

Трудности диагностики осложнений COVID-19: описание клинического случая

Е.В. Лошкова^{1,2}✉, loshkova.ev@ssmu.ru, М.В. Ребриенко¹, И.В. Дорошенко¹, Т.С. Люлька¹, А.В. Будкин³, Ю.С. Рафикова¹, Е.И. Кондратьева^{2,4}, А.И. Хавкин^{2,5}, Н.Д. Одинаева², А.Л. Солнышко^{1,6}, Е.В. Голикова^{1,2}

¹ Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2

² Научно-исследовательский клинический институт детства; 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62

³ Областной дом ребенка; 634050, Россия, Томск, ул. К. Маркса, д. 52

⁴ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

⁶ Детская городская больница №1; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 4

Резюме

Общеизвестно, что COVID-19, вызванный вирусом SARS-CoV-2 и характеризующийся острым респираторным синдромом с высокой заболеваемостью и смертностью, стремительно распространился по миру, приняв характер пандемии. Вирус поражает не только дыхательные пути, но и другие органы из-за механизмов цитокинового шторма, гипоксического повреждения, иммунного механизма и механизма с участием ангиотензин-превращающего фермента. Частота ассоциированного с COVID-19 церебрального венозного тромбоза (ЦВТ), с одной стороны, невелика и составляет менее 0,02%, однако, с другой стороны, этот показатель в 30–60 раз превышает частоту ЦВТ у лиц без COVID-19 (0,0003–0,0004% – у взрослых и 0,0007% – у детей). В отношении отдельно взятого пациента крайне важно, что сочетание ЦВТ и COVID-19 ассоциировано с более высоким уровнем смертности (45,5%), в отличие от ЦВТ (15%) и COVID-19 (5,6%) по отдельности. В представленном клиническом наблюдении и литературном обзоре авторы делают акцент на патофизиологических механизмах развития ассоциированного с COVID-19 ЦВТ для более глубокого и целостного представления о патологическом процессе, происходящем в организме, с целью формирования и совершенствования клинического мышления врачей-специалистов и приводят собственное клиническое наблюдение в качестве иллюстрации сложностей диагностики ассоциированного с COVID-19 ЦВТ. Авторы надеются, что настоящий обзор литературы с описанием клинического случая является ценным с точки зрения практикоприменимости как для клиницистов различных направлений, так и для научных сотрудников.

Ключевые слова: осложнения COVID-19, дифференциальная диагностика, церебральный тромбоз, патофизиологические механизмы тромбоза, головная боль, дети

Для цитирования: Лошкова ЕВ, Ребриенко МВ, Дорошенко ИВ, Люлька ТС, Будкин АВ, Рафикова ЮС, Кондратьева ЕИ, Хавкин АИ, Одинаева НД, Солнышко АЛ, Голикова ЕВ. Трудности диагностики осложнений COVID-19: описание клинического случая. *Медицинский совет*. 2023;17(20):180–188. <https://doi.org/10.21518/ms2023-323>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Difficulties in diagnosing complications of COVID-19: description of a clinical case

Elena V. Loshkova^{1,2}✉, loshkova.ev@ssmu.ru, Margarita V. Rebrienko¹, Ivan V. Doroshenko¹, Tatyana S. Lyulka¹, Aleksander V. Budkin³, Yulia S. Rafikova¹, Elena I. Kondratyeva^{2,4}, Anatoly I. Khavkin^{2,5}, Nuriniso D. Odinaeva², Andrey L. Solnyshko^{1,6}, Elena V. Golikova^{1,2}

¹ Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia

² Research Clinical Institute of Childhood; 62, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 115093, Russia

³ Regional Children's Home; 52, K. Marks St., Tomsk, 634050, Russia

⁴ Medical Genetic Research Center named after Acad. N.P. Bochkov; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

⁶ Children's City Hospital No. 1; 4, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia

Abstract

It is well known that COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 virus and characterized by an acute respiratory syndrome with a high morbidity and mortality had rapidly spread around the world, taking on the character of a pandemic. The virus affects not only the respiratory tract, but also other organs due to mechanisms of the cytokine storm mechanism, in addition, hypoxic damage, immune mechanism and the mechanism involving angiotensin-converting enzyme. The frequency of CVT associated with COVID-19 is less than 0.02%, on the one hand, is low, but on the other hand, this rate is 30–60 times higher than the frequency of CVT in persons without COVID-19 (0.0003–0.0004% in adults and 0.0007% in children). For an individual

patient, it is extremely important that the combination of CVT and COVID-19 is associated with a higher mortality rate (45.5%) in contrast to CVT (15%) and COVID-19 (5.6%) separately. In the presented literature review, the authors focus on the pathophysiological mechanisms of the development of COVID-19 associated cerebral thrombosis for a deeper and more holistic view of the pathological process occurring in the body in order to form and improve the clinical thinking of specialist doctors, and cite their own clinical observation as an illustration of the difficulties of diagnosing COVID-19 associated cerebral thrombosis. The authors believe that this review of the literature describing a clinical case is valuable from the point of view of practical applicability, both for clinicians of various fields and for researchers.

Keywords: complications of COVID-19, differential diagnosis, cerebral thrombosis, pathophysiological mechanisms of thrombosis, headache, children

For citation: Loshkova EV, Rebrienko MV, Doroshenko IV, Lyulka TS, Budkin AV, Rafikova YuS, Kondratyeva EI, Khavkin AI, Odinaeva ND, Solnyshko AL, Golikova EV. Difficulties in diagnosing complications of COVID-19: description of a clinical case. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(20):180–188. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-323>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Общеизвестно, что COVID-19, вызванный вирусом SARS-CoV-2 и характеризующийся острым респираторным синдромом с высокой заболеваемостью и смертностью, был впервые обнаружен в Ухане (Китай) в декабре 2019 г. и стремительно распространился по миру, приняв характер пандемии [1, 2]. SARS-CoV-2 поражает не только дыхательные пути, но и другие органы из-за действия нескольких механизмов, один из основных – механизм цитокинового шторма; кроме того, имеют место гипоксическое повреждение, иммунный механизм и механизм с участием ангиотензин-превращающего фермента [1–4].

Согласно статистическим данным Всемирной организации здравоохранения, среди детей COVID-19 встречался менее чем у 2% [5]. Так, в Швейцарии заболеваемость детей до 10 лет составила 0,4%, 10–18 лет – 2,6%, в Испании – 0,8%, в Индии до 10 лет – 2,5% и 10–18 лет – 5%, в Китае – 5,9%, в США – 1,7% [5]. Исходя из данных Федерального детского реанимационно-консультативного центра РФ, коронавирусной инфекцией переболели около 50 000 детей – 6,6% (рис. 1) [6].

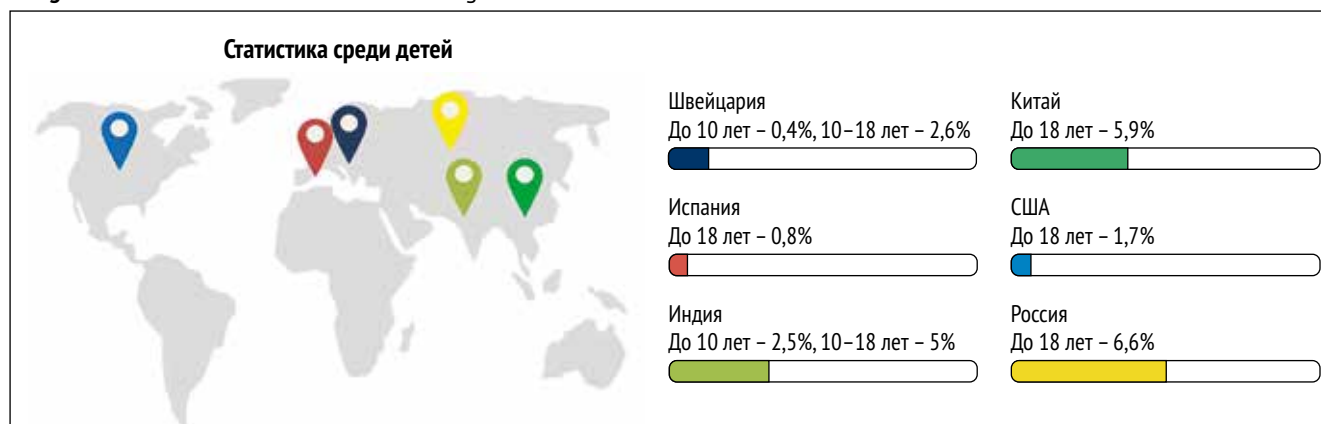
Церебральный венозный тромбоз (ЦВТ) – состояние, характеризующееся частичной или полной закупоркой кровотока в церебральной венозной системе. Ранняя диагностика и лечение могут помочь свести к минимуму долгосрочные последствия у детей [7, 8]. ЦВТ у детей

и новорожденных имеет многофакторную этиологию [9, 10]. Большое влияние на развитие данного состояния оказывают хронические заболевания, наблюдаемые более чем в 50% случаев [11, 12]. Чаще всего такая невыгодная коморбидность регистрируется у детей с нефротическим синдромом, который приводит к приобретенному протромботическому состоянию из-за потери антикоагулянтных белков с мочой, при заболеваниях печени, системной красной волчанке, злокачественных опухолях, травмах головы. Все перечисленные состояния характеризуются имеющейся гиперкоагуляцией [13].

Частота ЦВТ, ассоциированного с COVID-19, с одной стороны, невелика – менее 0,02%, однако, с другой стороны, этот показатель в 30–60 раз превышает частоту ЦВТ у лиц без COVID-19 (0,0003–0,0004% – у взрослых и 0,0007% – у детей). В отношении отдельно взятого пациента крайне важно, что сочетание ЦВТ и COVID-19 ассоциировано с более высоким уровнем смертности (45,5%), в отличие от ЦВТ (15%) и COVID-19 (5,6%) по отдельности [14].

Исследования показывают, что у 36–59% пациентов с ассоциированным с COVID-19 тромбозом развиваются офтальмологические и неврологические осложнения [15]. Так, самыми частыми патологическими состояниями органа зрения, связанными с COVID-19 у детей, являются неврит и отек диска зрительного нерва, нарушения зрения, связанные с синдромом задней обратимой

● **Рисунок 1.** Заболеваемость COVID-19 среди детей
● **Figure 1.** The incidence of COVID-19 among children



энцефалопатии, потеря зрения, нистагм и нарушения движения глаз [15–17]. В то же время вызванная коронавирусной инфекцией неврологическая симптоматика среди взрослых хорошо описана и задокументирована (энцефалопатия, судорожные приступы, нарушения сна, миелопатии, микрососудистый тромбоз) [18], аналогичная информация о неврологических проявлениях у детей и подростков (парез, дизартрия, афазия и т. д.) практически отсутствует.

В связи с этим авторы надеются, что приведенное клиническое наблюдение расширит представления о клиническом полиморфизме COVID-19 у детей, особенностях терапии с целью проведения дифференциального поиска, своевременной диагностики и выстраивания оптимальной траектории лечения и реабилитации в данной когорте пациентов.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка В., 3 года, при обращении в детскую больницу предъявляла жалобы на выраженную головную боль, боль в ногах, слабость, светобоязнь, отсутствие аппетита. Из анамнеза известно, что заболела остро, заболевание началось с повышения температуры до 38,5 °С, боли в горле, участковым врачом-педиатром было назначено лечение, включающее как противовирусный, так и антибактериальный препарат: ибупрофен, кларитромицин, инозин пранобекс.

На 3-и сутки температура нормализовалась, сохранялся умеренно выраженный катаральный синдром в виде затруднения носового дыхания и гиперемии слизистой оболочки ротоглотки, однако с 9-х суток заболевания на фоне регресса респираторных симптомов появились мышечные боли, головная боль, светобоязнь, слабость. Родители самостоятельно обратились в приемное отделение детской инфекционной больницы. Девочка была госпитализирована, с целью дифференциальной диагностики с менингитом была проведена люмбальная пункция. Патологических изменений ликвора не выявлено, после этого родители забрали ребенка из больницы под расписку.

В дальнейшем ребенок находился в домашних условиях, самочувствие постепенно ухудшалось, двигательная активность снижалась, была активна в пределах постели, и на 14-е сутки болезни у ребенка имела место троекратная рвота. После этого родители вновь обратились в дежурный стационар по месту жительства. Поскольку были положительными менингеальные симптомы, сохранялась выраженная головная боль, девочка не могла ходить, принимала пищу лежа, небольшими порциями и жаловалась на усиление головной боли при дневном свете, физической активности, врачом-инфекционистом был взят общий анализ крови (нормоцитоз) и выполнена люмбальная пункция (клеточный состав и биохимические показатели ликвора в пределах нормы). После проведения люмбальной пункции головная боль сохранялась, поэтому было решено провести магнитно-резонансную томографию головного мозга с контрастированием,

по результатам которой был верифицирован тромбоз верхнего сагиттального синуса, описаны косвенные признаки внутричерепной гипертензии, расширение базальных цистерн. Ребенок был переведен в неврологическое отделение с сохранением таких симптомов, как головная боль, светобоязнь, общая слабость, невозможность самостоятельно ходить.

Объективный статус при поступлении в неврологическое отделение: состояние средней степени тяжести, во время осмотра ребенок вялый, адинамичный, находится на руках у матери, самостоятельно не встает на ноги. Тургор тканей сохранен, мышечный тонус снижен. Кожные покровы бледно-розовые, умеренной влажности, без сыпи, наличие орбитального цианоза. Дыхание через нос свободное, отделяемого из носа нет. Зев спокоен, лимфоузлы единичные, безболезненные, подвижные, эластичные. Аускультативно дыхание жесткое, хрипы отсутствуют, перкуторный звук легочный. Тоны сердца громкие, дыхательная аритмия, шумы отсутствуют. Живот обычной формы, мягкий, безболезненный. Нижний край печени по краю реберной дуги, безболезненный, эластичный, селезенка не увеличена, стул со слов матери оформленный, мочеиспускание безболезненное.

Неврологический статус: сознание ясное, мимика и жестикуляция живые, активные, визуальный контакт не поддерживает, на вопросы не отвечает. Глазные щели $d = s$, зрачки $d = s$. Прямая и перекрестная реакция на свет сохранена с двух сторон, фотореакции $d = s$, страбизма нет. Движения глазных яблок в полном объеме, конвергенция сохранена, нистагма нет. Слух сохранен. Точки выхода тройничного нерва безболезненны. Носогубные складки $d = s$, язык по средней линии. Рефлексы средней живости, сила рук не снижена. Рефлексы нижних конечностей: коленные $d = s$ высокие, с расширением рефлексогенной зоны ахилловы $d = s$, брюшные $d = s$. Патологические знаки отсутствуют. Мышечный тонус сохранен, движения конечностей в полном объеме. Симптомы натяжения отсутствуют. Напряжений мышц нет. Менингеальные знаки отсутствуют.

Пациентка осмотрена окулистом, выявлены начальные признаки застойных дисков зрительных нервов обоих глаз.

На основании жалоб, анамнеза, клинической картины, данных обследований был сформулирован основной диагноз: тромбоз верхнего сагиттального церебрального синуса, ассоциированный с COVID-19; рефлекторный нижний парапарез; внутричерепная гипертензия. Осложнение: отек дисков зрительных нервов. Назначена терапия: надропарин кальция с переходом на дабигатран этексилат, эзомерпазол, фолиевая кислота, пробиотик лактобактерии ацидофильные + грибки кефирные (табл. 1).

В связи с проведением дифференциальной диагностики причин тромбоза определен уровень гомоцистеина, который составил 12,02 мкмоль/л (2,76–6,62). Пациентке был определен уровень антител (АТ) к COVID-19 (АТ к COVID-19 IgG – положительно, 1101 ЕД ВАУ/мл; АТ к COVID-19 IgM – отрицательно), что свидетельствовало о перенесенной коронавирусной инфекции.

● **Таблица 1.** Терапия, которую получала пациентка на этапе стационара
 ● **Table 1.** Therapy the patient received during hospitalization

Причина назначения	Лечение	1-й день	2-й день	3-й день	7-й день	10-й день	12-й день	14-й день
Тромбоцитопения	Дексаметазон							
Антикоагулянтная терапия	Надропарин кальция					Снижение кратности до 1 раза в день		
Перевод на длительный прием фраксипарина в таблетках	Дабигатрана этексилат, перевод согласно инструкции							
Профилактика язвы желудка, связанной с длительным приемом препаратов	Эзомепразол							
В связи с отказом пациента от питья и необходимостью регидратации	Внутривенно капельно: стерофундин + зуфиллин							
Назначение офтальмолога в рамках терапии застойных дисков зрительных нервов обоих глаз / внутричерепной гипертензией	Диакارب, аспаркам							

В ходе терапии у пациентки были выявлены отклонения в следующих лабораторных и инструментальных методах исследований: анемия 1-й степени и снижение уровня тромбоцитов до 66 000, после отмены надропарина кальция на сутки и дальнейшего снижения дозы на 50% уровень тромбоцитов нормализовался, а терапия надропарином кальция была продолжена. По результатам коагулограммы в процессе терапии регистрировалось снижение уровня фибриногена, остальные показатели были в пределах нормы.

Ребенок выписан спустя 2 нед. с положительной динамикой под наблюдение участкового педиатра, гематолога, невролога, гастроэнтеролога по месту жительства. Были купированы клинические проявления внутричерепной гипертензии, нарушений в неврологическом статусе не наблюдалось, подкожное введение надропарина кальция было заменено на пероральный прием дабигатрана этексилата. Необходимо отметить, что назначение дабигатрана проведено в соответствии с показаниями off label, родителями пациентки было подписано добровольное информированное согласие на использование лекарственного препарата и проведена врачебная комиссия (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

У детей COVID-19, ассоциированный с ЦБТ, считается тяжелым состоянием, требующим большого внимания из-за неспецифичности клинических проявлений [19, 20]. Сравнивая полученные результаты анализа клинических проявлений ассоциированного с COVID-19 ЦБТ [21, 22], необходимо обратить внимание клиницистов, что такие симптомы, как прогрессирующая головная боль, отек (застойные явления) диска зрительного нерва, вялость и спутанность сознания, имевшие место в представленном клиническом наблюдении, наблюдались и описаны у других пациентов в доступных по данной теме публикациях [15].

Отек диска зрительного нерва является следствием внутричерепной гипертензии и может вызывать диплопию и потерю зрения. Диплопия, вторичная

по отношению к параличу 6-го черепно-мозгового нерва, прогрессирующая потеря зрения или острый фокальный дефицит, а также судороги являются у детей частым проявлением ассоциированного с COVID-19 ЦБТ [17, 23], наличие отека диска зрительного нерва имело место у данной пациентки.

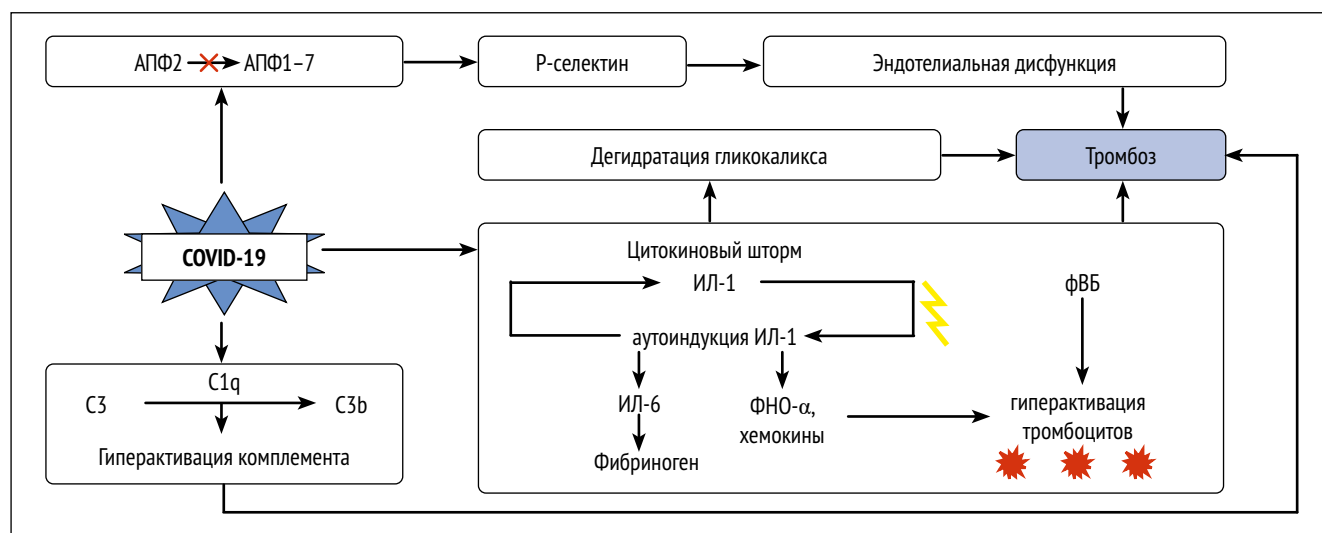
Головная боль обычно является первым симптомом в начале ЦБТ, согласно наблюдениям коллег [2, 24], что также было отмечено при опросе пациентки. Локализация головной боли не информативна, поскольку не коррелирует с местом тромбоза [25]. Было доказано, что очаговые неврологические нарушения, такие как парез, дизартрия и афазия, обусловлены локализованным повреждением в коре головного мозга [14, 26].

Изменения психического статуса, такие как амнезия, мутизм, спутанность сознания или бред, наблюдаются у пациентов с тромбозом глубокой системы, особенно у пациентов с обширными венозными инфарктами или двусторонним отеком базальных ганглиев и таламуса [26, 27]. В наиболее тяжелых случаях может наблюдаться быстрое неврологическое ухудшение, приводящее к коме и смерти [1]. У девочки наблюдался выраженный негативизм, плаксивость, сонливость на высоте внутричерепной гипертензии.

Результаты эпидемиологических исследований в педиатрической практике демонстрируют, что частота ЦБТ на фоне инфекционного процесса увеличивается до 40% [28]. Все вышесказанное указывает на важность понимания патогенеза развития ассоциированного с COVID-19 тромбоза для более точной и быстрой верификации и лечения данного состояния.

Было замечено, что цитокиновый шторм, описанный у пациентов с COVID-19 (рис. 2), является основным патофизиологическим связующим звеном между воспалением и тромбозом [3, 29]. Многочисленные молекулярные пути, которые активизируются при цитокиновом шторме, нарушают регуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что способствует повреждению эндотелия в результате окислительного стресса [29, 30]. Повышенное количество активных форм кислорода, вырабатываемых ангиотензин-превращающим фактором типа 2

● **Рисунок 2.** Механизмы развития цитокинового шторма и активации других молекулярных путей, приводящие к тромбозу
 ● **Figure 2.** Mechanisms of cytokine storm development and activation of other molecular pathways leading to thrombosis



АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; ИЛ – интерлейкин; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; ФВБ – фактор фон Виллебранда.

и обладающим высоким сродством с COVID-19, оказывает патологическое воздействие на эндотелий. В частности, эндотелиальная дисфункция приводит к разрушению сосудистого барьера, что приводит к инфильтрации иммунными клетками стенки сосудов, гиперпродукции провоспалительных цитокинов, а впоследствии – к тромбозу [3, 31]. В свою очередь, эндотелиальная дисфункция связана с эндотелиальной экспрессией многих протромботических молекул и рецепторов, включая Р-селектины, ангиопозтин-2 и эндотелин-1 [30]. Более того, субэндотелиальный фактор фон Виллебранда (ФВБ) высвобождается поврежденным эндотелием и активируется. Активные мультимеры ФВБ прилипают к субэндотелиальному коллагену и тромбоцитам, активируя их агрегацию и приводя к тромбозу [31].

Другой путь развития тромбоза связан с чрезмерной активацией тромбоцитов, возникающей на фоне COVID-19 [32]. Активированные тромбоциты высвобождают различные факторы для активации иммунных реакций, а также стимулируют каскад свертывания, включая ионы кальция и факторы свертывания [33]. Было показано, что тромбоциты пациентов с COVID-19 выделяют значительно большее количество цитокинов, хемокинов и факторов роста при стимуляции, чем тромбоциты здоровых людей и способствуют увеличению количества реагентов острой фазы (фибриноген, ФВБ, фактор XII свертывания) [30]. Кроме того, врожденный иммунитет при COVID-19 запускает коагулопатические пути [9]. Эта активация вызывает сверхэкспрессию тканевых факторов эндотелия и моноцитов, усиливает активацию тромбоцитов и воспаление эндотелия, еще больше увеличивая выработку провоспалительных цитокинов и способствуя цитокиновому шторму [18, 30].

По локализации венозных тромбозов ведущим является тромбоз верхнего сагиттального церебрального синуса (60–98%), что и было диагностировано у данной пациентки. Затем по частоте следует тромбоз бокового (10–68%), прямого (до 25%), пещеристого синуса

(до 5%), кортикальных (4–50%), глубоких вен (до 26%)¹. Было показано, что в ряде случаев клинические признаки зависят от локализации тромбоза [34, 35].

В табл. 2 представлен метаанализ частоты венозных тромбозов, связанных с коронавирусной инфекцией у 4209 детей с реализацией 188 случаев тромботических осложнений. Возрастной диапазон составлял от 9 мес. до 17 лет. В 8 исследований были включены пациенты без сопутствующей патологии (71 ребенок) [20, 22, 23, 27, 36–39], сопутствующие заболевания (118 детей) включали: туберкулезный менингит (11 пациентов) [11, 27], серповидноклеточную анемию (6 пациентов) [19, 27, 38], астму (19 пациентов) [27, 39–41] и ожирение (27 пациентов) [19, 23, 39, 42].

Терапия ассоциированного с COVID-19 тромбоза у детей

Основой лечения ЦБТ у детей является терапия антикоагулянтами с использованием низкомолекулярного гепарина, нефракционированного гепарина и варфарина согласно последним международным рекомендациям. Целесообразно продолжать терапию в течение 3–6 мес. в зависимости от клинического состояния и нейровизуализации [36, 43, 44]. Так, N.A. Goldenberg et al. [44] рекомендовали вводить низкие дозы низкомолекулярного гепарина подкожно 2 раза в день в качестве антитромботической терапии детям, госпитализированным по поводу ассоциированного с COVID-19 тромбоза, у которых заметно повышен уровень D-димера (табл. 2) [10, 45]. Тромболизис следует применять только у строго отобранных пациентов, например, не имеющих в анамнезе тромбофилию [46], из-за риска кровотечения. Авторы предлагают вводить плазминоген со свежемороженой плазмой перед процедурой [40].

Наиболее распространенным препаратом в рамках терапии ассоциированного с COVID-19 венозного тромбоза является дипиридамола [21]. Сообщается, что в клинически допустимых концентрациях дипиридамола замедляет

¹ American Academy of Pediatrics. Children and COVID-19: State-Level Data Report. Available at: <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report>.

● **Таблица 2.** Анализ распространенности и подходов к терапии ассоциированного с COVID-19 церебрального тромбоза у детей
 ● **Table 2.** Analysis of the prevalence and approaches to the treatment of COVID-19 associated cerebral thrombosis in children

Исследование	Страна	Количество детей	Локализация тромбоза	Схема лечения тромбоза
Л.Н. Мазанкова и др. [11], H. Whitworth et al. [27]	21 страна	853 (21)	Венозный тромбоз церебральных синусов	Нет информации
I. Colmenero et al. [19]	Испания	358 (20)	Церебральный синовенозный тромбоз	Эноксапарин каждые 12 ч, целевой анти-Ха 0,3–0,5 МЕ/мл/UFH, целевой анти-Ха 0,1–0,3 МЕ/мл [33]
L.A. Beslow et al. [20], L.R. Feldstein et al. [42]	США	971 (17)	Тромбоз подвздошной вены, массивная эмболия легочной артерии	Гепарин (35 МЕ/кг/ч), анти-Ха, ацетилсалициловая кислота в высоких дозах, метилпреднизолон, инфликсимаб
P. Lang et al. [22]	Германия	376 (29)	Венозный тромбоз церебральных синусов	Противомикробные препараты, эноксапарин 2 мг/кг, гидроксихлорохин (начальная доза 400 мг)
R.E. Turbin et al. [23]	США	3	Тромбофлебит правой верхней глазной вены	Солумедрол, преднизолон, эноксапарин
F. Essajee et al. [28]	Южная Африка	76 (5)	Венозный тромбоз церебральных синусов	Антибиотики, дексаметазон, гидроксихлорохин, ацетилсалициловая кислота, инъекции LMWH в дозе 40 мг (с последующим введением варфарина)
G. Ghatashe et al. [36]	Арабский регион	189 (21)	Аневризмы со множественными дефектами наполнения – разведение контраста или частичный тромбоз	Сониазид 20 мг/кг, рифампицин 20 мг/кг, пиразинамид 40 мг/кг, этионамид 20 мг/кг, преднизолон (2 мг/кг), ацетилсалициловая кислота 3 мг/кг/сут
M.H. Odièvre et al. [37]	Франция	198 (7)	Двусторонние тромбоземболии легочной артерии	Метилфенидата гидрохлорид
M. Dolhnikoff et al. [38]	Бразилия	79 (1)	Микротромбы в легочных артериолах и капиллярах почечных клубочков	Ацетаминофен, антикоагулянты, тоцилизумаб (8 мг/кг)
F. Minen et al. [39]	Великобритания	224 (2)	Венозный тромбоз церебральных синусов	tPA в дозе 0,5 мг/ч, гепарин
Y. Kenchappa et al. [40]	Индия	229 (17)	Венулы, частично блиторированные тромбоцитами и фибриновыми тромбами	Внутривенное введение (2 г/кг), ацетилсалициловая кислота (100 мг/кг/сут), тройная антитромботическая терапия, низкомолекулярный гепарин
Z. Hussain et al. [41]	Индия	467 (36)	Тромб поперечного синуса	Дефибротид (начальная доза 25 мг/кг/сут), низкие дозы гепарина
L.R. Feldshtein et al. [42]	США	186 (8)	Венозный тромбоз церебральных синусов	Низкомолекулярный гепарин

клеточную репликацию вируса COVID-19 [46]. Антивирусный эффект дипиридамола не является беспрецедентным, исследования на клеточных культурах показали замедление пролиферации различных РНК-содержащих вирусов [47, 48], а в российском клиническом отчете несколько десятилетий назад был сделан вывод, что профилактическое введение дипиридамола эффективно для снижения риска гриппа и инфекций верхних дыхательных путей [49]. Дипиридамола является достаточно безопасным, хорошо переносимым, широкодоступным препаратом [34, 50]. Экспериментальные исследования также показывают, что он может воздействовать на нейтрофилы, подавляя выработку супероксида, адгезию к эндотелиальным клеткам [34, 45]. Лечение детей с ЦБТ также должно включать соответствующую гидратацию и лечение повышенного внутричерепного давления [51].

В табл. 2 также представлены используемые препараты для лечения ассоциированного с COVID-19 тромбоза у детей в различных странах мира. Наиболее часто

назначаемым дополнительным медикаментозным лечением была антикоагулянтная терапия низкомолекулярным гепарином, что отражено в 5 исследованиях [39–42], в 1 исследовании название антикоагулянта не указывалось [41], ацетилсалициловую кислоту использовали в 3 исследованиях [36, 38, 39], гидроксихлорохин – в 2 работах [22, 28], внутривенное введение – в 1 исследовании [22] и тоцилизумаб (8 мг/кг) – 1 пациенту с серповидноклеточной анемией [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ассоциированный с COVID-19 ЦБТ является тяжелым состоянием, которое характеризуется нарушением кровотока в церебральной венозной системе на фоне вирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

В представленном клиническом случае наблюдались проявления ассоциированного с COVID-19 ЦБТ, которые также были отмечены и в исследованиях других коллег.

Из этого следует, что требуется высокий уровень настороженности и информированности детских специалистов любого профиля в отношении тромботических осложнений коронавирусной инфекции. Возросшая клиническая осведомленность, усовершенствование методов нейровизуализации и их широкое использование позволяют провести более раннюю диагностику и выявить менее тяжелые случаи, гарантируя лучший прогноз.

Таким образом, необходимо отметить, что описание клинических случаев ассоциированного с COVID-19 тромбоза в детской практике является актуальным в связи с неспецифичностью клинических проявлений и трудностями диагностики и терапии.



Поступила / Received 18.08.2023
Поступила после рецензирования / Revised 19.09.2023
Принята в печать / Accepted 24.09.2023

Список литературы / References

- Zhang HP, Sun YL, Wang YF, Yazici D, Azkur D, Ogulur I et al. Recent developments in the immunopathology of COVID-19. *Allergy*. 2023;78(2):369–388. <https://doi.org/10.1111/all.15593>.
- Щербак СГ, Голота АС, Камиллова ТА, Воложанин ДА, Макаренко СВ. Неврологические проявления у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2022;4(3):154–180. <https://doi.org/10.36425/rehab109952>.
- Scherbak SG, Golota AS, Kamilova TA, Vologzhanin DA, Makarenko SV. Neurological manifestations in patients with new coronavirus infection COVID-19. *Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation*. 2022;4(3):154–180. (In Russ.) <https://doi.org/10.36425/rehab109952>.
- Bhaskar S, Sinha A, Banach M, Mittoo S, Weissert R, Kass JS et al. Cytokine Storm in COVID-19-Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol*. 2020;11:1648. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01648>.
- Cornelius LP, Elango N, Jeyaram VK. Clinico-Etiological Factors, Neuroimaging Characteristics and Outcome in Pediatric Cerebral Venous Sinus Thrombosis. *Ann Indian Acad Neurol*. 2021;24(6):901–907. https://doi.org/10.4103/aiian.AIAN_221_21.
- Fraser R, Orta-Resendiz A, Dockrell D, Müller-Trutwin M, Mazein A. Severe COVID-19 versus multisystem inflammatory syndrome: comparing two critical outcomes of SARS-CoV-2 infection. *Eur Respir Rev*. 2023;32(167):220197. <https://doi.org/10.1183/16000617.0197-2022>.
- Silvestri P, Clemente A, Spalice A, Febbo A, Matera L, Accardo F et al. Case Report: Cerebral Venous Sinus Thrombosis in a Young Child With SARS-CoV-2 Infection: The Italian Experience. *Front Neurol*. 2022;13:861345. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.861345>.
- Ng JJ, Choong AMTL. Thromboembolic events in patients with SARS-CoV-2. *J Vasc Surg*. 2020;72(2):760–761. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.04.488>.
- Rubio Atienza Y, Torrejón Rodríguez L, Marco Hernández A, Tomás Vila M. Venous sinus thrombosis in pediatrics. Case series of a tertiary hospital. *Andes Pediatr*. 2021;92(3):389–394. <https://doi.org/10.32641/andespediatr.v92i3.3344>.
- Grigore I, Miron I, Gavrilovici C, Lupu VV, Antal DC, Schreiner TG et al. SARS-CoV-2 Possible Etiology of Cerebral Venous Thrombosis in a Teenager: Case Report and Review of Literature. *Viruses*. 2023;15(2):405. <https://doi.org/10.3390/v15020405>.
- Zaffanello M, Piacentini G, Nosetti L, Ganzarolli S, Franchini M. Thrombotic risk in children with COVID-19 infection: A systematic review of the literature. *Thromb Res*. 2021;205:92–98. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.07.011>.
- Мазанкова ЛН, Самитова ЭР, Османов ИМ, Афуков ИИ, Акимкин ВГ, Анцупова МА и др. COVID-19 и коморбидная патология у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2022;17(1):16–23. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-1-16-23>.
- Mazankova LN, Samitova ER, Osmanov IM, Afukov II, Akimkin VG, Antsupova MA et al. COVID-19 and comorbidities in children. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2022;17(1):16–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-1-16-23>.
- Cachón-Zagalaz J, Sánchez-Zafra M, Sanabrias-Moreno D, González-Valero G, Lara-Sánchez AJ, Zagalaz-Sánchez ML. Systematic Review of the Literature About the Effects of the COVID-19 Pandemic on the Lives of School Children. *Front Psychol*. 2020;11:569348. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.569348>.
- Tu TM, Yi SJ, Koh JS, Saffari SE, Hoe RHM, Chen GJ et al. Incidence of Cerebral Venous Thrombosis Following SARS-CoV-2 Infection vs mRNA SARS-CoV-2 Vaccination in Singapore. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e222940. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.2940>.
- Сафина ДР, Гисматуллина ЭИ, Есин РГ. Церебральные венозные тромбозы, ассоциированные с COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(9):128–131. <https://doi.org/10.17116/jnevro2022122091128>.
- Safina DR, Gismatullina EI, Esin RG. Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(9):128–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2022122091128>.
- Tisdale AK, Dinkin M, Chwalisz BK. Afferent and Efferent Neuro-Ophthalmic Complications of Coronavirus Disease 19. *J Neuroophthalmol*. 2021;41(2):154–165. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000001276>.
- Feizi M, Isen DR, Tavakoli M. Neuro-ophthalmic Manifestations of Coronavirus Disease 2019 and Its Vaccination: A Narrative Review. *J Ophthalmic Vis Res*. 2023;18(1):113–122. <https://doi.org/10.18502/jovr.v18i1.12731>.
- Sen M, Honavar SG, Sharma N, Sachdev MS. COVID-19 and Eye: A Review of Ophthalmic Manifestations of COVID-19. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(3):488–509. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_297_21.
- Kar YD, Özdemir ZC, Çarman KB, Yazar C, Tekin N, Bör Ö. Cerebral sinovous thrombosis in children: clinical presentation, locations, and acquired and inherited prothrombotic risk factors. *Türk J Pediatr*. 2021;63(6):1028–1037. <https://doi.org/10.24953/turkped.2021.06.011>.
- Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riaño M, Noguera-Morel L, Hernández-Martín A, Andina D et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):729–737. <https://doi.org/10.1111/bjd.19327>.
- Beslow LA, Linds AB, Fox CK, Kossorotoff M, Zuñiga Zambrano YC, Hernández-Chávez M et al. Pediatric Ischemic Stroke: An Infrequent Complication of SARS-CoV-2. *Ann Neurol*. 2021;89(4):657–665. <https://doi.org/10.1002/ana.25991>.
- Демьяновская ЕГ, Крыжановский СМ, Васильев АС, Шмырев ВИ. Неврологические аспекты COVID-19. Тактика ведения пациентов неврологом с учетом эпидемиологической ситуации. *Лечащий врач*. 2021;(2):54–60. <https://doi.org/10.26295/OS.2021.63.96.011>.
- Demianovskaia EG, Kryzhanovskiy SM, Vasiliev AS, Shmirev VI. Neurological aspects of COVID-19. Management of patients with neurological diseases considering epidemiological situation. *Lechaschi Vrach*. 2021;(2):54–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.26295/OS.2021.63.96.011>.
- Lang P, Eichholz T, Bakchoul T, Streiter M, Petrasch M, Bösmüller H et al. Defibrotide for the Treatment of Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in 2 Pediatric Patients. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;9(5):622–625. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa117>.
- Turbin RE, Wawrzusins PJ, Sakla NM, Traba CM, Wong KG, Mirani N et al. Orbital cellulitis, sinusitis and intracranial abnormalities in two adolescents with COVID-19. *Orbit*. 2020;39(4):305–310. <https://doi.org/10.1080/01676830.2020.1768560>.
- Anvekar P, Lohana P, Kalaiger AM, Ali SR, Galinde RS. The Unfamiliar Case of COVID-19 Induced Cerebral Venous Sinus Thrombosis in a Pediatric Patient. *Cureus*. 2021;13(8):e17209. <https://doi.org/10.7759/cureus.17209>.
- Гомелля МВ, Татаринава АВ, Крупская ТС, Рычкова ЛВ. Особенности нарушений системы гемостаза при COVID-19 у детей (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(3):142–153. <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.3.15>.
- 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.) <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.3.15>.
- Фурсова ЛА, Костенич ЛИ. Церебральные инсульты при коронавирусной инфекции COVID-19. *Медицинские новости*. 2021;(9):47–53. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ilnyhl>.
- Fursova LA, Kostenich LI. Cerebral strokes in coronavirus infection COVID-19. *Meditsinskie Novosti*. 2021;(9):47–53. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ilnyhl>.
- Whitworth H, Sartain SE, Kumar R, Armstrong K, Ballester L, Betensky M et al. Rate of thrombosis in children and adolescents hospitalized with COVID-19 or MIS-C. *Blood*. 2021;138(2):190–198. <https://doi.org/10.1182/blood.2020010218>.
- Essajee F, Solomons R, Goussard P, Van Toorn R. Child with tuberculous meningitis and COVID-19 coinfection complicated by extensive cerebral sinus venous thrombosis. *BMJ Case Rep*. 2020;13(9):e238597. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-238597>.
- Trapani S, Rubino C, Lasagni D, Pegoraro F, Resti M, Simonini G, Indolfi G. Thromboembolic complications in children with COVID-19 and MIS-C: A narrative review. *Front Pediatr*. 2022;10:944743. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.944743>.

30. Nappi F, Avtaar Singh SS. Endothelial Dysfunction in SARS-CoV-2 Infection. *Biomedicines*. 2022;10(3):654. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10030654>.
31. Higashikuni Y, Liu W, Obana T, Sata M. Pathogenic Basis of Thromboinflammation and Endothelial Injury in COVID-19: Current Findings and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):12081. <https://doi.org/10.3390/ijms222112081>.
32. Jha NK, Ojha S, Jha SK, Dureja H, Singh SK, Shukla SD et al. Evidence of Coronavirus (CoV) Pathogenesis and Emerging Pathogen SARS-CoV-2 in the Nervous System: A Review on Neurological Impairments and Manifestations. *J Mol Neurosci*. 2021;71(11):2192–2209. <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01767-6>.
33. Sébire G, Tabarki B, Saunders DE, Leroy I, Liesner R, Saint-Martin C et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain*. 2005;128(Pt 3):477–489. <https://doi.org/10.1093/brain/awh412>.
34. Siegler JE, Dasgupta S, Abdalkader M, Penckofer M, Yaghi S, Nguyen TN. Cerebrovascular Disease in COVID-19. *Viruses*. 2023;15(7):1598. <https://doi.org/10.3390/v15071598>.
35. Baldini T, Asioli GM, Romoli M, Carvalho Dias M, Schulte EC, Hauer L et al. Cerebral venous thrombosis and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2021;28(10):3478–3490. <https://doi.org/10.1111/ene.14727>.
36. Ghatasheh G, Al Dhanhani H, Goyal A, Noureddin MB, Al Awaad D, Peerwani Z. COVID-19-Related Giant Coronary Aneurysms in an Infant with Multisystem Inflammatory Disorder in Children: The First Case Report from the United Arab Emirates and the Arab Region. *Case Rep Infect Dis*. 2021;8872412. <https://doi.org/10.1155/2021/8872412>.
37. Odièvre MH, de Marcellus C, Ducou Le Pointe H, Allali S, Romain AS, Youn J et al. Dramatic improvement after tocilizumab of severe COVID-19 in a child with sickle cell disease and acute chest syndrome. *Am J Hematol*. 2020;95(8):E192–E194. <https://doi.org/10.1002/ajh.25855>.
38. Dolhnikoff M, Ferreira Ferranti J, de Almeida Monteiro RA, Duarte-Neto AN, Soares Gomes-Gouvêa M, Viú Degaspere N et al. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(10):790–794. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30257-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30257-1).
39. Minen F, Hands C, Mustafa MR, Pienaar A, Lillie J. Thrombophilia in Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Secondary to Coronavirus Disease 2019 Supported on Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO J*. 2021;67(1):7–11. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001270>.
40. Kenchappa Y, Hegde S, Kumar P, Lalitha AV, Bukelo M. Caught Off Guard with COVID-19 Bowel Gangrene: A Case Report. *Indian J Crit Care Med*. 2020;24(12):1269–1271. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23681>.
41. Hussain Z, Wangmo R, Gonbo S, Deep Vein Thrombosis After Trivial Blunt Trauma at High Altitude in a SARS-CoV-2 Positive Child: Complication of the Hypercoagulable State. *Indian Pediatr*. 2020;57(12):1182–1183. <https://doi.org/10.1007/s13312-020-2077-2>.
42. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383(4):334–346. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680>.
43. Karimi M, Bozorgi H, Zarei T, Bordbar M, Amanati A, Safaei A, De Sanctis V. Antithrombotic prophylaxis in children and adolescents, patients with SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: A practical guidance for clinicians. *Acta Biomed*. 2020;91(4):e2020170. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i4.10720>.
44. Goldenberg NA, Sochet A, Albiseti M, Biss T, Bonduel M, Jaffray J et al. 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. <https://doi.org/10.1111/jth.15073>.
45. Iturbe Hernández T, de Miguel Olmeda R, Cornudella Lacasa R, Gutiérrez Martín M. Reflexiones sobre la pauta con heparinas de bajo peso molecular más idónea para la profilaxis antitrombótica en artroplastia de cadera y rodilla. *An Med Interna*. 2001;18(1):45–46. Available at: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992001000100012.
46. Макацария АД, Слуханчук ЕВ, Бицадзе ВО, Хизроева ДХ, Третьякова МВ, Шкода АС и др. Тромботический штурм, нарушения гемостаза и тромбоз-воспаление в условиях COVID-19. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2021;15(5):499–514. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.247>.
47. Makatsariya AD, Slukhanchuk EV, Bitsadze VO, Khizroeva DK, Tretyakova MV, Shkoda AS et al. Thrombotic Storm, Hemostasis Disorders and Thromboinflammation in COVID-19. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(5):499–514. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.247>.
48. Ali RA, Gandhi AA, Meng H, Yalavarthi S, Vreede AP, Estes SK et al. Adenosine receptor agonism protects against NETosis and thrombosis in anti-phospholipid syndrome. *Nat Commun*. 2019;10(1):1916. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09801-x>.
49. DiNicolantonio JJ, Barroso-Aranda J. Harnessing adenosine A2A receptors as a strategy for suppressing the lung inflammation and thrombotic complications of COVID-19: Potential of pentoxifylline and dipyridamole. *Med Hypotheses*. 2020;143:110051. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110051>.
50. Sochet AA, Morrison JM, Jaffray J, Godiwala N, Wilson HP, Thornburg CD et al. Enoxaparin Thromboprophylaxis in Children Hospitalized for COVID-19: A Phase 2 Trial. *Pediatrics*. 2022;150(1):e2022056726. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-056726>.
51. Blazkova J, Skalicky P, Bradac O, Benes V Jr. Cerebral venous sinus thrombosis in infant with COVID-19. *Acta Neurochir (Wien)*. 2022;164(3):853–858. <https://doi.org/10.1007/s00701-022-05116-x>.

Согласие пациента на публикацию: родители пациента подписали информированное согласие на публикацию данных.

Basic patient privacy consent: patient's parents signed informed consent regarding publishing the data.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.В. Лошкова

Концепция и дизайн исследования – Е.В. Лошкова

Написание текста – М.В. Ребриенко, И.В. Дорошенко, Т.С. Люлька, Е.В. Лошкова

Сбор и обработка материала – М.В. Ребриенко, И.В. Дорошенко, Е.В. Лошкова

Обзор литературы – М.В. Ребриенко, И.В. Дорошенко, Т.С. Люлька, Е.В. Лошкова

Перевод на английский язык – М.В. Ребриенко, И.В. Дорошенко, Т.С. Люлька

Анализ материала – А.В. Будкин, Ю.С. Рафикова, Е.И. Кондратьева, А.И. Хавкин, Н.Д. Одинаева, А.Л. Солнышко, Е.В. Голикова

Редактирование – Е.В. Лошкова

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.В. Лошкова

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena V. Loshkova

Study concept and design – Elena V. Loshkova

Text development – Margarita V. Rebrienko, Ivan V. Doroshenko, Tatyana S. Lyulka

Collection and processing of material – Margarita V. Rebrienko, Ivan V. Doroshenko, Elena V. Loshkova

Literature review – Margarita V. Rebrienko, Ivan V. Doroshenko, Tatyana S. Lyulka, Elena V. Loshkova

Translation into English – Margarita V. Rebrienko, Ivan V. Doroshenko, Tatyana S. Lyulka

Material analysis – Aleksander V. Budkin, Yulia S. Rafikova, Elena I. Kondratyeva, Anatoly I. Khavkin, Nuriniso D. Odinaeva, Andrey L. Solnyshko, Elena V. Golikova

Editing – Elena V. Loshkova

Approval of the final version of the article – Elena V. Loshkova

Информация об авторах:

Лошкова Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, доцент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; старший научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний, Научно-исследовательский клинический институт детства; 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62; <https://orcid.org/0000-0002-3043-8674>; loshkova.ev@ssmu.ru

Ребриенко Маргарита Валерьевна, студент педиатрического факультета, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-2302-4446>; margaritarebrienko@gmail.com

Дорошенко Иван Владимирович, студент педиатрического факультета, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0747-5952>; vanyadoro2016@gmail.com

Людья Татьяна Сергеевна, студент педиатрического факультета, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-2048-1852>; tan.lul1999@gmail.com

Будкин Александр Владимирович, врач-педиатр паллиативного отделения, Областной дом ребенка; 634050, Россия, Томск, ул. К. Маркса, д. 52; <https://orcid.org/0009-0008-7135-7361>; pyos13@gmail.com

Рафикова Юлия Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-3281-803X>; rafikova411@rambler.ru

Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., профессор, заместитель директора, Научно-исследовательский клинический институт детства; 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62; руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>; elenafpk@mail.ru

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии, Научно-исследовательский клинический институт детства; 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62; главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>; gastropedclin@gmail.com

Одинаева Нуринисо Джумаевна, д.м.н., профессор, директор, Научно-исследовательский клинический институт детства; 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62; <https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>; nig05@mail.ru

Солнышко Андрей Леонидович, к.м.н., ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; врач – анестезиолог-реаниматолог, заместитель главного врача по лечебной работе, Детская городская больница №1; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-0596-635X>; a.soln_73@mail.ru

Голикова Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; старший научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний, Научно-исследовательский клинический институт детства; 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62; <https://orcid.org/0000-0002-7079-7356>; golikova1504@bk.ru

Information about the authors:

Elena V. Loshkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics with a Course in Childhood Diseases, Faculty of Medicine, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; Senior Researcher, Department of Hereditary and Metabolic Diseases, Research Clinical Institute of Childhood; 62, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 115093, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3043-8674>; loshkova.ev@ssmu.ru

Margarita V. Rebrienko, Student of the Pediatric Faculty, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2302-4446>; margaritarebrienko@gmail.com

Ivan V. Doroshenko, Student of the Pediatric Faculty, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0747-5952>; vanyadoro2016@gmail.com

Tatyana S. Lyulka, Student of the Pediatric Faculty, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2048-1852>; tan.lul1999@gmail.com

Aleksander V. Budkin, Pediatrician of the Palliative Department, Regional Children's Home; 52, K. Marks St., Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-7135-7361>; pyos13@gmail.com

Yulia S. Rafikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3281-803X>; rafikova411@rambler.ru

Elena I. Kondratyeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director, Research Clinical Institute of Childhood; 62, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 115093, Russia; Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Medical Genetic Research Center named after Acad. N.P. Bockov; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>; elenafpk@mail.ru

Anatoly I. Khavkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Moscow Regional Center for Pediatric Gastroenterology and Hepatology, Research Clinical Institute of Childhood; 62, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 115093, Russia; Chief Researcher of the Department of Gastroenterology of the Research Clinical Institute of Pediatrics named after Acad. Yu.E. Veltishchev, Professor of the Department of Pediatrics with a Course of Pediatric Surgical Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>; gastropedclin@gmail.com

Nurinis D. Oдинаeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Research Clinical Institute of Childhood; 62, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 115093, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>; nig05@mail.ru

Andrey L. Solnyshko, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; Anesthesiologist-Resuscitator, Deputy Chief Physician for Medical Work, Children's City Hospital No. 1; 4, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0596-635X>; a.soln_73@mail.ru

Elena V. Golikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; Senior Researcher, Department of Hereditary and Metabolic Diseases, Research Clinical Institute of Childhood; 62, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 115093, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7079-7356>; golikova1504@bk.ru