3,4}

CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19) IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS

¹N.P. Bochkov Research Centre of Medical Genetics, ²National Medical Research Center of Children's Health,
³Morozov Children's City Clinical Hospital, ⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow,
⁵Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Objective of the research: to assess the prevalence and course of COVID-19 in children and adolescents with cystic fibrosis (CF) in the Russian Federation. Materials and methods: up to September 1, 2020, 10 cases of COVID-19 in CF patients were registered. Results: the incidence of COVID-19 among children and adolescents with CF up to September 1, 2020 was 3,4:1000. Asymptomatic course was noted in 3 children, mild – in 5, moderate – in 2 (20%) with pneumonia. The main symptoms were fever (60% – 6 children), increased cough – 5 (50%) and fatigue – in 3 children (30%), in 2 patients (20%) abdominal syndrome. All patients received dornase alfa inhalations, two patients received azythromycin for anti-inflammatory purposes and permanent antibacterial therapy. These factors may play a role in the milder course of COVID-19 in children and adolescents with CF.

Keywords: cystic fibrosis, COVID-19, incidence, pneumonia, dornase alfa, antibacterial therapy.

Контактная информация:

Кондратьева Елена Ивановна – д.м.н., проф.,
руководитель научно-консультативного отдела
муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический
научный центр»
Адрес: Россия, 115478, г. Москва, ул. Москворечье, 1
Тел.: (495) 111-03-03, E-mail: elenafpk@mail.ru
Статья поступила 7.10.20,
принята к печати 24.11.20.

Contact Information:

Kondratyeva Elena Ivanovna – MD, prof., head of
the Scientific Advisory Department of Cystic Fibrosis,
Research Center of Medical Genetics
Address: Russia, 115478, Moscow, ul. Moskvorechye, 1
Phone: (495) 111-03-03, E-mail: elenafpk@mail.ru
Received on Oct. 7, 2020,
submitted for publication on Nov. 24, 2020.

Quote: E.I. Kondratyeva, V.D. Sherman, E.K. Zhekaite, O.I. Simonova, Y.V. Gorinova, E.V. Boitsova, M.A. Mukhina, N.Yu. Kashirskaya, A.B. Malakhov. *Coronavirus infection (COVID-19) in children with cystic fibrosis. PEDIATRIA n.a. G.N. Speransky. 2020; 99 (6): 91–97.*

Пациенты с муковисцидозом (МВ) являются группой риска по инфицированию дыхательного тракта любыми микробными патогенами вследствие особенностей заболевания, связанных с нарушением функционирования хлорного (CFTR) канала [1]. Вязкий бронхиальный секрет тормозит движение ресничек эпителия бронхов, а компоненты секрета образуют густой осадок, в результате нарушается механизм самоочищения бронхов. Это способствует росту патогенной флоры и развитию воспаления и бронхитов. Доказано, что после любой вирусной инфекции снижаются местные механизмы противомикробной защиты, и в нижние отделы респираторного тракта проникает множество различных патогенных микробов. Хроническая респираторная инфекция обычно развивается очень рано и играет определяющую роль в течении заболевания, становясь причиной летального исхода у большинства больных [1].

Известно, что у людей коронавирусы могут вызвать целый ряд заболеваний – от легких форм острой респираторной инфекции до тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС) [2]. Согласно сводкам ВОЗ около 80% заболевших выздоравливают спонтанно, без госпитализации [3]. Примерно в одном из 5 случаев заболевание COVID-19 протекает в тяжелой форме с развитием дыхательной недостаточности или острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), что может привести к смерти. Причиной развития ОРДС при SARS-CoV-2-инфекции считают синдром выброса цитокинов (цитокиновый шторм), проявляющийся в повышенных сывороточных уровнях IL-1, IL-2, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , TNF- α , IP10, MCP1, MIP1A и MIP1B. В настоящее время известно, что в патогенезе ОРДС особая роль принадлежит нетозу [4]. Нетоз – это механизм гибели нейтрофильных гранулоцитов (НГ), сопровождаемый выбросом внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps – NETs) в экстрацеллюлярное пространство. В процессе образования ловушек нейтрофилы утрачивают свою жизнеспособность. Клеточная гибель не только является неизбежным следствием процесса жизнедеятельности, но и играет важную роль в поддержании постоянства физиологических и патологических процессов [5].

Патологическую роль этот процесс играет и при МВ [1]. Поражение бронхолегочной системы при МВ характеризуется непрерывным процессом обструкции дыхательных путей, бактериальной инфекцией и воспалением. «Главными» клетками процесса воспаления при МВ являются нейтрофилы, и инфильтрация ими дыхательных путей ведет к повреждению легочной ткани и

обструктивным изменениям. Цитокиновое воспаление также характерно для МВ [1]. Таким образом, и для МВ, и для COVID-19 характерны нейтрофильное воспаление и цитокиновый выброс, определяющие тяжесть поражения дыхательного тракта при этих заболеваниях [1, 4, 5, 6].

В связи с этим известие о новой коронавирусной инфекции было воспринято врачами и пациентским сообществом с большим волнением с учетом возможных последствий для пациентов. Первоначально предполагалось, что COVID-19 будет тяжело протекать на фоне МВ. В апреле 2020 г. Европейское общество по муковисцидозу (ECFS) инициировало программу ECFS-COVID19 для сбора информации по течению COVID-19 у пациентов с МВ. Результаты программы должны способствовать своевременному и качественному оказанию медицинской помощи пациентам с МВ. Сбор информации решено было осуществлять через национальные регистры (<https://www.ecfs.eu/covid-cf-project-europe>). Оргкомитет Регистра пациентов с муковисцидозом РФ поддержал общеевропейскую программу ECFS-COVID-19 и Международную инициативную группу по характеристике SARS-CoV-2-инфекции у больных МВ. Сбор и обработка данных продолжаются в настоящее время.

Цель исследования: оценить распространенность и течение COVID-19 у детей и подростков с МВ в Российской Федерации (РФ) на 1 сентября 2020 г.

Материалы и методы исследования

С начала пандемии по 1 октября 2020 г. проанализировано 10 случаев заболевания COVID-19 у детей и подростков с МВ. Семь пациентов имеют смешанную форму заболевания, включающую хронический гнойно-обструктивный бронхит и хроническую панкреатическую недостаточность, у 3 пациентов заболевание протекает с преимущественным поражением легких на фоне сохранной функции поджелудочной железы. Критерии включения: диагноз МВ, обнаружение РНК коронавируса 2019-nCoV методом ПЦР или иммуноферментного выявления иммуноглобулинов класса М и G к коронавирусу SARS-CoV-2 [4].

Результаты

В соответствии с целью исследования проведен анализ 10 случаев COVID-19 среди детей и подростков с МВ (см. таблицу).

Клиническое наблюдение № 1

Подросток 2006 г. рождения. Диагноз МВ установлен на основании положительного результата потовой пробы, сниженного уровня панкреатической эластазы. В анамнезе с 7 месяцев повторные бронхиты. При микробиологическом исследовании с 2-летнего возраста

та выделяется *S. aureus*. В 2019 г. (13 лет) по данным компьютерной томографии (КТ) выявлены бронхоэктазы в S 2,3,4,5 правого легкого и S 5 левого легкого. Показатели спирометрии в норме (объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) – 85%), SatO₂ – 95%. В течение года имел 3–4 обострения на фоне ОРВИ, проводили терапию пероральными антибиотиками. В качестве базисной терапии получал панкреатин, урсодезоксихолевую кислоту, ингаляции дорназы-альфа, витамины D, A, E, K, специализированное питание.

Заболевание COVID-19 протекало с симптомами лихорадки, фарингита, ринита, отмечалось усиление кашля. При рентгенологическом исследовании установлена правосторонняя нижнедолевая пневмония. Исследование на коронавирусы (COVID-19) методом ПЦР – положительный результат. В дополнение к базисной терапии МВ амбулаторно получал антибактериальную терапию азитромицином в течение 5 дней, затем цефиксим в течение 10 дней. В динамике результат ПЦР-анализа отрицательный.

Клиническое наблюдение № 2

Ребенок 2015 г. рождения (мальчик), наблюдается с диагнозом МВ с 3-месячного возраста. Диагноз установлен на основании положительного результата неонатального скрининга и подтвержден результатами молекулярно-генетического исследования (F508del в гомозиготном состоянии). На первом году жизни перенес пневмонию, синдром псевдоБарттера. В 2 года, по данным рентгенографии органов грудной полости, обнаружены инфильтративные изменения в верхнемедиальном отделе левого легкого с положительной рентгенологической динамикой на фоне антибактериальной терапии. В 2-летнем возрасте – первый высев *P. aeruginosa*. Проводилась эрадикационная антибактериальная терапия (АБТ) колестиметатом натрия и ципрофлоксацином. Повторные высевы *P. aeruginosa* – в 2018, 2019 и 2020 гг. В декабре 2018 г. – первый высев MRSA, который сохранялся до мая 2019 г. на фоне проводимой АБТ. С сентября 2019 г. высев *P. aeruginosa* имеет интермиттирующий характер. Пациент получает ингаляционную АБТ колестиметатом натрия по 2 млн Ед 2 раза в день, ципрофлоксацин внутрь при ОРВИ, азитромицин с противовоспалительной целью в альтернирующем режиме. Базисная терапия включает: ингаляции дорназы-альфа и 7% раствора натрия хлорида, панкреатин, жирорастворимые витамины, урсодезоксихолевую кислоту, кинезитерапию. В текущем году тяжелых обострений хронического бронхолегочного процесса не было, госпитализаций не требовалось.

В мае 2020 г. у ребенка ухудшилось состояние, возникли боли в животе, сопровождаемые рвотой и лихорадкой до 39,3⁰ С. Кашель при этом не усиливался, катаральные явления отсутствовали, SatO₂ сохранялась на нормальном уровне. Педиатр поставил диагноз острой кишечной инфекции, назначена терапия сорбентами, энтерофурилом, специалистом по МВ был рекомендован ежедневный прием азитромицина. Лихорадка и боли в животе сохранялись в течение 2 суток. Лечение проводилось амбулаторно. Родители также отмечали недомогание и субфебрильную лихорадку. У всех членов семьи был взят мазок из рото-

глотки и носа на ПЦР к COVID-19. Тесты у родителей были отрицательными, у ребенка два теста оказались положительными, два последующих – отрицательными. Учитывая быструю стабилизацию состояния, отсутствие признаков обострения хронического бронхолегочного процесса, нормальную сатурацию, дополнительное обследование не проводилось.

В дальнейшем состояние мальчика не ухудшалось, он оставался под наблюдением врачей в течение 21 дня. Через 3 недели от начала болезни в крови ребенка определялись антитела класса IgG к SARS-CoV-2 в положительном титре 39,17 Ед/мл при норме <10 Ед/мл.

Клиническое наблюдение № 3

Ребенок 2018 г. рождения, диагноз МВ установлен по данным неонатального скрининга и подтвержден генетическим исследованием (W1282X в гомозиготном состоянии).

В анамнезе перенес синдром псевдоБарттера. В посеве из верхних дыхательных путей отмечался рост *P. aeruginosa*, эрадикация включала внутривенную АБТ. Базисное лечение: муколитическая терапия (дорназа-альфа), панкреатические ферменты, урсодезоксихолевая кислота, витамины, ингаляции колестиметата натрия для терапии хронической *P. aeruginosa*.

В мае 2020 г. отмечен подъем температуры тела до фебрильных цифр в течение одного дня. Другие жалобы отсутствовали. В семье коронавирусная инфекция диагностирована у родителей и 4-месячной сестры. Инфекция COVID-19 у пациента подтверждена методом ПЦР. При рентгенографии органов грудной полости инфильтративных изменений не выявлено. В клиническом анализе крови изменений не зарегистрировано.

Лечение амбулаторное. К проводимому объему терапии добавлен азитромицин 10 мг/кг в сутки в течение 7 дней. Два контрольных анализа ПЦР на COVID-19 были отрицательными.

Клиническое наблюдение № 4

Мальчик 1,5 года, диагноз МВ был установлен в возрасте 2 месяцев на основании положительного результата неонатального скрининга, фекальная эластаза >200 мкг/г, генотип: F508del/E92K.

Базисная терапия состоит из ингаляции дорназы-альфа 1 раз в день и 3% раствора NaCl 2 раза в день, урсодезоксихолевая кислота, витамины.

В возрасте 3 месяцев – первый однократный высев *Achromobacter xylosoxidans*. Проведен курс АБТ: внутривенно меронем и амикацин, ципрофлоксацин внутрь, ингаляции флуимуцил-антибиотиком ИТ – на 3 месяца. В дальнейшем высеивался только *S. aureus*.

Анамнез COVID-19: 1-й день (май 2020 г.) – острое начало, лихорадка до 38,8⁰ С; 2-й день – осмотр педиатра, мазок из зева и носа (ПЦР на COVID-19); 3-й день – появились кашель и осиплость голоса. Мазок на COVID-19 – положительный результат. Ребенок госпитализирован в стационар. За неделю до этого эпизода в семье бабушка перенесла ОРВИ (ПЦР на COVID-19 – положительный результат).

При поступлении в стационар состояние средней тяжести. Небольшая бледность кожных покровов, симп-

Характеристика детей и подростков с МВ и COVID-19

Признаки		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Основные характеристики	Возраст, годы	13	4	2	1,5	17	6	6	8	4	7
	Пол	м	м	м	м	м	м	м	м	м	ж
	Панкреатическая недостаточность	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+
	Индекс массы тела до заболевания, кг/м ²	15	16	19	17	17	17	14	14	16	20
Бактериологический статус легких за 12 мес.	<i>P. aeruginosa</i>	-	+	+	-	+	-	-	+	+	-
	<i>S. aureus</i>	+	+	-	+	-	+	+	-	-	+
	<i>Achromobacter sp.</i>	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	<i>MRSA</i>	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Терапия МВ (более 3 мес.)	Дорназа-альфа	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Ингаляции 7% NaCl	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+
	Ингаляционные антибактериальные препараты	-	+	+	-	+	-	-	+	+	+
	Азитромицин (альтернирующая терапия)	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-
Проявление COVID-19	Пневмония	+	-	--	+	-	-				
	ОРВИ	-	+	+	+	+	-				+
	Абдоминальный синдром	-	+	-	-	+					
Симптомы	Лихорадка	+	+	+	+	+		+			
	Фарингит	+			+						
	Ринит	+			+						+
	Усиление кашля	+			+	+		+			+
	Диарея		+			+					
	Рвота		+								
	Боль в животе		+			+					
Течение заболевания*	Слабость		+			+		+			
	Бессимптомное						+		+	+	
	Легкое	+	+	+		+	+	+			
	Среднетяжелое	+			+						
Лечение	Тяжелое	-	-	-	-	-	-				
	Стационарное				+						
Терапия COVID-19	Амбулаторное	+	+	+		+	+	+	+		
	Нестероидные противовоспалительные средства	-	-	-	-	-	-				
	Антибиотики per os	+	+	+	+	+	+	+	+	-	
	Другие	+1									+2
	Длительность, дни	15	7	7	16	10	10	10	10		10
	Внутривенная АБТ	-	-	-	+3	-	-	-	-	-	-
	Противовирусные средства	-	-	-	+4	-	-	-	-	-	+5, 6
Диагностика	Неинвазивная вентиляция легких* (ВІРАР, СРАР)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ПЦР (нос, зев)	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+
	Серология (антитела)					+		+	-	-	-

Тяжесть определяли согласно Методическим рекомендациям «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией COVID-19 у детей» Версия 2 (03.07.2020) [2]; 1 – цефиксим, 2 – вильпрафен, 3 – ампициллин-сульбактам, 4 – интерферон альфа-2b, 5 – гриппферон; 6 – умифеновир.

томы интоксикации, снижение аппетита. Носовое дыхание затруднено, слизистое отделяемое. Зев умеренно гиперемирован. Одышки в покое нет. Кашель в течение дня редкий и малопродуктивный. Дыхание жесткое, хрипы не выслушивались. При поступлении СОЭ до 22 мм/ч, лимфоцитоз до 82,8%, при выписке изменения гемограммы отсутствовали. Исследование на коронавирусы (ПЦР на COVID-19): 4-й, 11-й, 16-й день болезни – положительный результат.

Согласно данным рентгенографии органов грудной клетки на 4-й день болезни отмечалось неоднородное снижение пневматизации верхних внутренних

отделов справа без четких контуров, легочный рисунок обогащен с обеих сторон за счет сосудистого компонента, деформирован, выражен интерстициальный компонент. Рентгенограмма грудной клетки повторно проведена на 11-й день болезни, очаговых инфильтративных изменений не выявлено.

Диагноз клинический: COVID-19, вирус идентифицирован. Коронавирусная инфекция, правосторонняя пневмония средней степени тяжести, ДН 0. Проводилась терапия ампициллин-сульбактамом внутривенно в течение 9 дней; интерферон альфа-2b в виде ректальных свечей 500 000 МЕ в день. У матери

на 18-й день взяты мазки: результат ПЦР положительный. Пациент выписан с положительной динамикой на самоизоляцию домой.

Через 5 месяцев при контрольном обследовании жалоб не было. В весе прибавил 1,25 кг и вырос на 4,5 см за 3 месяца после болезни. В августе 2020 г. показатели физического развития ребенка в пределах 25–50%. За это время не болел. В контрольном посеве из зева – рост условно-патогенной флоры. ПЦР в динамике – отрицательные результаты.

Клиническое наблюдение № 5

Подросток 2003 г. рождения, диагноз МВ установлен в возрасте 1 года на основании характерной клинической картины, результатов потовой пробы, молекулярно-генетического исследования (F508del/R1066C).

С 6 лет отмечается хронический высев синегнойной палочки. Течение заболевания характеризуется высокой потребностью в АБТ на фоне высокой степени обсемененности *P. aeruginosa* в мокроте (10^5 и выше), рецидивами аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА), хроническим высевом грибов *Trichosporon mycotoxinivorans*. Получает 2–3 курса внутривенной АБТ антисинегнойными препаратами в год и проводится непрерывная ингаляционная АБТ колистиметатом натрия. В 2019 г. в течение 6 месяцев проводилась терапия вориконазолом по поводу АБЛА. По данным КТ органов грудной полости в 2019 г. – картина множественных бронхоэктазов, диффузных пневмофиброзных изменений обоих легких. Показатели спирометрии 12.03.2020: ФЖЕЛ 76%, ОФВ₁ 51%.

В течение весны 2020 г. получил несколько курсов АБТ (внутривенно, внутрь), после заключительного курса – ухудшение состояния в виде субфебрильной лихорадки. В начале июня 2020 г. – лихорадка до 38⁰С, одышка, усиление кашля. На фоне АБТ (меропенем) отмечена выраженная положительная динамика в виде нормализации температуры тела, исчезновения приступообразного кашля, одышки. Однако на фоне внутривенной АБТ отмечались боли в животе, разжижение стула, тошнота. Обследование на COVID-19 в июне 2020 г. не проводилось.

При плановом обследовании 2 июля 2020 г. для оформления санаторно-курортной карты в крови обнаружены антитела IgM к SARS-Cov-2: 2,94 Ед/мл (норма <2 Ед/мл), результат на IgG отрицательный (норма <10 Ед/мл). Самочувствие при этом удовлетворительное, жалобы отсутствуют, SatO₂ 98%. В коагулограмме обнаружено повышение D-димера до 2687 нг/мл (норма 0–500 нг/мл), остальные показатели в пределах нормальных значений, включая С-реактивный белок. Результат ПЦР на COVID-19 отрицательный. Были рекомендованы ежедневный прием азитромицина, ингаляции дорназы-альфа дважды в день, антикоагулянтная терапия. На 2-й день (3.07.2020) IgM 2,75 Ед/мл, IgG на прежнем уровне. 6.07.2020: IgM 2,89 Ед/мл. В динамике D-димер в пределах нормальных значений. От дальнейшего обследования в связи с отсутствием каких-либо симптомов и отрицательными результатами ПЦР-диагностики семья пациента отказалась.

Клиническое наблюдение № 6

Мальчик 2014 г. рождения, диагноз МВ установлен в возрасте 5 лет на основании клинической картины хронического бронхита и положительного результата потовой пробы (77 и 86 ммоль/л), молекулярно-генетического исследования (F508del/R1066C). В течение последнего года – 3–4 обострения на фоне ОРВИ, в связи с чем получал антибиотики внутрь. В качестве базисной терапии принимает ингаляции дорназы-альфа 1 раз в день, витамины.

Ребенок обследован на коронавирусную инфекцию в связи с контактом. У матери заболевание протекало в легкой форме. Исследование на коронавирусы методом ПЦР (COVID-19) проводилось у всех членов семьи одновременно однократно – получен положительный результат. Заболевание протекало бессимптомно. Получал АБТ азитромицином в течение 10 дней.

Клиническое наблюдение № 7

Ребенок 2014 г. рождения с ложноотрицательным результатом неонатального скрининга на МВ (иммунореактивный трипсин 50,4 нг/мл при норме до 70 нг/мл) на фоне задержки отхождения мекония, с кишечным синдромом в виде полифекалии, стеатореи с рождения, задержкой физического развития, респираторным синдромом с 4–6-го месяца в виде кашля преимущественно при ОРЗ, явлений обструктивного бронхита и характерных изменений на рентгенограмме органов грудной полости. Диагноз МВ установлен в возрасте 1 года 3 мес. на основании положительных результатов потового теста (124 и 125 ммоль/л на аппарате Макродакт при норме до 50 ммоль/л), анализа кала на панкреатическую эластазу (<200 мкг/г), подтвержден результатами ДНК-диагностики: F508del/S466X(TGA)-R1070Q. Заболевание протекает стабильно с обострениями бронхита на фоне ОРЗ несколько раз в год, в 2017 г. перенес пневмонию. В посевах мокроты – рост золотистого стафилококка. Кишечный синдром субкомпенсированный на фоне высоких доз заместительной терапии панкреатином, пациент получает дополнительное специализированное питание.

В конце мая – начале июня 2020 г. – подъем температуры тела до 37,3⁰С одновременно с подъемом температуры тела у матери, усилился кашель, отмечались затруднение дыхания, слабость. Получал азитромицин 10 дней с положительным эффектом. У отца ребенка также отмечались лихорадка до 38⁰С, кашель, подъем артериального давления. Через месяц у отца и ребенка получен положительный тест на IgG к коронавирусу, ПЦР не проводилась. Рентгенография легких без изменений.

Клинические наблюдения № 8 и № 9 в связи с бессимптомным течением не описаны.

Клиническое наблюдение № 10

Ребенок 2013 г. рождения, диагноз смешанной формы МВ установлен на основании данных неонатального скрининга, результатов потовой пробы (110 ммоль/л), снижения концентрации эластазы кала, генотипа: F508del в гомозиготном состоянии.

В анамнезе: обострения заболевания по бронхитическому и пневмоническому типу 2–3 раза в год, симптомы хронической панкреатической недостаточно-

сти. При микробиологическом исследовании мокроты выявлено инфицирование *St. aureus*. Терапия заболевания включала регулярные, 4 раза в год, курсы профилактического лечения (преимущественно на дому) с применением внутривенной АБТ и базисной терапии.

В июле 2020 г. у девочки появились навязчивый сухой кашель, першение в зеве, ринит, при этом симптомов интоксикации, подъема температуры тела, поражения внутренних органов не отмечалось. Эпидемиологический анамнез без особенностей, в контакте с инфекционными больными не была. При обследовании методом ПЦР мазков из зева и носа выявлена коронавирусная инфекция (SARS-CoV-2), на КТ органов дыхания типичных для коронавирусной инфекции изменений не установлено.

В течение 14 дней ребенок находился на амбулаторном лечении со строгим соблюдением всех карантинных мероприятий, при этом в течение недели получал терапию препаратами интерферона альфа 2b, умифеновиром, джозамицином в дозе 40 м/кг в сутки, местными противовоспалительными спреями на фоне ежедневной базисной терапии.

Состояние девочки оставалось стабильным, SatO₂ в пределах нормы, при двукратном исследовании контрольных мазков из зева и носа методом ПЦР на коронавирусную инфекцию на 7-й день лечения установлено отсутствие инфицирования.

Обсуждение

Регистрация случаев новой коронавирусной инфекции среди пациентов с МВ в России началась с апреля 2020 г., по состоянию на 31 мая 2020 г. выявлено 6 больных МВ, перенесших COVID-19, из них 4 детей. На 1 августа 2020 г. было зарегистрировано уже 15 случаев заболевания у пациентов с МВ (6 детей и 9 взрослых). Количество детей и подростков с COVID-19 на 1 октября 2020 г. достигло 10, последний пациент выявлен 17 июля 2020 г.

По состоянию на 1 октября 2020 г. в РФ зарегистрировано 1 179 634 пациента с SARS-CoV-2. Заболеваемость COVID-19 (на 1 октября 2020 г.) составила 8,03 на 1000 пациентов (<https://yandex.ru/covid19/stat>). По данным регистра МЗ РФ на 1 октября 2020 г., в России зарегистрировано 4230 пациентов (2924 ребенка и 1306 взрослых) с МВ, заболел коронавирусной инфекцией 21 пациент (10 детей и 11 взрослых), при этом заболеваемость COVID-19 среди них составила 4,96 на 1000 пациентов (0,45%) (3,4:1000 для детей и 8,4:1000 для взрослых).

В начале пандемии (на 31 мая 2020 г.) в РФ COVID-19 чаще отмечался среди детей, чем среди взрослых с МВ (4 против 2), что, вероятно, связано с преобладанием детей среди пациентов РФ, в то время как в европейских странах взрослые с МВ составляют 50% и более [7]. К 1 августа 2020 г. ситуация изменилась, и количество взрослых с МВ и COVID-19 преобладало, как и в других странах. Однако к 1 октября 2020 г. детей с COVID-19 выявлено 10 человек. Согласно данным ВОЗ COVID-19 редко встречается в общей

популяции в детском возрасте и протекает легче [3]. В РФ дети составляют 6–7% от всех зарегистрированных заболевших коронавирусной инфекцией [2]. При COVID-19 у пациентов с МВ также наблюдается данная тенденция [7, 8]. Однако в РФ дети составляют 53% от общего количества пациентов с МВ и 52% от количества пациентов с МВ, заболевших COVID-19.

При описании всех случаев COVID-19 у детей с МВ (мальчики – 90%, девочки – 10%) бессимптомное течение отмечено у 3 пациентов (30%), легкое – у 5 пациентов (50%), среднетяжелое – у 2 (20%) на фоне пневмонии [2], однако общее состояние детей оставалось удовлетворительным. Основным симптомом была лихорадка (60% – 6 детей), усиление кашля и слабость наблюдались у 5 детей (50%), при этом у 2 пациентов (20%) заболевание протекало с абдоминальным синдромом. Тяжелого течения не наблюдалось. Госпитализация потребовалась одному пациенту в связи с его возрастом и особенностями течения МВ, но состояние оставалось стабильным. АБТ проводили всем пациентам, одному – внутривенно. Противовирусную терапию получали 2 детей.

В целом полученные результаты совпадают с итогами анализа COVID-19 при МВ в других странах [7, 8]. По последним данным (на 20 августа 2020 г.) программы наблюдения Европейского общества по муковисцидозу ECFS-COVID-19, из 37 европейских стран, подавших информацию в программу ECFS-COVID-19, в 18 странах был зарегистрирован 151 случай заболевания новой коронавирусной инфекцией (м:ж = 53:59), в том числе у 35 детей (<https://www.ecfs.eu/covid-cf-project-europe>). Однако в РФ количество детей с коронавирусной инфекцией на фоне МВ преобладает, как и общее количество детей с МВ. Легкое течение заболевания, по данным программы Европейского общества по муковисцидозу ECFS-COVID-19, наблюдалось у 85 пациентов, тяжелое – у 6, критическое – у 5. Количество умерших с апреля 2020 г. не увеличивается и остается тем же – 3 пациента [7, 8]. Асимптоматическое течение заболевания зарегистрировано у 23 больных. Госпитализация потребовалась 70 пациентам, 3 находились на искусственной вентиляции легких, в экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) нуждался один пациент. Основными симптомами были лихорадка, кашель, повышенная утомляемость, увеличение количества мокроты и головная боль. Основные симптомы заболевания COVID-19 у детей с МВ в РФ совпадают с вышеописанными.

Среди препаратов, предохраняющих больных МВ от тяжелого течения COVID-19, различные авторы указывают дорназа-альфа, азитромицин, применяемый с противовоспалительной целью на фоне синегнойной инфекции, частые курсы АБТ. Среди неблагоприятных факторов, влияющих на исход COVID-19-инфекции при

МВ, отмечают пожилой возраст, муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет, снижение функции легких за год до инфекции и трансплантация органов [7, 8].

В приведенных нами клинических наблюдениях все пациенты с COVID-19 и МВ получали ингаляции дорназы-альфа. В связи с тем, что накопление чрезмерных количеств ДНК в дыхательных путях является причиной повышенной вязкости слизи, нарушения дренажа бронхов и развития инфекции, что ведет к дальнейшему выбросу нейтрофилов и образованию еще больших количеств ДНК, была разработана терапия дорназой-альфа [1], которая обладает также и противовоспалительным действием [1]. В связи с этим в настоящее время проводятся клинические исследования по эффективности применения дорназы-альфа в комплексной терапии COVID-19 у тяжелых больных без МВ [4]. Кроме того, 2 пациентов с МВ получали азитромицин с противовоспалительной целью и 4 – постоянную АБТ.

Заключение

В целом согласно зарубежным и российским наблюдениям на фоне МВ COVID-19 протекает чаще в легкой форме. Заболеваемость COVID-19 не выше, чем в общей популяции, что связывают с молодым возрастом пациентов, их ранней и строгой изоляцией, с навыками по профилактике инфекции, связанными с основным заболеванием. Дальнейшее накопление данных о COVID-19-инфекции у больных МВ позволит

сделать более точные выводы о факторах риска и профилактике заболеваемости и тяжелого течения COVID-19 при МВ.

Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Финансирование: все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

Конфликт интересов: все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

Примечание издателя: ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

Authors contribution: all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.


Funding: all authors received no financial support for this manuscript.

Competing interests: the authors declare that they have no competing interests.


Publisher's Note: *Pediatrics* LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Kondratyeva E.I.  0000-0001-6395-0407

Sherman V.D.  0000-0003-2206-1528

Zhekaite E.K.  0000-0001-5013-3360

Simonova O.I.  0000-0002-2367-9920

Gorinova Y.V.  0000-0002-3881-3483

Boitsova E.V.  0000-0002-3600-8405

Kashirskaya N.Yu.  0000-0003-0503-6371

Malakhov A.B.  0000-0002-2686-8284

Литература

1. Муковисцидоз. Н.И. Капранов, Н.Ю. Каширская, ред. М.: ИД «Медпрактика-М», 2014: 682.

2. Методические рекомендации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей» Версия 2 (03.07.2020), 73 с.

3. <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses> (дата обращения 05.09.2020)

4. Betsy J. Barnes, Jose M. Adrover, Amelia Baxter-Stoltzfus, Alain Borczuk, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J. Exp. Med.* 2020; 217 (6): e20200652. <https://doi.org/10.1084/jem.20200652>

5. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson S. Molecular mechanisms

of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ.* 2018; 25: 486–541. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>

6. ECFS Patient Registry Annual Data Report 2017 https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFS_PR_Report2017_v1.3.pdf [Accessed 2 June, 2020].

7. Colombo C, Burgel PR, Gartner S, van Koningsbruggen-Rietschel S, Naehrlich L, Sermet-Gaudelus I, Southern KW. Impact of COVID-19 cystic fibrosis. *Lancet Respir. Med.* 2020 May; 8 (5): e35–e36. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30177-6

8. COVID-CF project in Europe <https://www.ecfs.eu/covid-cf-project-europe> [Accessed 2 June, 2020].