

На правах рукописи

Драчева Наталья Алексеевна

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОРОНАВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИИ COVID-19 В СОЧЕТАНИИ С ОСТРЫМИ
РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ У ДЕТЕЙ**

3.1.22. Инфекционные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Мазанкова Людмила Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Заслуженный врач Российской Федерации

Официальные оппоненты:

Савенкова Марина Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической функциональной диагностики в педиатрии ФДПО ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Мартынова Галина Петровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Заслуженный врач Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита диссертации состоится «26» сентября 2024 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета 21.3.054.02 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (125445, г. Москва, ул. Беломорская, д.19/38) и на сайте www.rmapo.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Мазанкова Людмила Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертационного исследования

Острые респираторные инфекции (ОРИ), в том числе COVID-19, являются серьезной проблемой общественного здравоохранения и основной причиной заболеваемости и смертности детей во всем мире. В настоящее время COVID-19 приобретает черты сезонной инфекции. Среди всех заболевших COVID-19 в России удельный вес детей составляет 11%, заболевание протекает преимущественно в легкой и бессимптомной формах. Наиболее распространены клинические проявления COVID-19 в виде поражения верхних дыхательных путей, реже пневмонии, что характерно и для острых респираторных инфекций (I. Torjesen, 2021), в связи с чем дифференциальная диагностика COVID-19 и ОРИ разной этиологии с целью своевременного начала этиотропной терапии остается сложной задачей (Yakovlev A. S. et al., 2021; Беляков Н.А., 2022; Киселева И.В., 2021).

Сочетанные формы ОРИ в период пандемии COVID-19 представляли трудности в клинико-лабораторной и рентгенологической дифференциальной диагностике. Большинство опубликованных зарубежных исследований сосредоточены на описании сочетаний COVID-19 с другими ОРИ у взрослых, распространенность которых варьирует от 0,6 до 45% с преобладанием в этиологической структуре бактериальных патогенов (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*) (H.Y. Wu et al., 2022; T.M. Rawson et al., 2020). В единичных исследованиях представлены данные по диагностике COVID-19 в сочетании с инфекциями, вызванными риновирусами, сезонными коронавирусами, респираторно-синцитиальным вирусом, вирусами парагриппа, метапневмовирусами, вирусами гриппа, однако в этих работах содержатся в основном статистические данные по эпидемиологии, а клинические особенности коинфекции практически не освещены, в том числе с учетом циркулирующего в разные периоды пандемии геноварианта SARS-CoV-2 (V. Baskaran et al., 2021; Беляков Н.А. и др., 2022; Киселева И.В. и др., 2021). В систематическом обзоре H. Krumbein et al. (2023) распространенность коинфекций COVID-19 и ОРИ варьирует от 10 до 12,5%, составляя в детской популяции 9,4%, у взрослых – 3,5%. Наиболее часто встречаются коинфекции COVID-19 с гриппом, респираторно-синцитиальной вирусной и риновирусной инфекциями (Y. Li et al., 2021). В период пандемии COVID-19 в большинстве случаев дифференциальная диагностика проводилась между COVID-19 и гриппом в связи со схожестью клинической картины заболеваний, однако в ряде случаев диагностировалась сочетанная инфекция, особенности которой не были подробно исследованы (L. Lansbury et al., 2020; Z. Guan et al., 2021; Z. Guan et al., 2022).

По данным Роспотребнадзора, наибольшую долю в структуре этиологически расшифрованных внебольничных пневмоний (ВП) во время пандемии COVID-19 в 2021 г. составляли пневмонии, вызванные в 23,4% случаев *M. pneumoniae*, что отмечалось и в 2022 г. Сочетанные заболевания, вызванные атипичными возбудителями ОРИ – *M. pneumoniae* (респираторный микоплазмоз, РМ) и *C. pneumoniae* (респираторный хламидиоз, РХ), протекают в разных клинических вариантах, в том числе в форме внебольничной пневмонии в 10–20% случаев и обструктивного бронхита, преимущественно у подростков, что отражено в единичных работах (Савенкова М.С., 2018; Заплатников А.Л., 2019). Однако сочетания этих респираторных инфекций с COVID-19 до настоящего времени в доступной нам литературе представлены единичными наблюдениями без подробного описания их клинических особенностей (Y. Li et al., 2021).

В единичных работах зарубежных авторов представлены данные о характере антителиобразования у детей в возрастном аспекте, однако данная проблема не исследована у пациентов с сочетанной инфекцией COVID-19/ОРИ (H.S. Yang et al., 2021), что определяет отдельное научное направление по изучению адаптивного иммунитета при сочетанных инфекциях и имеет важный прикладной характер при планировании профилактических мероприятий в отношении коронавирусной инфекции и гриппа.

В зарубежных и отечественных публикациях, начиная с 2020 г., достаточно подробно представлена характеристика COVID-19 у детей, имеются многочисленные работы по ОРИ

различной этиологии и внебольничным пневмониям в педиатрической популяции в период пандемии COVID-19 (D. Pata et al., 2022; Ирфан О., 2023; F. Neuberger et al., 2021), но практически отсутствуют исследования, посвященные особенностям сочетанного течения коронавирусной инфекции с острыми респираторными инфекциями различной этиологии в детском возрасте. Дискуссионным остается вопрос о возможном влиянии респираторных агентов на характер и тяжесть сочетанной с COVID-19 инфекции у детей.

Таким образом, в настоящее время имеются немногочисленные данные по распространенности коронавирусной инфекции COVID-19 в сочетании с острыми респираторными инфекциями, полученные при обследовании взрослых пациентов, однако практически отсутствуют аналогичные исследования в детской популяции, в том числе посвященные клинико-лабораторным особенностям течения, что определяет актуальность проведенного исследования.

Степень разработанности темы диссертационного исследования

Особенности клинической картины и результаты лабораторных и рентгенологических методов диагностики коронавирусной инфекции COVID-19 в сочетании с другими ОРВИ представлены в немногочисленных работах отечественных и иностранных авторов преимущественно у взрослых пациентов (М.Е. Modes et al., 2022; A. Joseph et al., 2022; Бакштановская И.В., 2020). Исследования, посвященные особенностям COVID-19 у детей в сочетании с острыми респираторными инфекциями с определением клинических вариантов и тяжести заболевания в зависимости от этиологии, малочисленны и противоречивы (Н. Krumbein et al., 2023; Н. Krumbein et al., 2022; A. Laris-González et al., 2021; Мартынова Г.П., 2022; Корсунский А.А., 2020).

Не разработаны клинические, лабораторные и рентгенологические критерии дифференциальной диагностики сочетанных с COVID-19 других острых респираторных инфекций у детей, не установлены особенности антителообразования к SARS-CoV-2 при сочетании этих инфекций. Решение проблемы ранней диагностики сочетанных с COVID-19 респираторных инфекций имеет большое практическое значение для выбора тактики терапии и сохранения здоровья детей, чему посвящено данное исследование.

Цель исследования

Оптимизация дифференциальной диагностики коронавирусной инфекции COVID-19 в сочетании с другими острыми респираторными вирусными и бактериальными инфекциями у детей на основании применения комплекса клинико-лабораторных и рентгенологических методов исследований и математической модели прогноза.

Задачи исследования

1. Установить этиологическую структуру сочетанных с COVID-19 острых респираторных инфекций различной этиологии в период пандемии коронавирусной инфекции у детей в зависимости от геноварианта SARS-CoV-2.
2. Определить клинико-лабораторные, рентгенологические особенности сочетанных с COVID-19 острых вирусных респираторных инфекций и оценить характер антителообразования к SARS-CoV-2.
3. Определить клинико-лабораторные, рентгенологические особенности сочетанных с COVID-19 микоплазменной и хламидийной респираторных инфекций и оценить характер антителообразования к SARS-CoV-2.
4. Научно обосновать критерии ранней диагностики и разработать модель прогноза развития сочетаний COVID-19 с острыми респираторными инфекциями различной этиологии.
5. Разработать алгоритм ранней дифференциальной диагностики сочетанных с COVID-19 острых респираторных инфекций различной этиологии.

Научная новизна исследования

Впервые определена частота встречаемости сочетаний COVID-19 с другими острыми респираторными инфекциями у детей, которая в период пандемии COVID-19 составляла 6,8% для ОРВИ и 33,8% для атипичных возбудителей. Этиологическая структура и удельный вес сочетанных с COVID-19 респираторных инфекций зависели от эпидемиологической

характеристики сезона ОРИ и не зависели от циркулирующего геноварианта SARS-CoV-2 у детей.

Установлено, что коинфекции COVID-19/ОРВИ у детей имеют сходство с коронавирусной инфекцией по основным клиническим симптомам болезни и данным рентгенологического обследования. Однако при сочетании COVID-19/грипп в 26,7% случаев отмечено поражение бронхов, при сочетании COVID-19/РСВИ в 33,3% случаев регистрируется обструктивный бронхит, что не встречается у детей с COVID-19. При сочетании COVID-19/РИ отсутствуют различия клинико-рентгенологических критериев в сравнении с COVID-19, включая частоту развития пневмонии.

Впервые дана оценка клинических особенностей сочетанных инфекций COVID-19/PM и COVID-19/PX, удельный вес которых составил 19,2% и 12% соответственно. От COVID-19 у детей указанные сочетанные инфекции отличает длительность кашля более 8 дней, более частое развитие пневмонии, наличие очагов консолидации в КТ-картине при отсутствии физикальных изменений в легких у более чем половины пациентов ($p<0,05$).

Впервые выявлено, что при сочетанных с COVID-19 острых респираторных инфекциях в 1,6–4 раза реже формируется защитный уровень вируснейтрализующих антител класса IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке крови, что обусловлено феноменом интерференции при вирус-вирусных и конкуренцией антигенов при вирусно-бактериальных коинфекциях ($p<0,05$).

Впервые представлена математическая модель прогноза риска развития сочетанных инфекций COVID-19/PM и COVID-19/PX.

Разработан алгоритм дифференциальной диагностики COVID-19 в сочетании с острыми респираторными инфекциями различной этиологии у детей.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании результатов исследования определена этиологическая структура COVID-19 в сочетании с другими ОРИ у детей, а также разработаны клинические и рентгенологические дифференциально-диагностические критерии данных сочетанных инфекций.

Выявлены особенности специфического иммунного ответа при сочетанных инфекциях COVID-19 с другими ОРИ, что следует принимать во внимание в постковидном периоде при диспансерном наблюдении детей.

Разработан алгоритм ранней диагностики сочетаний COVID-19 с атипичными возбудителями с использованием метода математического моделирования, что позволяет назначить антибактериальную терапию до получения результатов обследования на PM и PX.

Определены клинико-лабораторные маркеры, которые могут быть рекомендованы к применению в практической деятельности для диагностики сочетанной инфекции COVID-19 с другими ОРИ.

Методология исследования

Предмет исследования – комплексная оценка характера течения различных этиологических вариантов сочетанных с COVID-19 респираторных инфекций с применением современных клинико-лабораторных и рентгенологических методов исследования для повышения эффективности ранней диагностики у детей.

Критерии включения – Возраст пациентов от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев 29 дней обоих полов; Клинические проявления острой респираторной инфекции; Срок появления первых симптомов заболевания не более 5 суток; Информированное добровольное согласие пациента и его официального представителя на исследование; Пациенты с впервые клинически и лабораторно установленным диагнозом «Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован»; Среднетяжелая форма заболевания.

Критерии не включения – Несогласие пациента и/или его официального представителя пациента на исследование; Возраст пациентов младше 1 месяца и старше 17 лет 11 месяцев 29 дней; Тяжелая форма течения заболевания; Отсутствие лабораторного подтверждения диагноза «Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован»; Упоминание в анамнезе о ранее перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19; Сопутствующие тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации; Наследственные генетические заболевания; Наличие иммунодефицитного состояния; Применение препаратов группы цитокинов и их

индукторов или других иммуномодулирующих препаратов в течение последних 2 недель до включения в исследование и необходимость их применения в период исследования.

Критерии исключения – Досрочная выписка пациента из стационара по настоятельной просьбе родителей; Отказ пациента и/или его официального представителя от участия в исследовании в процессе его проведения.

Объект исследования – Пациенты с диагнозом «Коронавирусная инфекция COVID-19» в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев 29 дней, госпитализированные в ГБУЗ «ДГКБ имени З.А. Башляевой ДЗМ» в период пандемии COVID-19 2021–2022 гг.

Применен комплексный методологический подход с использованием анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных методов исследований, результаты которых подвергались статистическому анализу.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Частота встречаемости сочетанных с COVID-19 острых респираторных инфекций не зависит от циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2 и совпадает с сезонностью распространения респираторных вирусов и эпидемическим подъемом заболеваемости микоплазменной и хламидийной инфекциями. Доля COVID-19/ОРВИ в структуре коронавирусной инфекции составляет 6,8%, а доля COVID-19/PM и COVID-19/PX – 33,8% случаев.

2. Достоверные различия в клинической картине сочетанных респираторных вирусных инфекций у большинства госпитализированных пациентов отсутствуют. При этом в 26,7% случаев для сочетания COVID-19/грипп характерно развитие синдрома бронхита, в 33,3% случаев для сочетания COVID-19/РСВИ – развитие синдрома бронхиальной обструкции без ДН. Сочетание COVID-19 с риновирусной инфекцией во всех случаях клинически не отличается от моноварианта COVID-19.

3. Клинико-рентгенологическая картина сочетанных инфекций COVID-19/PM и COVID-19/PX в сравнении с COVID-19 представлена различными формами поражения респираторного тракта и преобладанием удельного веса пневмоний с двусторонней локализацией и изменениями в легких с явлениями консолидации и объемом поражения легких КТ-1 в более чем 80% случаев ($p < 0,05$). Доказана эффективность математической модели прогноза развития коинфекций COVID-19/PM или COVID-19/PX, что важно для ранней диагностики и выбора тактики терапии.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов проведенного исследования подтверждается достаточной выборкой пациентов, включенных в исследование, использованием актуальных методик исследования и современных методов статистической обработки. Полученные выводы соответствуют задачам исследования, их обоснованность подтверждается успешным применением на практике.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на VII, VIII, IX Московском городском съезде педиатров с межрегиональным и международным участием «Трудный диагноз в педиатрии» (Москва, 2021, 2023), I Всероссийском научно-практическом форуме с международным участием «Педиатрия сегодня» (Москва, 2021), XI Междисциплинарном конгрессе с международным участием «Детский церебральный паралич и другие нарушения у детей» (Москва, 2021), XIV, XV Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (Москва, 2022, 2023), III Съезде детских врачей Московской области с международным участием «Инновации в педиатрии: междисциплинарное сотрудничество» (Москва, 2022), Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы организации оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи» (Москва, 2022), XXI и XXII Ежегодном Конгрессе детских инфекционистов России с международным участием (Москва, 2022, 2023), XIII Конференции молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (Москва, 2022), Научно-практической конференции с международным участием «Применение высоких инновационных технологий в профилактической медицине» (Андижан, Узбекистан, 2022), IX Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным

болезням (Санкт-Петербург, 2023), XIV Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2023), IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы» (Москва, 2023), XXIII Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных» (Пенза, 2023), III Ежегодной конференции по инфекционным болезням «Покровские чтения» (Москва, 2023), XIII Общероссийской конференции «Flores Vitae. Поликлиническая педиатрия» (Москва, 2023), Втором Всероссийском конгрессе по непрерывному профессиональному медицинскому образованию работников здравоохранения «ЗОНТ: здоровье, образование, наука, технологии» (Москва, 2023), IV Всероссийском научно-практическом форуме с международным участием «Педиатрия сегодня и завтра» (Москва, 2024), Онлайн-конференции «Междисциплинарный консилиум в педиатрии» (Москва, 2024), Ежегодной Научно-практической конференции с международным участием «Здоровье ребенка как предмет комплексного мультидисциплинарного исследования» (Луганск, 2024), Международном научно-образовательном форуме «5-П Детская медицина в Гомеле» (Гомель, 2024).

Первое место в номинации «*Оригинальное исследование*» конкурса молодых ученых в рамках XXI ежегодного конгресса детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 2022).

Тема диссертации утверждена на заседании ученого совета педиатрического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 9 от 14.12.2021. Диссертационное исследование одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол №12 от 20.10.2021. Основные положения диссертации доложены на расширенном заседании кафедры детских инфекционных болезней педиатрического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России протокол № 9 от 21.06.2023.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты проведенных исследований внедрены в практику работы инфекционных отделений ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ». Полученные в ходе исследования результаты применяются в учебном процессе на циклах профессиональной переподготовки и повышения квалификации по специальности «Инфекционные болезни» на кафедре детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа соответствует пп. 1, 2 и 3 паспорта научной специальности 3.1.22. – Инфекционные болезни.

Личный вклад соискателя

Соискатель принимала непосредственное участие в клиническом обследовании и наблюдении детей с COVID-19 в период стационарного лечения во время пандемии 2021–2022 гг. Самостоятельно проведены разработка и заполнение формализованных таблиц, сбор анамнеза, клинический осмотр, динамическое наблюдение за детьми в стационарных условиях и катamnестическое наблюдение. Сформирована база данных, проанализированы результаты исследования, обобщен и статистически обработан полученный материал. Автором лично подготовлен текст диссертации, статьи, опубликованные по теме работы, доклады и выступления с результатами исследования на конференциях и конгрессах.

Публикации по теме исследования

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 10 в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации, и 2 – в отечественном издании, включенном в международные базы данных и системы цитирования Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 182 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Иллюстрирована 54 рисунками, 34

таблицами. Список использованной литературы включает 187 источник, в том числе 24 отечественных и 163 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на клинической базе кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России – ГБУЗ «ДГКБ им. З. А. Башляевой ДЗМ».

В период с октября 2021 г. по май 2022 г. было госпитализировано 3983 пациента с диагнозом COVID-19 в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев 29 дней, в первые 5 суток от начала клинических проявлений. По результатам комплексного клинико-лабораторного обследования, проведенного согласно Клиническому протоколу лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы (2021), сочетанная инфекция COVID-19 с ОРВИ была выявлена у 269 детей, что составило 6,8%. На атипичные возбудители обследован 391 ребенок, что позволило установить сочетание COVID-19 с *M. pneumoniae* (COVID-19/PM) и/или *C. pneumoniae* (COVID-19/PX) у 33,8% (132) детей.

Дизайн исследования

Разнонаправленное ретроспективно-проспективное научное исследование, выполненное в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Проведены анамнестический анализ, работа с медицинской документацией, клинико-лабораторные и инструментальные обследования детей, наблюдение и ведение пациентов в период стационарного лечения.

Разделение на группы проводилось на основании этиологии и тяжести течения сочетанной инфекции (Таблица 1). В соответствии с критериями включения в основную группу COVID-19/ОРИ включены 162 ребенка со среднетяжелой формой заболевания. По тем же параметрам формировались и группы сравнения: моноинфекция COVID-19 (30 человек, независимо от геноварианта SARS-CoV-2) и моноинфекция ОРИ (150 пациентов).

Таблица 1.

Группы исследования (n=342)					
Сочетание COVID-19/ОРИ (n=162)		Моноинфекция COVID-19 (n=30)		Моноинфекция ОРИ (n=150)	
Группа 1		Группа 2		Группа 3	
COVID-19/грипп (А)	30			Грипп (А)	30
COVID-19/РСВИ (Б)	33			РСВИ (Б)	30
COVID-19/РИ (В)	30			РИ (В)	30
COVID-19/PM (Г)	37			PM (Г)	30
COVID-19/PX (Д)	32			PX (Д)	30

Методы исследования

У всех детей проводился сбор анамнеза жизни с акцентом на уточнение особенностей перинатального и раннего развития, а также частоту острых респираторных инфекций и их осложнений, соматического статуса, аллергоанамнеза. Осуществлялся объективный клинический осмотр в динамике.

Лабораторные методы исследования.

Клинический анализ крови и мочи в динамике.

Биохимический анализ крови и коагулограмма: забор крови выполняли утром натощак после 12-часового голодания. Исследовалась сыворотка крови на автоматическом анализаторе. Референсными значениями считали: для С-реактивного белка – 0–5 мг/л, для D-димера – 0–500 нг/мл.

Вирусологическая верификация включала в себя обнаружение РНК SARS-CoV-2 в мазках из рото- и носоглотки методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (RT-PCR) и выявление антигенов SARS-CoV-2 иммунохроматографическим методом.

У всех пациентов проводилась диагностика РНК/ДНК возбудителей 13 распространенных сезонных респираторных инфекций в назофарингеальном мазке с помощью RT-PCR: респираторно-синцитиального вируса (hRSV), метапневмовируса человека (hMPV), аденовируса (hAdV), бокавируса (hBoV), риновируса (hRV), вируса парагриппа 1–4 (hPiv 1, hPiv 2, hPiv 3, hPiv 4), сезонных коронавирусов (hCoV-229E, hCoV-OC43, hCoV-NL63, hCoV-HKU-1) с использованием набора реагентов «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL». Вирусная ДНК/РНК была экстрагирована из 100 мкл образца, используя комплект реагентов «РИБО-преп» (АмплиСенс, Россия).

Серологические методы исследования: для определения уровней иммуноглобулинов классов IgM (отрицательно <2 BAU/мл) и IgG (отрицательно <10 BAU/мл) к SARS-CoV-2 использовались наборы реагентов для количественного определения антител методом ИФА. Для выявления *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* определяли уровни иммуноглобулинов классов IgA, IgM, IgG (отрицательно <0,9–1,1) в сыворотке крови методом ИФА в сроки от 7 до 10 дня от начала заболевания.

Инструментальные методы обследования: по показаниям проводились рентгенография и/или компьютерная томография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, электрокардиография, ЭХО-КГ (Рисунок 1).

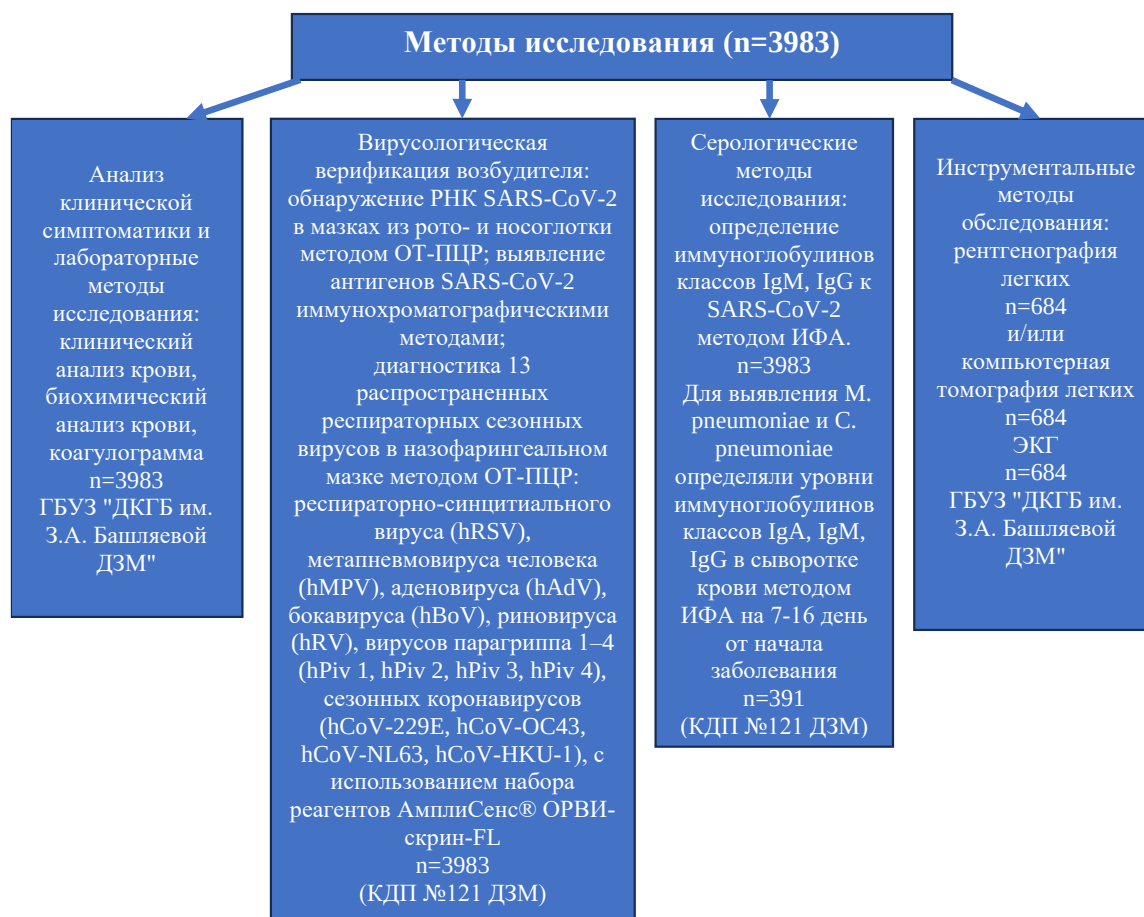


Рисунок 1. Спектр методов и количество проведенных исследований

Проводилось катамнестическое наблюдение 162 детей, которые перенесли сочетанную инфекцию COVID-19 с ОРВИ различной этиологии, и 180 пациентов с перенесенной моноинфекцией (COVID-19, РИ, грипп, РСВИ, РМ и РХ). Проводился анализ медицинской документации с использованием ЕМИАС «Поликлиника» и дистанционное анкетирование родителей пациентов. Состояние здоровья детей оценивалось на 14–16 дни после выписки и через 6 месяцев от момента перенесенного заболевания.

Методы статистической обработки результатов исследования

Сбор, хранение, первичную группировку данных выполняли с помощью средств MS Office, статистическую обработку – с помощью дистрибутива Anaconda v.2-2.4.0, программы Statistica for Windows v. 10 в соответствии с инструкцией по их применению.

Для качественных признаков вычисляли частоту встречаемости, для количественных – среднее значение показателя (M), стандартное отклонение (σ), стандартную ошибку (m), медиану (Me) и квартили ($Q1$ – $Q3$). При определении достоверности различий использовали t -критерий Стьюдента, U -критерий Манна-Уитни; критерий Краскела-Уоллиса. Сравнение частоты встречаемости признаков в группах и анализ данных таблиц сопряженности выполняли с помощью χ^2 -критерия Пирсона; проводили корреляционный анализ, определяли γ -критерий Пирсона. При создании математической модели использовали дискриминантный анализ. Достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

Полученные результаты исследования и их обсуждение

В период исследования с октября 2021 г. по май 2022 г. получены эпидемиологические данные по распространенности различных сочетаний COVID-19/ОРВИ у 269 пациентов (6,8%) среди обследованных детей. В период циркуляции геноварианта Delta с октября по декабрь 2021 г. среди 1893-х госпитализированных детей с коронавирусной инфекцией сочетания с ОРВИ составили 8,4% ($n=159$), а с появлением нового геноварианта SARS-CoV-2 Omicron с января по март 2022 г. (госпитализировано 2090 детей) данный показатель снизился до 5,3% ($n=110$), $p > 0,05$.

В этиологической структуре сочетанных инфекций COVID-19 и ОРВИ преобладали сочетания COVID-19/РСВИ в 22,7% случаев ($n=61$) с максимальным подъемом с октября 2021 г. по январь 2022 г.; COVID-19/грипп в 17,8% ($n=48$) случаев с пиком заболеваемости в ноябре-декабре 2021 г. и в апреле 2022 г.; COVID-19/РИ в 16,4% ($n=44$) случаев с ростом числа заболевших с февраля по май 2022 г.; реже встречались сочетания COVID-19/АИ в 13,4% ($n=36$) случаев с повышением заболеваемости в январе-марте 2022 г. Также отмечались сочетания COVID-19 с парагриппом – в 14,1% ($n=38$) случаев, метапневмовирусной инфекцией (МИ) в 1,5% ($n=4$) случаев, бокавирусной инфекцией (БИ) – в 5,2% ($n=14$) случаев и с 2 и более респираторными вирусами – в 7,5% ($n=20$) случаев. Установленная структура сочетанных инфекций соответствовала подъемам заболеваемости респираторными моноинфекциями и не зависела от доминирующего штамма SARS-CoV-2 (Рисунок 2).

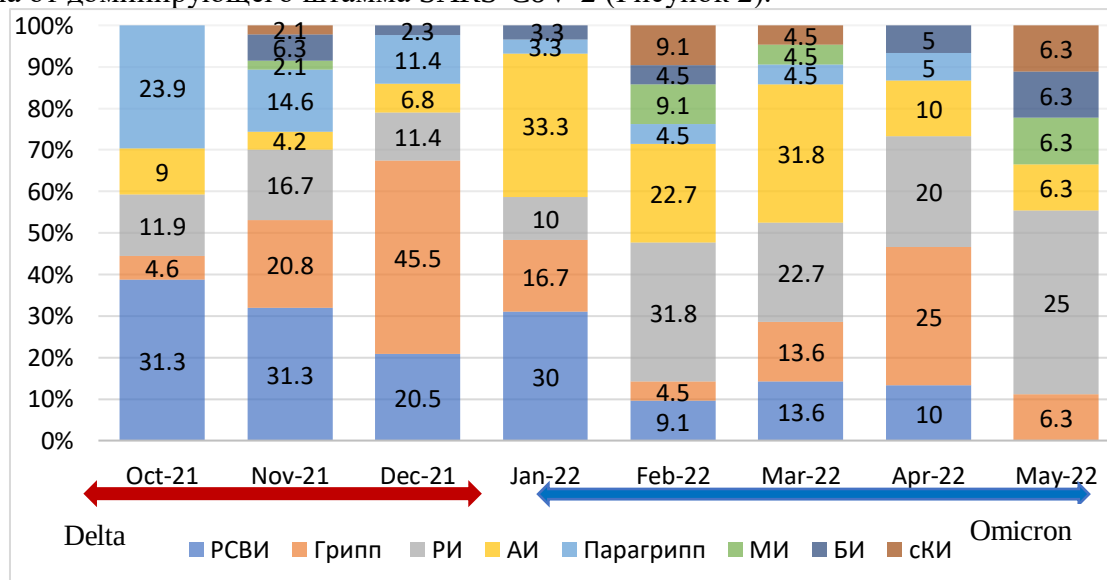


Рисунок 2. Структура сочетанных инфекций COVID-19 и ОРВИ, %

Сочетанная инфекция COVID-19 с атипичными возбудителями *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* выявлена из 391 обследованного пациента у 33,8% ($n=132$) детей: в период циркуляции геноварианта SARS-CoV-2 Delta – в 41,4% ($n=55$) случаев, а во время преобладания геноварианта SARS-CoV-2 Omicron – у 58,6% ($n=77$) детей. Сочетание COVID-19/PM

установлено у 75 детей (56,8%), сочетание COVID-19/PX зарегистрировано у 47 детей (35,6%), комбинация COVID-19/PX и COVID-19/PM – у 10 детей (7,6%). В период циркуляции геноварианта SARS-CoV-2 Delta отмечался подъем заболеваемости COVID-19/PM со снижением с момента появления геноварианта Omicron, тогда как моноинфекция PM регистрировалась на протяжении всего периода наблюдения примерно с одинаковой частотой. Обратная тенденция прослеживалась для COVID-19/PX, когда во время 4-й волны COVID-19 отмечалось снижение частоты встречаемости сочетанной инфекции, с резким подъемом заболеваемости COVID-19/PX во время 5-й волны COVID-19 обусловленной циркуляцией геноварианта SARS-CoV-2 Omicron. (Рисунок 3).

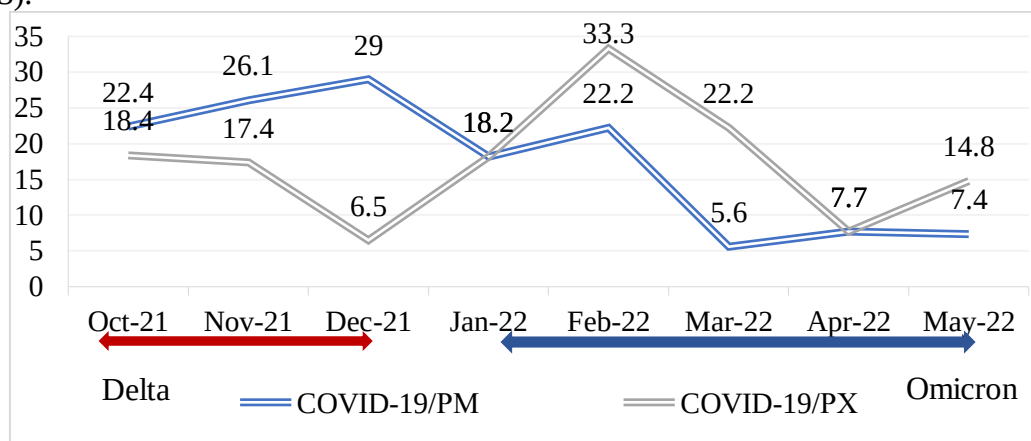


Рисунок 3. Структура сочетанных инфекций COVID-19 с PM и PX, %

Клинико-лабораторные особенности сочетания COVID-19/грипп (n=30). Дети с сочетанной инфекцией в возрасте до 1 года составили 10%, у детей от 1 года до 17 лет – 90%, аналогично возрастной структуре в группе моноинфекции гриппа, тогда как COVID-19 встречался достоверно чаще у подростков (60%) ($p < 0,05$). Методом ПЦР-исследования назофарингеального мазка на РНК гриппа доминировал вирус гриппа А.

Поражение органов дыхания является ведущим клиническим синдромом при острых респираторных инфекциях. При этом в анализируемых группах у всех пациентов регистрировался ринофарингит в различных топических сочетаниях, структура изолированного поражения респираторного тракта представлена в таблице 2. В группе сочетанных инфекций явления бронхита зарегистрированы в 26,7%, как и у детей с моноинфекцией гриппа (23,3%). При COVID-19 клинико-рентгенологические проявления бронхита не встречались, что позволяет говорить о роли вируса гриппа в формировании клинических вариантов сочетанной инфекции. Совокупный процент пневмоний (с ДН и без ДН) в группах сравнения достоверно не отличался, однако при сочетанных инфекциях пневмонии без ДН встречались реже, чем при COVID-19 (16,7% и 30% соответственно, $p = 0,023$).

Таблица 2.

Структура изолированного топического поражения респираторного тракта при сочетанной COVID-19/грипп инфекции, %

Топическая форма	COVID-19/грипп (1А)	COVID-19 (2)	Грипп (3А)	P
Ринофарингит	39,9	53,4	46,6	$>0,05$
Фарингит	0,0	6,7	0,0	$>0,05$
Ларинготрахеит	6,7	3,3	6,7	$>0,05$
Трахеит	6,7	3,3	6,7	$>0,05$
Острый бронхит	26,7*	0,0*	23,3	1 и 2=0,023
Пневмония без ДН	16,7*	30*	10	1 и 2=0,023
Пневмония с ДН	3,3	0,0	6,7	$>0,05$
Пневмония + БОС	0,0	3,3	0,0	$>0,05$
Пневмония (всего)	20*	33,3*	16,7	1 и 2=0,023
Итого:	100	100	100	

Отмечено, что повышение температуры тела выше фебрильных значений наблюдалось в группе сочетанных инфекций в 56,7% случаев, в группе детей с гриппом – в 60%, тогда как при COVID-19 фебрильная лихорадка регистрировалась лишь у 1/3 пациентов (33,3%). Гиперпиретическая температурная реакция регистрировалась в группе сочетанных инфекций в 10% случаев, а при гриппе встречалась в 3,5 раза чаще (у 36,7% детей, $p<0,0001$), при этом течение COVID-19 не характеризовалось гипертермической лихорадкой (6,7%). Средняя продолжительность лихорадки при сочетанных инфекциях достоверно отличалась от моноинфекций, составляя $4,4\pm1,7$ дня, при COVID-19 – $6,3\pm1,3$ дня, при гриппе – $3,4\pm0,8$ дня соответственно ($p<0,01$). Моноинфекция COVID-19 характеризуется более длительной лихорадкой по сравнению с сочетанной инфекцией и моноинфекцией гриппа.

При сочетанной инфекции у всех пациентов отмечался кашель, тогда как при моноинфекции COVID-19 у 46,7% пациентов он отсутствовал. У детей с кашлем превалировал малопродуктивный и сухой его характер. Продолжительность кашля у детей с сочетанной инфекцией COVID-19/грипп составила $8,3\pm1,9$ дней, у пациентов с COVID-19 – $7,7\pm2,2$ дней, у пациентов с гриппом – $6,4\pm1,1$ дней ($p=0,007$). Продолжительность кашля более 9 дней отмечалась только у детей с сочетанной инфекцией в 17% случаев.

У 83,3% детей как при сочетанной инфекции, так и при моновариантах COVID-19 (86,7%) и гриппа (73,3%) аускультативные изменения в легких отсутствуют.

Пневмония рентгенологически регистрировалась у 20% детей с сочетанной инфекцией, у 33,3% – с COVID-19 и у 16,7% – с гриппом. У 50% детей с COVID-19/гриппом отмечалось правостороннее поражение, тогда как для COVID-19 был характерен двусторонний характер поражения у 67,7% ($p<0,05$).

Более чем у половины больных (53,3%) при сочетанной инфекции и у 63,3% детей с гриппом в отличие от моноинфекции COVID-19 выявлено усиление легочного рисунка за счет сосудистого и интерстициального компонентов, характерных для бронхита, что позволяет предположить ведущую роль вируса гриппа в развитии бронхита при сочетанной инфекции.

У 80% детей с сочетанной инфекцией COVID-19/грипп регистрировалась картина как одностороннего, так и двустороннего поражения легких по типу «матового стекла» с объемом поражения КТ-1, в то время как при моноинфекции COVID-19 регистрировались изменения, характерные как для КТ-1 (66,7%), так и для КТ-2 (33,3%).

В клиническом анализе крови при сочетанной инфекции COVID-19/грипп и моноинфекциях отмечалось снижение нейтрофилов, повышение лимфоцитов и моноцитов ($p>0,05$). Средний уровень СРБ в группах сравнения не имел достоверных различий (COVID-19/грипп – $9,9\pm1,9$ мг/л, COVID-19 – $20,1\pm2,8$ мг/л, грипп – $14,9\pm2,9$ мг/л) ($p=0,45$). Наиболее высокий уровень D-димера отмечался у детей с сочетанной инфекцией COVID-19/грипп – $1153\pm84,5$ нг/л, что в 2 раза выше, чем при моноинфекции COVID-19 – $653,5\pm79$ нг/л и гриппе – $607,5\pm34,6$ нг/л ($p=0,14$).

При сочетании COVID-19/грипп средние показатели уровня антител класса IgG к SARS-CoV-2 ($29,6\pm7,7$ ЕД/мл) были в 4 раза ниже по сравнению с COVID-19 ($144,3\pm17,1$ ЕД/мл), при этом 33,3% детей не формируют протективного уровня антител, что, вероятно, обусловлено феноменом интерференции этиологически значимых вирусов ($p=0,0009$) (Рисунок 4).

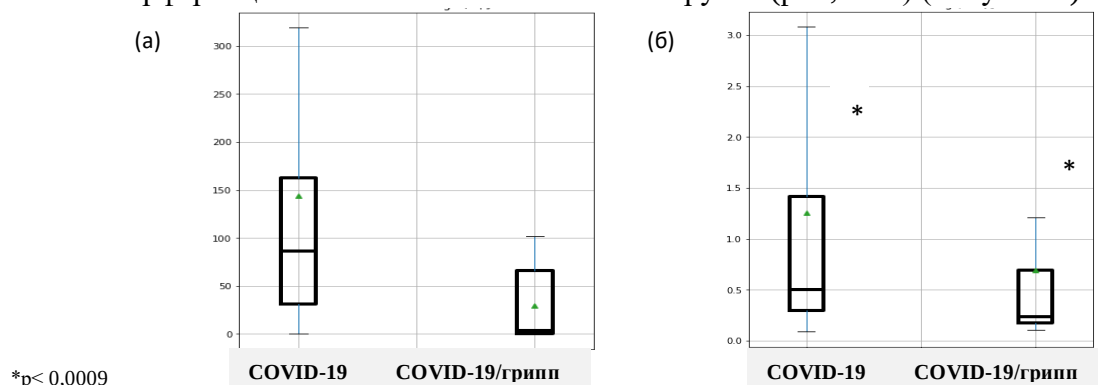


Рисунок 4. Показатели уровня антител классов IgM (а) и IgG (б) к SARS-CoV-2 при сочетании COVID-19/грипп на 7-10 сутки заболевания

Клинико-лабораторные особенности сочетания COVID-19/РСВИ (n=33). Сочетанная инфекция COVID-19/РСВИ выявлена преимущественно среди детей в возрасте 1-3 лет (36,4%), реже у пациентов в возрасте до 1 года (18,2%), дошкольного возраста (21,2%) и у детей старшего возраста (старше 7 лет) (24,2%), тогда как COVID-19 наблюдалась преимущественно в старших возрастных группах (76,7%), а РСВИ установлена в 100% случаев у детей в возрасте до 6 лет ($p < 0,05$), что свидетельствует об «уязвимости» пациентов школьного возраста для РС-вируса в условиях коинфицирования с SARS-CoV-2.

В таблице 3 представлены топические формы поражения респираторного тракта у детей при COVID-19/РСВИ. В группе сочетанных инфекций поражение верхних дыхательных путей встречалось в 2,5 раза реже, чем при COVID-19 (66,7% против 27,2%, $p < 0,05$). Явления обструктивного бронхита и бронхиолита в группе COVID-19/РСВИ зарегистрированы в 33,3% случаев, тогда как при COVID-19 не отмечено ни одного случая, а при РСВИ – в 40,1% случаев, что связано с влиянием РСВ на течение COVID-19 ($p < 0,05$). Совокупный процент пневмоний (с ДН и без ДН) достоверно не различался при сочетании COVID-19/РСВИ и COVID-19. В то же время при РСВИ данный показатель был в 2 раза ниже по сравнению с группой сочетанных инфекций ($p < 0,05$).

Сочетанная инфекция COVID-19/РСВИ характеризовалась наличием субфебрильной и фебрильной температуры тела и не отличалась по особенностям лихорадки от моноинфекций COVID-19 и РСВИ. Длительность лихорадки была достоверно в 2 раза короче в группе сочетанных инфекций в сравнении с COVID-19 и составила $3,6 \pm 2,0$ дней и $6,3 \pm 1,3$ дней соответственно ($p = 0,0015$). Симптомы интоксикации у детей с сочетанной инфекцией и с моноинфекциями не отличались по частоте и выраженности.

Малопродуктивный или сухой кашель наиболее часто встречался у детей с сочетанной инфекцией (88,1%) по сравнению с COVID-19 (53,3%), и у всех детей с РСВИ ($p < 0,05$) прослеживается влияние РСВ на течение сочетанной инфекции в виде увеличения продолжительности кашля по сравнению с COVID-19 (COVID-19/РСВИ – $9,3 \pm 2,6$ дней, COVID-19 – $7,7 \pm 5,2$ дней, РСВИ – $7,5 \pm 1,9$ дней, $p = 0,012$). Катаральные проявления в ротоглотке были умеренно выраженными и регистрировались в различных вариациях во всех группах без достоверных различий.

Таблица 3.

Структура изолированного топического поражения респираторного тракта при сочетании COVID-19/РСВИ, %

Топическая форма	COVID-19 / РСВИ (1Б)	COVID-19 (2)	РСВИ (3Б)	Р
Ринофарингит	24,2*	53,4*	0,0	1 и 2 < 0,05
Фарингит	0,0	6,7	0,0	-
Ларинготрахеит	0,0	3,3	3,3	2 и 3 > 0,05
Ларингит	3	0,0	3,3	1 и 3 > 0,05
Трахеит	0,0	3,3	0,0	-
Острый бронхит	0,0	0,0	26,7	-
Бронхиолит	3*	0,0	13,4*	1 и 3 < 0,05
Обструктивный бронхит	30,3*	0,0	33,3	1 и 3 > 0,05
Пневмония без ДН	21,3	30	13,4	1 и 3 > 0,05
Пневмония с ДН	12,1	0,0	3,3	1 и 3 < 0,05
Пневмония + БОС	6,1	3,3	3,3	1 и 3 < 0,05
Пневмония (всего)	39,5*	33,3	20*	1 и 3 < 0,05
Всего:	100	100	100	

При сочетанных инфекциях COVID-19/РСВИ отмечалось развитие обструктивного бронхита у 30,3% пациентов и пневмонии у 39,5% детей, преимущественно без ДН. При анализе данных рентгенографии ОГК в группе COVID-19/РСВИ усиление сосудистого рисунка за счет интерстициального компонента зарегистрировано у 10 детей (30,3%) с явлениями обструктивного бронхита, что нехарактерно для COVID-19. При пневмонии на фоне сочетанной инфекции одинаково часто встречались одностороннее и двустороннее поражение легких в виде инфильтративных изменений в 46,8% случаев и неравномерности пневматизации также в 46,8% случаев, у 6,4% детей отмечалось повышение пневматизации. При COVID-19 диагноз вирусной пневмонии по КТ установлен в 30,3% случаев на основании двустороннего поражения с изменениями по типу «матового стекла» и консолидацией легочной ткани с преимущественным (у 66,7% детей) объемом поражения легких КТ-1.

При сочетанной инфекции в общем анализе крови регистрировались нормальные показатели лейкоцитов в 81%, что достоверно чаще, чем при COVID-19 (50%), и не отличается от РСВИ (83,3%) ($p=0,006$). У большинства детей с сочетанной инфекцией показатели СРБ и D-димера не превышали нормативных величин, что не отличается от COVID-19 и РСВИ в моноварианте.

По результатам иммунологического обследования в обеих группах сравнения наблюдалось повышение титра антител класса IgG к вирусу SARS-CoV-2 выше референсных значений (>10 ЕД/мл) у 87,2% детей, однако в группе детей с сочетанной инфекцией показатели уровня антител класса IgG к SARS-CoV-2 были в 2,5 раза ниже, чем у детей с COVID-19 – $57,7 \pm 12,4$ ЕД/мл против $144,3 \pm 17,1$ ЕД/мл ($p<0,05$) соответственно (Рисунок 5).

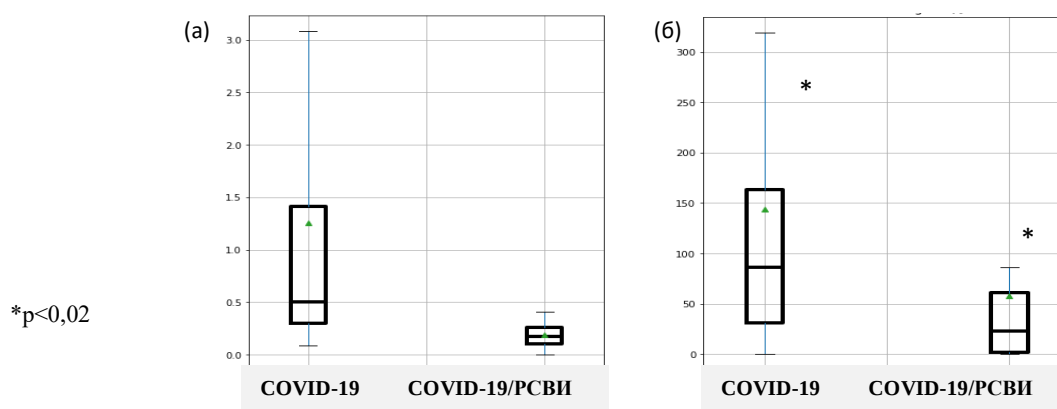


Рисунок 5. Показатели уровня антител классов IgM (а) и IgG (б) к SARS-CoV-2 при сочетании COVID-19/РСВИ

Сочетание COVID-19/РИ (n=30) регистрировались преимущественно у детей дошкольного возраста (73,3%).

При сочетанной инфекции у половины детей (53,3%) заболевание протекало в клинической форме ринофарингита, тогда как при риновирусной инфекции ринофарингит регистрировался в 2 раза реже – в 23,2% случаев ($p=0,01$). Явления бронхита в группе сочетанных инфекций встречались в 16,7% случаев, что почти вдвое реже, чем у детей с риновирусной инфекцией (30,1%) (Таблица 4).

Число пациентов диагнозом пневмония (с ДН и без ДН) достоверно не отличалось в группах сравнения, однако при сочетании COVID-19/РИ пневмонии без ДН встречались в 2 раза реже, чем при COVID-19 (16,7% и 30,1% соответственно, $p=0,01$).

При сочетанных инфекциях практически с одинаковой частотой фиксировалась лихорадка от субфебрильных значений до гипертермии, что аналогично данным для группы COVID-19 (в 23,3–30% случаев). При сочетании COVID-19/РИ отмечается в 2 раза более короткий период лихорадки по сравнению с моноинфекцией COVID-19 – $3,2 \pm 1,5$ дней и $6,3 \pm 1,3$ дней соответственно ($p=0,0001$). Подобная ситуация наблюдалась и при анализе длительности интоксикационного синдрома. В группе сочетанных инфекций снижение аппетита,

утомляемость, слабость, вялость и др. встречались более чем у половины детей, что совпадало с данными при РИ.

Таблица 4.

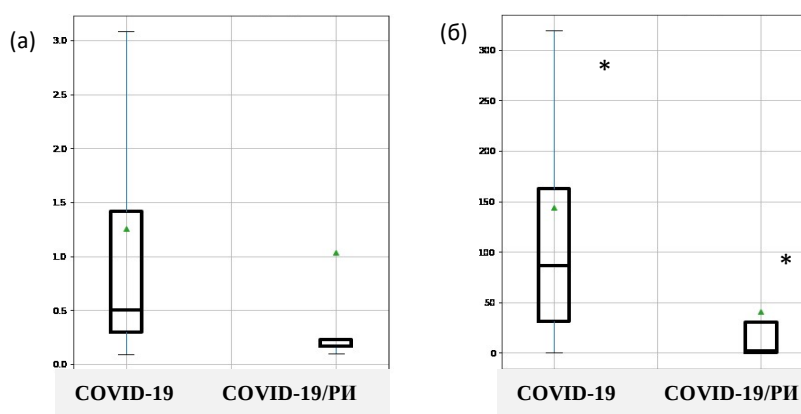
Структура изолированного топоческого поражения респираторного тракта при сочетании COVID-19/РИ, %

Топическая форма	COVID-19/РИ (1В)	COVID-19 (2)	РИ (3В)	Р
Ринофарингит	53,3*	53,4	23,2*	1 и 3=0,01
Фарингит	0,0	6,7	0,0	> 0,05
Ларинготрахеит	6,7	3,3	10	> 0,05
Трахеит	0,0	3,3	6,7	> 0,05
Острый бронхит	16,7*	0,0*	30,1*	1 и 2=0,01 1 и 3=0,01
Пневмония без ДН	16,7*	30*	26,7	1 и 2=0,01
Пневмония с ДН	3,3	0,0	3,3	> 0,05
Пневмония + БОС	3,3	3,3	0,0	> 0,05
Пневмония (всего)	23,3	33,3	30	> 0,05
Итого:	100	100	100	

По концентрации СРБ и D-димера в крови достоверных различий между группами также не выявлено.

Для сочетанных форм и РИ при проведении КТ легких в 57,2% случаев характерна пневмония с правосторонней локализацией поражения при отсутствии физикальных изменений в легких, тогда как для COVID-19 был характерен двусторонний характер поражения. Более чем у половины больных в группах сочетанных инфекций (56,7%) и РИ (53,3%) зарегистрировано усиление легочного рисунка за счет сосудистого и интерстициального компонентов, характерных для бронхита, что определяет характер вирусного поражения легких, в то же время затрудняя проведение дифференциальной диагностики данных инфекций между собой.

Иммунологическое обследование с определением уровня антител класса IgM и IgG к SARS-CoV-2 установило, что при сочетанной инфекции COVID-19/РИ он в 3,6 раза ниже по сравнению с уровнем антител в группе пациентов с COVID-19 – $40,5 \pm 7,3$ ЕД/мл против $144,3 \pm 17,1$ ЕД/мл у детей с COVID-19 ($p=0,0009$), что свидетельствует о менее выраженном иммунном ответе к вирусу SARS-CoV-2 в группе сочетанных инфекций, обусловленном, вероятно, антигенной конкуренцией вирусов (Рисунок 6). При этом, в острый период заболевания, у 10% детей с сочетанной инфекцией не формируется протективный уровень IgG к SARS-CoV-2.



* $p<0,0009$

Рисунок 6. Показатели уровня антител классов IgM (а) и IgG (б) к SARS-CoV-2 при сочетании COVID-19/РИ

Сочетание COVID-19/PM (n=37) достоверно чаще зарегистрировано у детей в возрасте старше 7 лет и подростков (75,6%) по сравнению с PM (20%).

При исследовании индекса массы тела (ИМТ) у детей в группе сочетанных инфекций в 31,6% случаев отмечался ИМТ ниже нормы, что достоверно чаще, чем в группе моноинфекций COVID-19 (23,3%) и PM (6,7%). ИМТ в пределах нормальных значений зарегистрирован в 50% случаев, что достоверно реже, чем в группе PM (93,3%) и COVID-19 (60%) ($p < 0,05$).

Поражение верхних дыхательных путей в виде ринофарингита при сочетанной инфекции встречается в 5 раз реже (10,8% случаев), чем при COVID-19 (53,3%). Обратная зависимость установлена по числу пациентов с диагнозом пневмония. При сочетанной инфекции пневмония без признаков ДН регистрировалась достоверно чаще – в 67,6 % случаев, тогда как у детей с моноинфекциями COVID-19 и PM данный показатель составил 30,1% и 36,7% соответственно ($p < 0,05$) (Таблица 5).

Таблица 5.

Структура изолированного топического поражения респираторного тракта при сочетании COVID-19/PM, %

Топическая форма	COVID-19/PM (1Г)	COVID-19 (2)	PM (3Г)	P
Ринофарингит	10,8*	53,3*	3,3	1 и 2 < 0,05
Фарингит	2,7	6,7	0,0	> 0,05
Ларинготрахеит	0,0	3,3	0,0	> 0,05
Трахеит	0,0	3,3	0,0	> 0,05
Острый бронхит	5,4	0,0	3,3	> 0,05
Обструктивный бронхит	2,7*	0,0	30,1*	1 и 3 < 0,05
Пневмония без ДН	67,6*	30,1	36,7*	1 и 3 < 0,05
Пневмония с ДН	8,1	0,0	0,0	> 0,05
Пневмония + БОС	2,7*	3,3	26,6*	1 и 3 < 0,05
Пневмония (всего)	78,4*	33,1*	63,3	1 и 2 < 0,05
Итого:	100	100	100	

По показателям длительность и выраженность лихорадки в 3-х группах сравнения отличий не установлено.

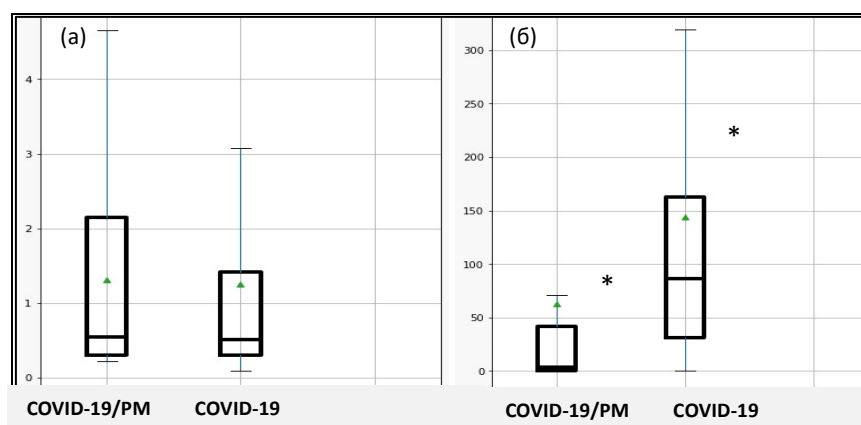
Важно отметить, что при пневмонии, ассоциированной с COVID-19, аускультативные изменения в легких отсутствуют практически в 90% случаев. При PM, протекающем с явлениями бронхита, в половине случаев встречаются сухие и свистящие хрипы. У больных с микоплазменной пневмонией физикальные изменения в легких в виде сухих и свистящих хрипов регистрируются в 42,2% случаев. При сочетанных вариантах COVID-19/PM сухие и свистящие хрипы регистрировались у 36,7% детей с пневмонией, при этом у 63,3% детей с пневмонией, подтвержденной по КТ, аускультативные изменения в легких отсутствовали, что позволяет говорить о целесообразности обследования на атипичные возбудители при коронавирусной пневмонии в связи со скудностью опорных клинических симптомов при объективном обследовании.

У 48,6% детей с сочетанной инфекцией COVID-19/PM при отсутствии физикальных изменений в легких при проведении компьютерной томографии (КТ) выявлена пневмония с двусторонним поражением легких по типу «матового стекла» с явлениями консолидации. Наиболее часто встречается объем поражений КТ-1. По данным рентгенографии легких для сочетанных форм по сравнению с COVID-19 характерно наличие инфильтративных изменений в 29,8% и 3,3% случаев соответственно, однако подобные изменения встречаются в 2 раза реже, чем при PM ($p < 0,05$). Полученные рентгенологические данные позволяют говорить о преобладающем влиянии *M. pneumoniae* на изменения в легких при COVID-19/PM.

В группе сочетанных инфекций зарегистрирован достоверно низкий показатель СРБ в крови (в среднем $13,7 \pm 1,8$ г/л) по сравнению с группой COVID-19, для которого средние показатели составляли $23,7 \pm 3,9$ г/л, и для РМ – $28,5 \pm 3,0$ ЕД/мл ($p=0,005$).

По данным клинического анализа крови достоверно низкие средние уровни лейкоцитов отмечены в группе COVID-19/РМ ($5,8 \pm 3,8 \times 10^9$) против $8,3 \pm 5,2 \times 10^9$ в группе COVID-19 и $11,5 \pm 6,8 \times 10^9$ в группе РМ ($p<0,05$).

У пациентов с сочетанной инфекцией COVID-19/РМ на 7-10 день от начала заболевания в анализе крови методом ИФА отмечались более низкие показатели уровня антител класса IgG к SARS-CoV-2 по сравнению с аналогичным показателем в группе детей с COVID-19, причем у 41,9% детей не регистрировалось формирование протективного уровня защитных антител ($p<0,05$) (Рисунок 7).



* $p<0,05$

Рисунок 7. Уровень антител классов IgM (а) и IgG (б) к SARS-CoV-2 в исследуемых группах

Средние показатели уровня антител класса IgG к SARS-CoV-2 у детей с сочетанной инфекцией и COVID-19 составили $22,1 \pm 3,3$ ЕД/мл и $144,0 \pm 17,1$ ЕД/мл соответственно ($p<0,05$).

Сочетание COVID-19/РХ (n=32) наиболее часто встречалось у детей школьного возраста по сравнению с РХ: у детей в возрасте 7–13 лет в 27,3% и 13,3% случаев и у детей в возрасте 14–17 лет в 42,4% и 3,3% случаев соответственно. Обращало внимание, что в группе сочетанных инфекций достоверно чаще ИМТ был ниже нормы (48,5%) в сравнении с моноинфекциями (26,5%), $p<0,05$.

Как показано в таблице 6, у детей с сочетанной инфекцией явления ринофарингита и фарингита встречались в единичных случаях. Лишь у 15% детей с сочетанной инфекцией COVID-19/РХ зарегистрированы явления острого бронхита, что аналогично группе РХ, но нехарактерно для моноинфекции COVID-19. Подобная тенденция наблюдалась и при анализе числа пациентов с диагнозом пневмония в группе сочетанных инфекций. Для COVID-19/РХ характерно развитие пневмонии (совокупно в 78,2% случаев), при этом преобладала пневмония без ДН (56,3%), тогда как в группе COVID-19 доля пациентов с пневмонией составляла 33,3% (без ДН – 30,1%), а в группе РХ – 53,4% (без ДН – 30%) случаев.

По показателям длительность и выраженность повышения температуры тела достоверных различий не зарегистрировано. Катаральные проявления в виде ринита и/или фарингита зарегистрированы у всех больных в группах исследования как в изолированном варианте, так и в комбинации с другими топическими вариантами поражения респираторного тракта.

У детей с COVID-19/РХ в 56% случаев физикальных изменений в легких не выявлено. Однако в 44% случаев при развитии бронхита и/или пневмонии на фоне моноинфекции РХ наблюдаются аускультативно в легких сухие/свистящие или мелкопузырчатые хрипы.

Таблица 6.

Изолированное топическое поражение респираторного тракта при сочетании COVID-19/PX, %

Топическая форма	COVID-19/PX (1Д)	COVID-19 (2)	PX (3Д)	p
Ринофарингит	3,1*	53,3*	6,7	1 и 2 <0,05
Фарингит	3,1	6,7	6,7	> 0,05
Ларинготрахеит	0,0	3,3	3,3	> 0,05
Трахеит	0,0	3,3	0,0	> 0,05
Острый бронхит	15,6*	0,0*	20	1 и 2 <0,05
Обструктивный бронхит	0,0	0,0	9,9	1 и 3 <0,05
Пневмония без ДН	56,3*	30,1*	30	1 и 2 <0,05 1 и 3 <0,05
Пневмония с ДН	15,6	0,0	16,7	> 0,05
Пневмония + БОС	6,3	3,3	6,7	> 0,05
Пневмония (всего)	78,2*	33,4*	53,4*	1 и 2 <0,05 1 и 3 <0,05
Итого:	100	100	100	

При сочетанных формах инфекции по данным КТ выявлено двустороннее поражение легких по типу «матового стекла» с явлениями консолидации у 64% детей, у 36% детей пневмония подтверждалась проведением рентгенографии ОГК по наличию инфильтративных изменений в легких. Объем поражения легких у 75% соответствовал КТ-1 и не превышал 25% ($p<0,05$). Данные рентгенологические изменения обусловлены влиянием *S. pneumoniae* на характер поражения легких при COVID-19/PX.

При анализе показателей клинического анализа крови в возрастном аспекте достоверно чаще (33,4%) лейкопения регистрировалась в группе COVID-19/PX, что зарегистрировано и для показателя тромбоцитопении ($p<0,05$).

По результатам серологического обследования с определением гуморального ответа к исследуемым инфекциям в группе сочетанных инфекций COVID-19/PX отмечались более низкие концентрации антител классов IgM и IgG к SARS-CoV-2 по сравнению с COVID-19, а у 52% детей не отмечено формирование защитного титра антител класса IgG (Рисунок 8).

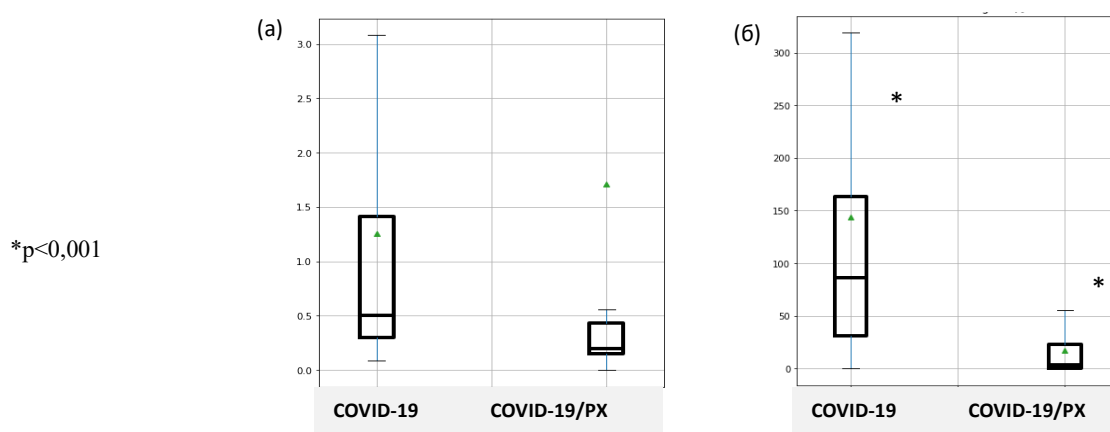


Рисунок 8. Уровень антител классов IgM (а) и IgG (б) к SARS-CoV-2 в исследуемых группах

Средние показатели уровня антител класса IgM к SARS-CoV-2 у детей с сочетанной инфекцией и COVID-19 составили $1,7\pm0,6$ ЕД/мл и $3,3\pm0,4$ ЕД/мл ($p=0,01$) и класса IgG к SARS-CoV-2 – $17,0\pm2,6$ ЕД/мл и $144,0\pm17,1$ ЕД/мл ($p<0,001$) соответственно.

Применение метода математического моделирования для ранней диагностики сочетанной инфекции COVID-19 с РМ или РХ

Для создания индивидуального прогноза вариантов течения коронавирусной инфекции (моноинфекция или в сочетании с респираторным микоплазмозом или хламидиоз) у детей использован метод дискриминантного анализа данных наблюдения, обследования и лечения 78 пациентов в возрасте от 1 месяца до 17 лет в условиях стационара. В ходе исследования в зависимости от вариантов течения заболевания было сформировано две группы пациентов: группа 1 – COVID-19 (n=32; 41%) и группа 2 – COVID-19 в сочетании с РМ или РХ (n=46; 59%). Решающие правила построения прогноза выражали в виде линейных дискриминантных (классификационных) функций (ЛДФ): ЛДФ₁ (отсутствие сочетанной инфекции) и ЛДФ₂ (наличие сочетанной инфекции) (Таблица 7).

Таблица 7.

Признаки, вошедшие в модель прогноза вариантов течения COVID-19 у детей, их коэффициенты и уровни значимости

Наименование признаков и степень их выраженности	Коды признаков	Коэффициенты модели		Уровень значимости, p
		ЛДФ ₁	ЛДФ ₂	
Возрастная группа	X1	3,86	3,36	0,28
Наличие одышки при поступлении	X2	-0,16	-2,2	0,16
Уровень антител класса IgG к SARS-CoV-2	X3	0,01	-0,004	0,0005
Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов	X4	0,79	0,96	0,4
Частота кашля	X5	2,14	3,02	0,31
Лихорадка	X6	3,88	5,88	0,005
Контакт с COVID-19	X7	0,15	2,21	0,004
Индекс массы тела	X8	1,96	0,45	0,019
Уровень лейкоцитов в ОАК	X9	-0,19	0,55	0,028
Хрипы	X10	-0,8	-0,81	0,97
Ринофарингит	X11	-1,56	-5,37	0,017
Пол ребенка	X12	2,5	4,67	0,05
Constant		-20,53	-21,37	

Наиболее информативными признаками созданной модели стали: наличие контакта с больными COVID-19 (в том числе условия возникновения контакта — в семье или в учебном заведении), индекс массы тела, уровень антител класса IgG к SARS-CoV-2, высота лихорадки, уровень лейкоцитов в ОАК, наличие ринофарингита.

Прогноз развития вариантов течения коронавирусной инфекции COVID-19 определяли по следующим формулам:

$$\text{ЛДФ}_1 = -20,53 + 3,86X_1 - 0,16X_2 + 0,01X_3 + 0,79X_4 + 2,14X_5 + 3,88X_6 + 0,15X_7 + 1,96X_8 - 0,19X_9 - 0,8X_{10} - 1,56X_{11} + 2,5X_{12};$$

$$\text{ЛДФ}_2 = -21,37 + 3,36X_1 - 2,2X_2 - 0,004X_3 + 0,96X_4 + 3,02X_5 + 5,88X_6 + 2,21X_7 + 0,45X_8 + 0,55X_9 - 0,81X_{10} - 5,37X_{11} + 4,67X_{12},$$

где значения переменных X_1 – X_{12} соответствуют числовым значениям выраженности признаков.

По результатам расчета ЛДФ определяют более вероятный прогноз течения коронавирусной инфекции: при $\text{ЛДФ}_1 > \text{ЛДФ}_2$ более вероятным считают отсутствие риска сочетанной инфекции; в случае $\text{ЛДФ}_1 < \text{ЛДФ}_2$ делается вывод о наличии риска сочетанной инфекции.

Таким образом, с помощью модели прогноза показана реальная возможность разделения потоков пациентов с COVID-19 на этапе поступления в стационар с учетом риска инфицированности РМ или РХ, что имеет практическое значение, поскольку достоверный прогноз может повлиять на планируемую антибактериальную терапию, а также обеспечить

профилактику внутрибольничных инфекций и тем самым сократить длительность стационарного лечения инфекционных больных.

На основании результатов исследования разработан алгоритм ранней дифференциальной диагностики сочетанных с COVID-19 ОРИ различной этиологии (Рисунок 9).

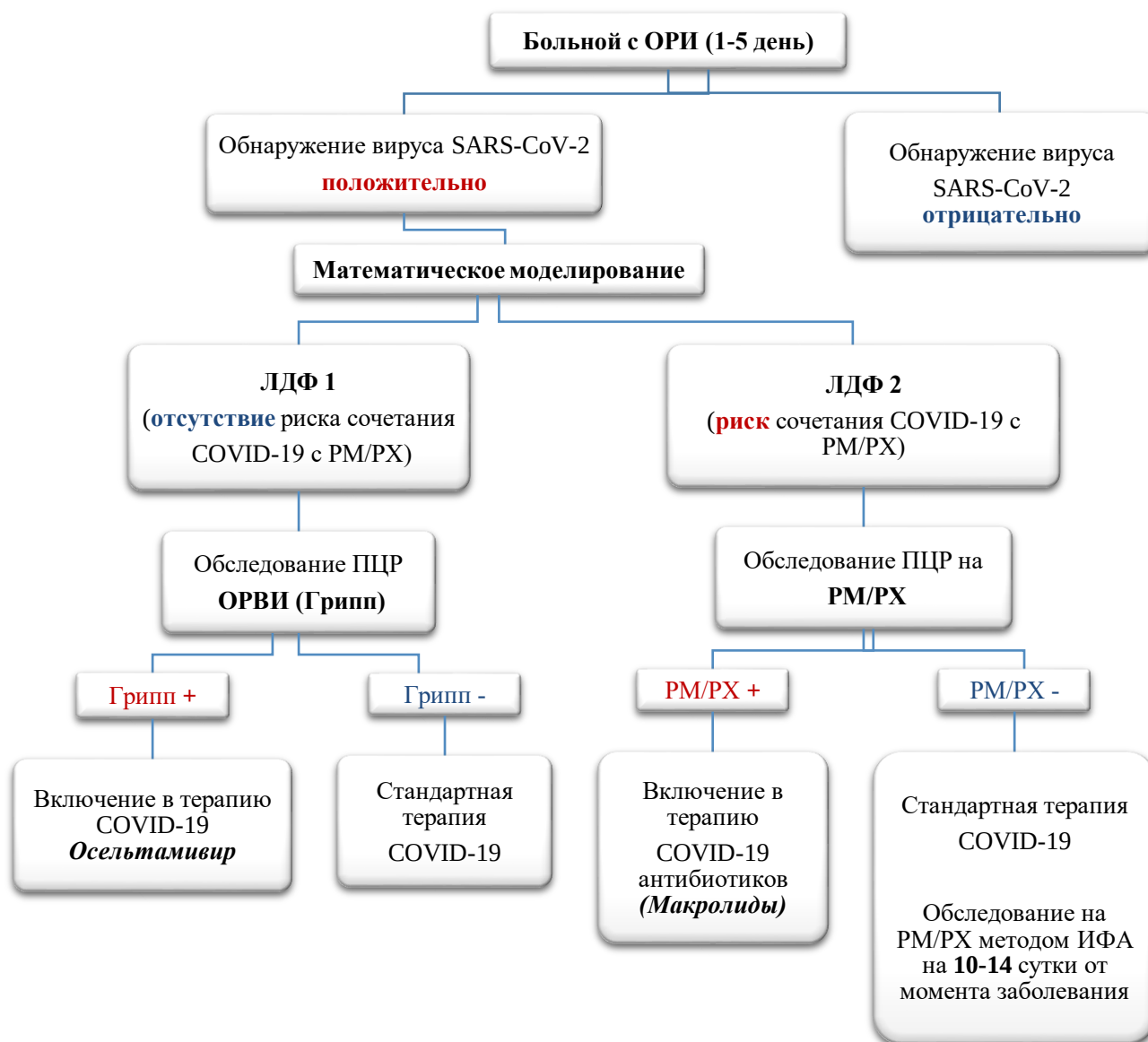


Рисунок 9. Алгоритм ранней дифференциальной диагностики сочетанных с COVID-19 острых респираторных инфекций различной этиологии

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании результатов исследования разработаны клинические дифференциально-диагностические критерии COVID-19 в сочетании с ОРИ различной этиологии у детей в виде алгоритма.

Определены клинико-лабораторные и инструментальные маркеры дифференциальной диагностики, а также разработана математическая модель прогнозирования риска коинфекции COVID-19 с атипичными возбудителями, которые могут быть рекомендованы к применению в практической деятельности для ранней диагностики и прогнозирования неблагоприятных исходов заболевания.

Выводы

1. Частота встречаемости сочетанных инфекций COVID-19 с ОРВИ разной этиологии в эпидемический сезон 2021/2022 гг. составила 6,8% [3,1; 21,3], не зависит от возраста детей, циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2 и соответствует структуре монореспираторных инфекций: COVID-19/РСВИ составляет в среднем 22,7% [4,1; 51,7], COVID-19/грипп – 17,8% [3,4; 45,5] и COVID-19/РИ – 17,8% [10; 44,5]. Сочетанная инфекция COVID-19/РСВИ выявлена у детей старшего возраста в 24,2% случаев, тогда как РСВИ установлена в 100% случаев у детей в возрасте до 6 лет ($p < 0,05$), что свидетельствует об «уязвимости» пациентов школьного возраста для РС-вируса в условиях коинфицирования с SARS-CoV-2. Сочетание COVID-19 с РМ и/или РХ достоверно чаще зарегистрировано у детей в возрасте старше 7 лет и подростков (75,6% и 69,7% соответственно).

2. Сочетанные инфекции COVID-19/ОРВИ характеризуются развитием ринита и/или фарингита как в изолированной форме, так и в различных топических комбинациях. Отличительным топическим проявлением у 26,7% пациентов с сочетанной инфекцией COVID-19/грипп является острый бронхит, у 33,3% детей с сочетанной COVID-19/РСВИ – обструктивный бронхит, реже пневмония на фоне бронхообструкции (21,3%), в отличие от моноинфекции COVID-19, при которой бронхит не регистрируется. Сочетанная инфекция COVID-19/ОРВИ характеризуется менее длительной лихорадкой до 4–5 дней, что в 1,5–2 раза короче, чем при моноинфекции COVID-19. Обратная зависимость установлена для длительности кашля, которая составляет более 10 дней у пациентов с сочетанной инфекцией, что в 1,5–2 раза чаще, чем у детей при моноинфекциях. Сочетанная инфекция характеризуется в 2,5–4 раза более низкими титрами антител класса IgG к SARS-CoV-2, при этом 33,3% детей на 7–10 день от начала заболевания не формируют их протективного уровня. При сочетании COVID-19/РИ достоверных отличий в клинической картине в сравнении с моноинфекцией COVID-19 не выявлено.

3. Для сочетанных инфекций COVID-19/РМ и COVID-19/РХ не характерно развитие ринита, фарингита, бронхообструктивного синдрома и дыхательной недостаточности. Отличительным топическим проявлением этих сочетанных инфекций является развитие пневмонии с отсутствием аускультативных изменений в легких при наличии очагов консолидации по результатам КТ в 1,2–2,5 раза чаще, чем при моноинфекциях COVID-19, РМ и РХ. Сочетанная инфекция характеризуется в 4 раза более низкими титрами антител класса IgG к SARS-CoV-2, при этом 41,9–52% детей на 7–10 день от начала заболевания не формируют их протективного уровня.

4. Сочетанные COVID-19/РМ или COVID-19/РХ инфекции наиболее часто регистрируются у детей при наличии контакта с больным COVID-19, недостаточной массе тела (31,6% и 26,7% соответственно), фебрильной и/или гиперпиретической лихорадке (64,9% и 60,7% соответственно), низком уровне соотношения нейтрофилы/лимфоциты в клиническом анализе крови, низком уровне антител класса IgG к SARS-CoV-2, что является научным обоснованием создания индивидуального прогноза вариантов течения коронавирусной инфекции на основе математической модели для ранней диагностики сочетанной инфекции COVID-19/РМ или COVID-19/РХ.

5. Разработан алгоритм ранней дифференциальной диагностики сочетанных COVID-19/ОРИ с учетом возможных сценариев математического моделирования и результатов их этиологической расшифровки методом ПЦР.

Практические рекомендации

1. В период подъема заболеваемости ОРВИ необходимо проводить обследование пациентов с COVID-19 на актуальные респираторные инфекции с использованием ПЦР-диагностики с целью раннего выявления сочетания COVID-19/грипп и своевременного назначения специфической противовирусной терапии.

2. В связи со схожестью клинической картины пневмонии при COVID-19 и сочетанных формах COVID-19/PM и COVID-19/PX целесообразно включить в клинический протокол обследования детей с COVID-19 анализ крови методом ИФА для определения антител классов IgA, IgM, IgG и ПЦР назофарингеального мазка на *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* для своевременного назначения этиотропной терапии.

3. Разработанная модель прогнозирования риска развития сочетаний COVID-19/PM или COVID-19/PX на догоспитальном этапе позволит своевременно и рационально назначать антибактериальную терапию, что будет способствовать сокращению сроков пребывания пациентов в стационаре, снижению риска генерализации бактериальной инфекции и её хронизации, а также уменьшению частоты развития постинфекционных осложнений.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Полученные в результате исследования данные демонстрируют перспективы дальнейшей разработки проблемы сочетанных инфекций COVID-19 и ОРВИ различной этиологии. Необходимо продолжить изучение иммунопатогенетических особенностей развития сочетанных COVID-19/ОРВИ, их осложнений и исходов с разработкой алгоритма этиопатогенетической терапии, а также разработать модель прогнозирования риска и особенностей развития постковидного синдрома после перенесенных сочетанных форм COVID-19/ОРВИ с предложением основных направлений их реабилитации.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Драчева, Н.А. Клинические особенности течения риновирусной инфекции у детей / О. П. Попова, Р. В. Варганиян, С. В. Трушаква [и др.] // Детские инфекции. – 2021. – Т. 20, № 2(75). – С. 16–21. – DOI 10.22627/2072-8107-2021-20-2-16-21. Импакт-фактор – 1,312.

2. Драчева, Н.А. Клинико-эпидемиологические особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей в периоды подъема заболеваемости в городе Москве в 2020-2021 гг. / Л. Н. Мазанкова, Э. Р. Самитова, И. М. Османов [и др.] // Детские инфекции. – 2021. – Т. 20, № 3(76). – С. 5–10. – DOI 10.22627/2072-8107-2021-20-3-5-10. Импакт-фактор – 1,312.

3. Драчева, Н.А. Клинико-иммунологические особенности сочетанного течения коклюша и риновирусной инфекции у детей / О. П. Попова, М. С. Бляхер, И. М. Федорова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 5. – С. 82–87. – DOI 10.21508/1027-4065-2021-66-5-82-87. Импакт-фактор – 1,322.

4. Dracheva, N.A. SARS-CoV-2 infection in children in Moscow in 2020: clinical features and impact on circulation of other respiratory viruses: SARS-CoV-2 infection in children in Moscow in 2020 / A. S. Yakovlev, I. K. Belyaetdinova, V. P. Volok [et al.] // International Journal of Infectious Diseases. – 2022. – Vol. 116, No. S. – P. 331–338. – DOI 10.1016/j.ijid.2021.12.358. Импакт-фактор – 4,800 (Q1).

5. Драчева, Н.А. Вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19 в образовательном учреждении Москвы / Л. Н. Мазанкова, Э. Р. Самитова, И. М. Османов [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 98–102. – DOI 10.31631/2073-3046-2022-21-1-98-102. Импакт-фактор – 1,893.

6. Драчева, Н.А. COVID-19 и коморбидная патология у детей / Л. Н. Мазанкова, Э. Р. Самитова, И. М. Османов [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – Т. 17, № 1. – С. 16–23. – DOI 10.20953/1817-7646-2022-1-16-23. Импакт-фактор – 1,140.

7. Драчева, Н.А. Опыт применения биологической терапии (тоцилизумаб) у детей с тяжелыми формами COVID-19 / Л. Н. Мазанкова, И. М. Османов, Э. Р. Самитова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2022. – Т. 20, № 1. – С. 32–42. – DOI 10.20953/1729-9225-2022-1-32-41. Импакт-фактор – 1,409.

8. Драчева, Н.А. Особенности течения COVID-19 в сочетании с респираторным микоплазмозом у детей / Н. А. Драчева, Л. Н. Мазанкова, Э. Р. Самитова [и др.] // Детские инфекции. – 2022. – Т. 21, № 4(81). – С. 8–14. – DOI 10.22627/2072-8107-2022-21-4-8-14. Импакт-фактор – 1,312.

9. Драчева, Н.А. Сочетанные формы COVID-19 с острыми респираторными вирусными инфекциями у детей / Л. Н. Мазанкова, Э. Р. Самитова, И. М. Османов [и др.] // Детские инфекции. – 2022. – Т. 21, № 1(78). – С. 16–22. – DOI 10.22627/2072-8107-2022-21-1-16-22. Импакт-фактор – 1,312.
10. Драчева, Н.А. Клинические варианты риновирусной инфекции у детей / Н.А. Драчева, Л.Н. Мазанкова // Материалы XIII ежегодной конференция молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное». – 2022. – С. 81–83.
11. Драчева, Н.А. Респираторные ко-инфекции в период эпидемии COVID-19 / Н.А. Драчева, Л.Н. Мазанкова // Материалы IX Конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням. – 2023. – С.37.
12. Драчева, Н. А. Сочетанная инфекция COVID-19 с ОРИ различной этиологии у детей: распространенность и особенности течения / Н. А. Драчева, Л. Н. Мазанкова // Детские инфекции. – 2023. – Т. 22, № 2(83). – С. 43–48. Импакт-фактор – 1,312. (К 2).
13. Драчева, Н.А. Сочетание COVID-19 и гриппа: клинко-иммунологические особенности у детей / Л. Н. Мазанкова, О. В. Калюжин, Н. А. Драчева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2024. – Т. 69, № 2. – С. 92–100. – DOI 10.21508/1027-4065-2024-69-2-92-100. Импакт-фактор – 1,322. (К 2).

Список сокращений

АИ – аденовирусная инфекция
БИ – бокавирусная инфекция
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
ВП – внебольничная пневмония
ДН – дыхательная недостаточность
ИФА – иммуноферментный анализ
КТ – компьютерная томография
ЛДФ – линейная дискриминантная (классификационная) функция
МИ – метапневмовирусная инфекция
ОАК – общий анализ крови
ОРИ – острые респираторные инфекции
ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РВ – респираторный вирус
РИ – риновирусная инфекция
РМ – респираторный микоплазмоз
РСВ – респираторно-синцитиальный вирус
РСВИ – респираторно-синцитиальная вирусная инфекция
РХ – респираторный хламидофилез
сКИ – сезонная коронавирусная инфекция
СРБ – С-реактивный белок