

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Мазанкова Людмила Николаевна

Москва – 2024 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	17
1.1. COVID-19 у детей в зависимости от циркуляции различных геновариантов вируса SARS-CoV-2	19
1.2. Клинико-лабораторная характеристика COVID-19 у детей	22
1.3. Острые респираторные инфекции (ОРИ) в период эпидемии COVID-19	25
1.4. Частота встречаемости и клинико-лабораторная характеристика сочетанных инфекций COVID-19 с ОРИ различной этиологии.....	27
1.5. Особенности параклинических методов обследования пациентов с сочетанной инфекцией COVID-19/ОРИ	38
1.6. Особенности течения постковидного периода у детей, перенесших сочетанную инфекцию COVID-19	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.1. Общая характеристика.....	42
2.2. Методы исследования.....	47
2.3. Методы математической и статистической обработки результатов исследования.....	51
ГЛАВА 3. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА СОЧЕТАНИЙ COVID-19 С ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ВИРУСНЫМИ И АТИПИЧНЫМИ БАКТЕРИАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ У ДЕТЕЙ.....	52
ГЛАВА 4. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОЧЕТАННЫХ ИНФЕКЦИЙ COVID-19 С ОРВИ У ДЕТЕЙ.....	55
4.1. Сочетанная инфекция COVID-19/грипп у детей	55
4.2. Сочетанная инфекция COVID-19/РСВИ у детей.....	71
4.3. Сочетанная инфекция COVID-19/РИ у детей	88
ГЛАВА 5. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОЧЕТАННЫХ ИНФЕКЦИЙ COVID-19 С АТИПИЧНЫМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ У ДЕТЕЙ.....	101
5.1. Сочетанная инфекция COVID-19 с респираторным микоплазмозом у детей	101
5.2. Особенности течения COVID-19 в сочетании с респираторным хламидиозом у детей.....	118
5.3. Применение метода математического моделирования для ранней диагностики сочетанной инфекции COVID-19 с РМ и/или РХ.....	134
ГЛАВА 6. КАТАМНЕСТИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ	141
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	146
ВЫВОДЫ	155
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	156
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	157
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ	157
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	159

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы 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 [15-17]. В настоящее время COVID-19 приобретает черты сезонной инфекции. Среди всех заболевших COVID-19 в России удельный вес детей составляет 11%, течение заболевания в большинстве случаев представлено легкой и бессимптомной формами. Наиболее часто клинические проявления COVID-19 регистрируются в виде поражения верхних дыхательных путей, реже встречается пневмония, что характерно и для ОРИ [165], в связи с чем дифференциальная диагностика COVID-19 и острых респираторных инфекций различной этиологии с целью начала своевременной этиотропной терапии остается сложной задачей [2,9, 179].

Сочетанные формы ОРИ в период пандемии COVID-19 представляли трудности в клинической, лабораторной и рентгенологической диагностике, что обусловило их актуальность, которая сохраняется и в постпандемический период. Большинство опубликованных зарубежных исследований сосредоточены на описании сочетаний COVID-19 с другими ОРИ у взрослых, распространенность которых варьирует от 0,6 до 45,0% с превалированием в этиологической структуре бактериальных агентов (*Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, и *Mycoplasma pneumoniae*,) [138,175]. Единичные работы посвящены диагностике COVID-19 в сочетании с инфекциями, вызванными вирусами гриппа, респираторно-синцитиальным вирусом, сезонными коронавирусами, риновирусами, вирусами парагриппа, метапневмовирусами, однако в подобных исследованиях содержатся преимущественно статистические данные по эпидемиологии, а клинические особенности коинфекции практически не описаны, в том числе с учетом циркулирующего в разные периоды пандемии геноварианта SARS-CoV-2 [2,9, 38]. В систематическом обзоре Н. Krumbein et al.

(2023) распространенность коинфекций COVID-19 и ОРВИ 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 [109]. В период пандемии COVID-19 дифференциальная диагностика в большинстве случаев проводилась между COVID-19 и гриппом, учитывая схожесть их клинической картины, однако в некоторых случаях диагностировалась сочетанная инфекция, особенности которой подробно не исследованы [42,74].

Особенности эпидемиологического процесса заболеваний, вызванных атипичными возбудителями ОРВИ, *Mycoplasma pneumoniae* (респираторный микоплазмоз, РМ) и *Chlamydia pneumoniae* (респираторный хламидиоз, РХ), протекающих в разных клинических вариантах (внебольничные пневмонии в 10–20% случаев, обструктивные бронхиты преимущественно у подростков [20, 99]) обуславливают актуальность диагностики сочетанных с COVID-19 инфекций. По данным Роспотребнадзора, наибольшую долю в структуре этиологически расшифрованных ВП во время пандемии COVID-19 в 2021 г. составляли пневмонии, вызванные в 23,4% случаев *M. pneumoniae*, что прослеживалось и в 2022 г.

В единичных работах зарубежных авторов представлены данные о характере антителообразования у детей в возрастном аспекте, однако данная проблема не исследована у пациентов с сочетанием COVID-19 и ОРВИ, 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 [180].

В зарубежных и отечественных публикациях с 2020 г. достаточно подробно представлена характеристика COVID-19 у детей, имеются многочисленные работы по ОРВИ различной этиологии и внебольничным пневмониям в педиатрической популяции в период пандемии COVID-19 [8, 125, 129], но практически отсутствуют исследования, посвященные особенностям сочетанного течения коронавирусной

инфекции с ОРВИ различной этиологии в детском возрасте. Вопрос о возможном влиянии респираторных патогенов на характер и тяжесть коинфекций COVID-19 и ОРВИ у детей остается дискуссионным.

Таким образом, в настоящее время имеются немногочисленные данные по распространенности коронавирусной инфекции COVID-19 в сочетании с ОРВИ, которые получены 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 [4, 11, 89, 122]. Исследования, посвященные особенностям COVID-19 в сочетании с ОРВИ с определением клинических вариантов и тяжести заболевания в зависимости от этиологии у детей, малочисленны и противоречивы [13,14,42, 98].

Не разработаны клинические, лабораторные и рентгенологические критерии дифференциальной диагностики сочетанных с COVID-19 других ОРВИ 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 ОРВИ 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 ОРВИ 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 сочетаний COVID-19 с ОРВИ различной этиологии.
5. Разработать алгоритм ранней дифференциальной диагностики сочетанных с COVID-19 ОРВИ различной этиологии.

Научная новизна

Впервые определена частота встречаемости сочетаний COVID-19 с другими ОРВИ 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 ОРВИ 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 ОРВИ 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 ОРВИ различной этиологии у детей.

Теоретическая и практическая значимость

На основании результатов исследования определена этиологическая структура COVID-19 в сочетании с другими ОРВИ 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 РМ и РХ.

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

Методология и методы исследования

Исследование проводилось в инфекционных отделениях ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» (главный врач – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, Главный внештатный специалист педиатр, Главный внештатный детский специалист нефролог Департамента здравоохранения г. Москвы Османов Исмаил Магомедович).

Всего за период с октября 2021 г. по май 2022 г. в инфекционные отделения ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» были госпитализированы 3983 ребенка с коронавирусной инфекцией в период циркуляции геновариантов вируса SARS-CoV-2 Delta и Omicron. Всем детям проводилось обследование на респираторные вирусы с использованием ПЦР, среди которых 1 и более респираторный вирус зарегистрирован у 6,8% (269) пациентов. 391 ребенок был обследован на респираторный микоплазмоз и хламидиоз методом ИФА, из числа которых у 33,8% (132) пациентов были обнаружены *M. pneumoniae* и/или *C. pneumoniae*.

В исследование был включен 401 ребенок в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев 29 дней, из них 162 ребенка соответствовали критериям включения, в том

числе: 30 детей с сочетанием COVID-19/грипп, 33 ребенка с COVID-19/РСВИ, 30 пациентов с COVID-19/РИ, 37 детей с COVID-19/PM, 32 ребенка с COVID-19/PX. Контрольную группу составили 180 пациентов, среди которых по 30 детей переносили моноинфекции респираторного микоплазмоза, респираторного хламидиоза, гриппа, РСВИ, РИ и COVID-19.

У всех детей проводился сбор анамнеза, клинический осмотр, лабораторные исследования крови, рентгенологические исследования органов грудной клетки, в т.ч. КТ.

Исследование проводилось с использованием специально составленных таблиц, где оценивалось состояние здоровья детей, данные лабораторных и параклинических методов обследования.

Клиническую картину изучали с учетом возраста детей на всем протяжении стационарного лечения и катамнестического наблюдения.

Топику поражения респираторного тракта определяли, ссылаясь на Клинические рекомендации «Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей» 2018 г.

1. Острый ринит – воспаление слизистой оболочки носовой полости. Характерные симптомы: чихание, отделение слизи из носа (ринорея), нарушение носового дыхания.

2. Фарингит – воспаление слизистой оболочки глотки. Для него характерны внезапно возникающие ощущения першения и сухости в горле, а также болезненность при глотании. Отмечаются гиперемия и отёчность задней стенки глотки, её зернистость, вызванная гиперплазией лимфоидных фолликулов. Возможен навязчивый кашель, не требующий назначения муколитиков и других противокашлевых препаратов.

3. Тонзиллит – местные изменения в небных миндалинах, характеризующиеся гиперемией и отечностью миндалин, небных дужек, паутинообразными наложениями или рыхлым содержимым в лакунах. Часто отмечается при аденовирусной инфекции, но требует исключения бактериальной (стрептококковой) инфекции.

4. Ларингит – воспаление гортани с вовлечением голосовых связок и подсвязочного пространства. Первые симптомы – грубый («лающий») кашель, осиплость голоса.

5. Трахеит – воспалительный процесс в слизистой оболочке трахеи. Симптомы: саднение за грудиной, сухой болезненный кашель. Для детей характерно сочетание анатомических локализаций поражений при ОРВИ.

6. Ринофарингит. Для ринофарингита характерны жалобы на заложенность носа, выделения из носовых ходов, неприятные ощущения в носоглотке: жжение, покалывание, сухость, нередко скопление слизистого отделяемого, которое, стекая по задней стенке глотки, может вызывать кашель (постназальный синдром). У грудных детей на фоне выраженного затруднения носового дыхания могут отмечаться беспокойство, трудности при кормлении и засыпании. При распространении воспаления на слизистую оболочку слуховых труб (евстахеит) могут появиться шум и боль в ушах. У детей средняя длительность ринита и назофарингита составляет до 6–8 дней, при более длительном течении, сопровождающемся головной болью, необходимо исключать развитие синусита.

7. Ларинготрахеит характеризуется осиплостью голоса с сохранением звонких нот при крике ребенка, грубым («лающим») сухим кашлем. Кашель может быть навязчивым, частым, сопровождаться болью в области трахеи. По мере течения процесса кашель перестает быть сухим и становится продуктивным. При отсутствии синдрома крупа (обструктивного ларинготрахеита) явлений стеноза гортани не отмечается, дыхательной недостаточности нет.

8. Бронхит – поражение бронхов любого калибра. Основным симптомом – кашель (в начале заболевания сухой, через несколько дней – влажный с увеличивающимся количеством мокроты). Мокрота чаще имеет слизистый характер, но на 2-й неделе может приобретать зеленоватый оттенок за счет примеси фибрина. Кашель сохраняется в течение 2 недель и дольше (до 1 месяца) при заболеваниях аденовирусной, респираторно-синцитиальной, а также при атипичных бактериальных (микоплазменной и хламидийной) инфекциях.

Аускультативно отмечается жесткое дыхание, появление рассеянных сухих хрипов, после кашля меняющих свою локализацию, перкуторно – ясный звук.

9. Бронхиолит – воспалительное поражение бронхов мелкого калибра (бронхиол). Характерны явления бронхиальной обструкции (цианоз носогубного треугольника экспираторная одышка, спастический кашель, тахипноэ, диффузные рассеянные крепитирующие хрипы) с явлениями дыхательной недостаточности.

10. Острый бронхит. Может быть как проявлением ОРВИ, так и ее осложнением. Острый бронхит проявляется длительным продуктивным кашлем.

11. Пневмония. Одно из самых частых осложнений ОРВИ. Развитие пневмонии следует подозревать при сохранении высокой температуры тела более 7–10 дней, сохранением кашля. Характерными признаками пневмонии является локальная симптоматика: ослабление дыхания, наличие влажных хрипов, крепитации (не меняют локализацию после кашля), локальное притупление легочного звука при перкуссии. Диагноз подтверждается при рентгенологическом исследовании легких. Возможна вирусная этиология пневмонии.

Лабораторное обследование всех детей проводилось в соответствии с медико-экономическими стандартами. Оценивали показатели клинического анализа крови в зависимости от возраста ребенка, данные маркеров гуморальной активности и результаты обследования иммунологического статуса к исследуемым инфекциям (COVID-19, РМ и РХ).

Результаты объема поражения легких по данным КТ оценивали согласно ВМР «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 17 (14.12.2022).

Примерный объем выявленных изменений легких (визуально):

- КТ-1 Минимальный <25% объема
- КТ-2 Средний 25–50% объема
- КТ-3 Значительный 50–75% объема
- КТ-4 Субтотальный 75% объема

Весь полученный материал регистрировался в индивидуальных картах с внесением данных результатов с их кодированием для дальнейшей статистической обработки.

Положения, выносимые на защиту

1. Частота встречаемости сочетанных с COVID-19 ОРВИ 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%.

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 РИ 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 моновариантом 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 более чем в 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 полученных результатов исследования 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, 6–8 октября 2021 г., 26–28 апреля 2023 г., 04–06 октября 2023 г.), I Всероссийском научно-практическом форуме с международным участием «Педиатрия сегодня» (Москва, 14–15 сентября 2021 г.), XI Междисциплинарном конгрессе с международным участием «Детский церебральный паралич и другие нарушения у детей» (Москва, 25–27 ноября 2021 г.), XIV, XV Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (Москва, 28–30 марта 2022 г., 27–29 марта 2023 г.), III Съезде детских врачей Московской области с международным участием «Инновации в педиатрии: междисциплинарное сотрудничество» (Москва, 06–08 сентября 2022 г.), Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы организации оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи» (Москва, 10–11 ноября 2022 г.), XXI и XXII Ежегодном Конгрессе детских инфекционистов России с международным участием (Москва, 15–16 декабря 2022 г., 4–5 декабря 2023 г.), XIII Конференции молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (Москва, 1 июня 2022 г.), Научно-практической конференции с международным участием «Применение высоких инновационных технологий в профилактической медицине» (Андижан, Узбекистан, 10–11 июня 2022 г.), IX Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 23–25 мая 2023 г.), XIV Всероссийском ежегодном конгрессе

«Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 10–11 октября 2023 г.), IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы» (Москва, 12-13 октября 2023 г.), XXIII Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных» (Пенза, 29–30 сентября 2023 г.), III Ежегодной конференции по инфекционным болезням «Покровские чтения» (Москва, 30-31 октября 2023 г.), XIII Общероссийской конференции «Flores Vitae. Поликлиническая педиатрия» (Москва, 10-11 ноября 2023 г.), Втором Всероссийском конгрессе по непрерывному профессиональному медицинскому образованию работников здравоохранения «ЗОНТ: здоровье, образование, наука, технологии» (Москва, 12-15 декабря 2023 г.), IV Всероссийском научно-практическом форуме с международным участием «Педиатрия сегодня и завтра» (Москва, 25-27 апреля 2024 г.), онлайн-конференции «Междисциплинарный консилиум в педиатрии» (Москва, 15 марта 2024 г.), Ежегодной Научно-практической конференции с международным участием «Здоровье ребенка как предмет комплексного мультидисциплинарного исследования» (Луганск, 11 апреля 2024 г.), Международном научно-образовательном форуме «5-II Детская медицина» (Гомель, 28 мая 2024 г.).

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 ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 9 от 21.06.2023 г.

Внедрение результатов исследования в практическое здравоохранения

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 научной специальности

Диссертационное исследование «Клинико-лабораторные особенности коронавирусной инфекции COVID-19 в сочетании с острыми респираторными инфекциями у детей» соответствует паспорту научной специальности 3.1.22. – Инфекционные болезни. Результаты работы соответствуют области исследования специальности: п.1 «Изучение свойств возбудителей и их взаимодействие с организмом человека, иммунологические, патоморфологические, биохимические, патофизиологические изменения в организме в процессе болезни, лечения и развития постинфекционного иммунитета»; п.2 «Клинические проявления инфекционного процесса, повреждения и нарушения функции различных органов и систем, особенности течения заболевания во всех возрастных группах, в различных условиях окружающей среды и в сочетании с другими болезнями. Прогнозирование течения инфекционного заболевания и его исходов»; п.3 «Диагностика инфекционных болезней с использованием клинических, микробиологических, генетических, иммунологических, биохимических, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика с другими болезнями инфекционной и неинфекционной природы».

Личный вклад автора

Автор 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 катамнестическое 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 конференции и конгрессах.

Структура и объем 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 литературы включает 187 источников, из них 24 отечественных и 163 зарубежных.

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В конце 2019 г. в городе Ухань, КНР, была зарегистрирована вспышка новой коронавирусной инфекции, вызванной коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2). 11 февраля 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) присвоила заболеванию официальное название COVID-19 («Coronavirus Disease 2019»). 11 марта 2020 г ВОЗ официально объявило о начале пандемии COVID-19. [17].

По состоянию на 29 января 2023 г. ВОЗ подтвердила в общей сложности 752 517 552 случая COVID-19 и 6 804 491 летальный исход (0,9%) в 217 странах [7]. В России первые случаи заболевания были зарегистрированы 31.01.2020 (в Тюменской области и Забайкальском крае). 02 февраля 2020 г. коронавирусная инфекция COVID-19 была внесена в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих. 01 марта 2020 г. главный санитарный врач РФ Попова А.Ю. объявила о начале эпидемии коронавирусной инфекции COVID-19 в России. В Москве в связи с угрозой распространения коронавируса 5 марта 2020 г. в соответствии с указом мэра столицы был введен режим повышенной готовности [14]. Первые случаи заболевания COVID-19 в Москве выявлены 01 марта 2020 г. За период пандемии по состоянию на 29.01.2023 в России выявлено 21 931 480 случаев заболевания COVID-19 и 394 944 летальных исхода (1,8%) [22]. Москва занимает лидирующую позицию по заболеваемости COVID-19 среди остальных регионов (по состоянию на 29.01.2023 зарегистрировано 3 341 893 случая COVID-19 и 47 853 летальных исхода) [15]. Первые случаи заболевания COVID-19 у детей также зарегистрированы в г. Москве 09 марта 2020 г.

В структуре заболеваемости COVID-19 по данным отечественных и зарубежных авторов преобладают взрослые (30–64 года) и лица старше 65 лет, у которых заболевание чаще протекает в тяжелой форме [18, 45, 185]. Имеющиеся на сегодня данные свидетельствуют о том, что дети составляют до 10% в структуре инфицированных SARS-CoV-2 и до 2% в структуре пациентов с диагностированными клиническими случаями COVID-19 [15-17].

По данным зарубежных авторов, заражение вирусом SARS-CoV-2 наиболее часто происходит при тесном внутрисемейном контакте, составляя до 57%, а также в организованных коллективах [28, 57, 109, 117, 121, 144, 155, 165]. Передача инфекции внутриутробно и интранатально, а также передача инфекции через грудное молоко или во время грудного вскармливания на данный момент обсуждается [119, 125]. По результатам исследований установлено, что инфицированные дети выделяют вирус SARS-CoV-2 с вирусной нагрузкой в носоглотке, сравнимой или превышающей таковую у взрослых, независимо от клинических проявлений [15, 137, 142]. Согласно зарубежным данным, дети с COVID-19 составляют 1–11% в общей структуре пациентов с подтвержденными случаями заболевания, что соответствует отечественным наблюдениям [83, 116]. В США доля детей с коронавирусной инфекцией составляет около 18% от общего числа случаев COVID-19 [106]. Несмотря на то, что дети, как правило, имеют более низкий риск заражения и проходят тестирование реже, чем взрослые, в проспективных исследованиях частота обнаружения SARS-CoV-2 у детей аналогична таковой у взрослых [122].

Заболеть COVID-19 могут дети любого возраста [122]. Среди детей в возрасте до 18 лет в Российской Федерации по состоянию на 19 мая 2022 г. было зарегистрировано более 560 тыс. случаев заболевания, что составило около 11% от общего числа заболевших на тот момент, что согласуется с зарубежными данными [17].

По данным CDC, возрастная структура детей с COVID-19 была следующей: от 0 до 4 лет – 19,8%, от 5 до 11 лет – 38,1%, от 12 до 15 лет – 26,6%, от 16 до 17 лет – 15,5%, что несколько отличается от статистики по г. Москве [173]. Так, за период наблюдения с 01 сентября 2021 г. по 31 мая 2022 г. в г. Москве дети составляли 4,3–10,3% от всех новых случаев заболевания COVID-19, при этом более 80% детей были в возрасте старше 10 лет. Во время всплеска геноварианта SARS-CoV-2 Omicron еженедельные показатели заболеваемости и госпитализации были особенно высокими у детей в возрасте от 0 до 4 лет.

Смертность от COVID-19 у детей и подростков довольно низкая [8].

Согласно объединенному мета-анализу из семи стран (Франции, Германии, Италии, Испании, Южной Кореи, Великобритании и США), уровень смертности от COVID-19 среди детей составил 0,17 на 100 000 населения по состоянию на февраль 2021 г. [81]. В США по состоянию на 1 декабря 2022 г. в CDC было зарегистрировано более 244 986 летальных исходов, связанных с COVID-19, среди детей до 14 лет показатель смертности составил 8,0 на 100 000 населения [28]. Особую группу риска развития тяжелого течения COVID-19 составляют дети с множественными пороками развития и коморбидной патологией (сахарный диабет, ревматологические заболевания, онкогематологическая патология и т.д.) [19, 51, 126].

1.1. COVID-19 у детей в зависимости от циркуляции различных геновариантов вируса SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, ранее 2019-nCoV) – оболочечный одноцепочный РНК-вирус, относящийся к подроду *Sarbecovirus* рода *Betacoronavirus* [66]. SARS-CoV-2 проникает в клетку через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ2) [66]. SARS-CoV-2 связывается с АПФ2 через рецептор-связывающий домен его S-белка, после его активации клеточной сериновой протеазой TMPRSS2 [146,168]. Как и другие вирусы, SARS-CoV-2 эволюционирует с течением времени. Количество вариантов SARS-CoV-2 в настоящее время превышает 1000 различных генетических линий. Большинство мутаций в геноме SARS-CoV-2 не влияют на его вирулентность. Некоторые варианты, так называемые VOC (variant of concern – вариант, вызывающий беспокойство), привлекли широкое внимание из-за их быстрого появления в популяциях, быстрой передачи, а также развивающихся осложнений [126].

Alpha (линия B.1.1.7). Этот вариант был впервые выявлен в Великобритании в конце 2020 г. и впоследствии стал глобально доминирующим вариантом до появления Delta. Штаммы Alpha обнаруживали примерно на 50–75% чаще, чем

ранее циркулировавшие штаммы. Некоторые исследователи предположили, что Alpha был связан с более тяжелым течением заболевания [29,44, 59, 118, 131, 153].

Beta (линия В.1.351). Этот вариант, также известный как 20Н / 501Y.V2, был идентифицирован и преобладал в Южной Африке в конце 2020 г. Хотя впоследствии он был выявлен и в других странах, включая США, Beta не стал доминирующим в мире. Основной проблемой, связанной с Beta, было уклонение вируса от иммунитета: плазма реконвалесцента и пациентов после вакцинации не нейтрализовала вирусные конструкции с бета-спайковым белком, а также с шиповым белком дикого штамма [59, 94, 136, 153, 159, 161].

Gamma (линия Р.1). Этот вариант, также известный как 20J / 501Y.V3, был впервые идентифицирован в Японии в декабре 2020 г. и был распространен в Бразилии. Этот геновариант, также обнаруживаемый и в других странах, не стал доминирующим. Несколько мутаций в данном геноварианте вызывали беспокойство по поводу высокой трансмиссивности и влияния на иммунитет [59, 143, 153].

Delta (линия В.1.617.2). Эта линия впервые выявлена в Индии в декабре 2020 г. и была наиболее распространенным вариантом во всем мире до появления геноварианта Omicron. По сравнению с Alpha, Delta обладал более высокой трансмиссивностью и риском развития тяжелого течения заболевания, что приводило к росту числа госпитализаций [29, 48, 54, 61, 63, 71, 90, 144, 163, 174].

Omicron (В.1.1.529) и его сублинии впервые были зарегистрированы в Ботсване, а вскоре после этого в Южной Африке в ноябре 2021 г. Появление этого геноварианта было связано с резким увеличением числа зарегистрированных случаев заболевания. Впоследствии появились сублинии Omicron со все бóльшими возможностями репликации, заменившие предыдущую преобладающую сублинию. Первоначальный вариант Omicron был сублинейным ВА.1. Сублинейный ВА.2 распространился по всему миру, хотя в некоторых странах он был вытеснен ВА.2.12.1, ВА.4 и ВА.5. Каждая сублиния отличается от других несколькими мутациями в спайковом белке (за исключением ВА.4 и ВА.5, которые имеют идентичные спайковые белки). Несколько сублиний Omicron имеют

бóльшие возможности репликации по сравнению с Delta и в большей степени избегают индуцированного инфекцией и вакциной гуморального иммунитета, чем предыдущие варианты. Они также, по-видимому, связаны с более легким течением заболевания, чем другие варианты. Интенсивная репликация может быть связана, в частности, с уклонением от гуморального иммунитета сублиний Omicron, в связи с чем наблюдается высокий риск повторного заражения у лиц, ранее инфицированных другим штаммом [91, 140, 164].

Тяжесть заболевания COVID-19 может быть связана с геновариантом SARS-CoV-2. В наблюдательных исследованиях у детей и подростков частота госпитализации в отделение интенсивной терапии и необходимости искусственной вентиляции легких при обнаружении Omicron была ниже, чем при Delta [37].

COVID-19 имеет ряд отличительных особенностей течения в зависимости от геноварианта вируса SARS-CoV-2. В ряде отечественных и зарубежных исследований отмечен переход тропизма от обонятельного к респираторному эпителию по мере эволюции вируса, в связи с чем при Omicron наиболее часто регистрируют катаральные симптомы поражения респираторного тракта (ринит, чихание, боль в горле, ларингит, трахеит) по сравнению с Delta, при котором в популяции доминировали симптомы дисгевзии и аносмии. Отмечено снижение вирулентности и репликации (преимущественно в легочной ткани) геноварианта вируса SARS-CoV-2 Omicron в сравнении с Delta, что обуславливает доминирование легких и среднетяжелых форм заболевания и снижение частоты развития пневмонии в период циркуляции Omicron и практическое отсутствие тяжелых форм заболевания с клинической картиной вирусной пневмонии (КТ-признаки поражения легких по типу «матового стекла» с явлениями консолидации КТ 3-4), снижение показателя летальности, редкое развитие мультисистемного воспалительного синдрома у детей (MIS-C), что было характерно для COVID-19, вызванной геновариантом Delta. Однако при Omicron обнаружено более высокое сродство к рецепторам АПФ2 по сравнению с вариантом Delta, что указывает на более высокий потенциал передачи и рост заболеваемости среди детей с доминированием пациентов раннего возраста [4, 37].

По данным Роспотребнадзора, с середины апреля по июнь 2020 г. отмечался I подъем заболеваемости COVID-19. С октября по декабрь 2020 г. зарегистрирован новый подъем заболеваемости COVID-19, который совпал со 2 волной COVID-19. С мая по июнь 2021 г. наблюдается подъем заболеваемости COVID-19, который был определен как 3-я волна COVID-19, что, возможно, было связано с появлением нового геноварианта SARS-CoV-2 Delta (VOC21APR-02, B.1.617.2) на территории Российской Федерации, который стал доминирующим в структуре циркулирующих штаммов, обогнав геновариант Alpha вируса SARS-CoV-2 (VOC-202012/01, B. 1.1.7 или 20B/501Y. V1) [65, 125, 137, 142, 145, 165]. 4-я волна COVID-19 в РФ регистрировалась с сентября по декабрь 2021 г. и была обусловлена распространением геноварианта SARS-CoV-2 Delta. Появление нового штамма SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) [106, 116] спровоцировало подъем заболеваемости COVID-19, именуемый 5 волной COVID-19, который продолжался с января по апрель 2022 г. и сопровождался появлением множества сублиний циркулирующего геноварианта (BA.2, BA.3, BA.4 и BA.5.) [11, 21].

По данным государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году», введение МЗ РФ комплекса ограничительных мероприятий в связи с началом пандемии COVID-19 в 2020 г. способствовало снижению заболеваемости по 77 формам инфекционных болезней по сравнению с 2019 г., однако доля острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей в общей структуре оставалась весомой [18].

Подобная тенденция сохранилась и в 2021–2022 гг., однако с момента появления Omicron отмечался рост заболеваемости ОРВИ в структуре детской инфекционной заболеваемости на 15,4%, отчасти связанный с совместной регистрацией респираторных заболеваний и COVID-19 с клинической формой ОРВИ [19].

1.2. Клинико-лабораторная характеристика COVID-19 у детей

Инкубационный период COVID-19 колеблется от 1 до 14 дней, в среднем составляет 3–7 дней [41, 80, 177]. Наиболее частым симптомом при развитии клинических проявлений COVID-19 является лихорадка (41,5–60%), также наблюдается кашель (38–65%), слабость, миалгия, боль в горле, гиперемия зева, заложенность носа. У детей чаще в сравнении со взрослыми наблюдаются желудочно-кишечные симптомы: дискомфорт, боли в животе, тошнота, рвота, диарея [40, 41, 62, 80, 112, 157, 177, 185]. Лихорадка, как правило, кратковременна, в большинстве случаев держится не более 3 дней, что особенно часто наблюдается при инфицировании геновариантом Omicron [89, 116]. Появляются сообщения о развитии у части детей различных кожных высыпаний кореподобного, уртикарного, везикулезного и иного характера, патогенез которых может быть связан с повреждением эндотелия сосудов циркулирующими иммунными комплексами [41].

В многочисленных публикациях у детей отмечается преобладание бессимптомного и более легкого течения COVID-19, чем у взрослых [50]. Из проведенного систематического анализа полнотекстовых материалов электронной базы PubMed в период с 1 января по 1 мая 2020 г. (62 исследования и 3 обзора литературы с общим количеством случаев 7480) было выявлено, что у 15% детей отмечалось бессимптомное течение заболевания, у 42,5% – легкое, у 39,6% – средней степени тяжести, у 2% – тяжелой степени тяжести и только 0,7% детей поступали в отделение реанимации и интенсивной терапии [110, 171]. Описанная картина связана с менее выраженным иммунным ответом на инфицирование, поскольку синдром высвобождения цитокинов играет главенствующую роль в патогенезе тяжелого течения COVID-19 [88, 181]. Клинические проявления COVID-19 у детей и взрослых имеют определенное сходство, но различную частоту встречаемости [154]. По данным литературы, у детей с COVID-19 чаще наблюдаются типичные симптомы ОРВИ (лихорадка, непродуктивный кашель). Однако в сравнении со взрослой когортой пациентов у детей с верифицированным диагнозом COVID-19 чаще встречались вне-респираторные симптомы: диарея, рвота, абдоминальные боли [88]. Другие симптомы, такие как усталость, ринорея,

аносмия, миалгия, конъюнктивит, у детей зарегистрированы редко. При поражении легких и развитии вирусной пневмонии с ДН могут отмечаться усиление кашля, одышка, цианоз, гипоксемия, снижение сатурации, однако в большинстве случаев диагноз подтверждается при проведении рентгенологического обследования легких при отсутствии аускультативных изменений [62, 112, 157, 177]. На рентгенографии легких может быть выявлено уплотнение перибронхиального пространства с усилением легочного рисунка, а также одно- или двусторонняя неоднородная инфильтрация. Принимая во внимание, что диагностическая ценность и специфичность стандартной рентгенографии ниже, чем компьютерная томография, и не позволяет исключить наличие легочных поражений, главным образом в легких случаях заболевания, предпочтительнее применение КТ [157, 182]. В большинстве случаев изменения по данным КТ представляют собой в двусторонние множественные, расположенные по периферии очаги по типу «матового стекла», очаги консолидации, узелки. В тяжелых случаях заболевания отмечено диффузное распространение очагов консолидации с формированием «белого легкого» и «воздушной бронхограммы». Принимая во внимание, что пневмонии у детей при COVID-19 встречаются реже, чем у взрослых пациентов, преобладают более легкие формы поражения легких по данным рентгенологического обследования (КТ-1-2). Тяжелые пневмонии с ДН и ОРДС и потребность в интенсивной терапии и искусственной вентиляции легких возникает чаще у подростков и детей с декомпенсированной сопутствующей патологией [12]. Появляются данные, что дыхательные пути – не единственная система, восприимчивая к вирусу SARS-CoV-2, а повреждение тканей при COVID-19 в основном опосредовано врожденным иммунитетом хозяина. Тяжелые случаи заболевания характеризуются развитием цитокинового шторма, сходного с синдромом активации макрофагов, наблюдаемым при индуцированном вирусом гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе [166].

У большинства детей с COVID-19 регистрируется благоприятный прогноз, выздоровление наступает в течение 7-14 дней [42, 113]. Неблагоприятные исходы заболевания встречаются преимущественно у детей с декомпенсацией, а также с

дебютом различной коморбидной патологии (преимущественно СД, ожирение, множественные врожденные пороки развития и др.) [12, 51, 126].

1.3. Острые респираторные инфекции (ОРИ) в период эпидемии COVID-19

ОРИ остаются серьезной глобальной проблемой здравоохранения, а также ведущей причиной заболеваемости и смертности детей, особенно раннего возраста, и наносят огромный экономический и социальный ущерб [86, 102, 135, 147, 150].

По данным зарубежных авторов, в мире регистрируют до 10 млрд случаев заболеваний ОРИ ежегодно. В России каждый год ОРИ заболевает от 27,3 до 41,2 млн. человек. Данная распространенность связана с разнообразием этиологически значимых вирусных агентов таких, как вирусы гриппа и парагриппа, РСВ, риновирус, метапневмовирус, сезонные коронавирусы, аденовирус и бокавирус составляют примерно 70% в структуре респираторных инфекций [184]. Однако этиологическое значение респираторных вирусов среди детей, как не госпитализированных, так и госпитализированных, остается неясным в силу малодоступности этиологической расшифровки ОРВИ, особенно для амбулаторно-поликлинической службы.

Особое внимание в последнее время уделяется сочетанным формам ОРИ, однако данная проблема в настоящее время малоизучена. В большинстве современных обзоров обнаружение двух и более респираторных вирусов у детей одновременно колеблется от 10 до 30% [35, 73, 147, 148]. На современном этапе также недостаточно изучена связь между обнаружением нескольких респираторных вирусов и тяжестью заболевания у детей. L.F. Costa et al. (2014) в своем исследовании коинфекции риновирусной этиологии с другими респираторными вирусами у детей до 5 лет указывает на увеличение продолжительности пребывания больных в стационаре, рост количества случаев, требующих госпитализации, в том числе и в отделение детской реанимации, и необходимости проведения искусственной вентиляции легких, а также повышение уровня летальности при обнаружении двух и более вирусных агентов [56]. С другой

стороны, имеются сообщения, где не прослеживается связь между вирусной коинфекцией и подобными исходами, в том числе в регионах с высокой распространенностью ОРВИ [69].

Наиболее восприимчивыми остаются дети, особенно раннего возраста, у которых ОРВИ составляют до 53,6% от всех регистрируемых инфекционных заболеваний и являются ведущей причиной госпитализаций. По данным Федерального центра Роспотребнадзора России, ежегодная заболеваемость ОРВИ среди детей составляет примерно от 598,6 до 93963,12 случаев на 100 000 детского населения [18]. Как и в предыдущие годы, в 2020 г. наибольшую экономическую значимость представляли ОРВИ верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации, однако неоспоримо огромное воздействие COVID-19 на все сферы деятельности и инфекционную заболеваемость, и данное влияние продолжает наблюдаться и в настоящее время [108]. Также в 2020 г. отмечен значительный рост заболеваемости ОРВИ в сравнении с 2019 г. (на 11,5%), что связано с совместным учетом ОРВИ и случаев COVID-19 с клинической формой ОРВИ в форме государственного статистического наблюдения. С 2021 г. учет случаев COVID-19 проводится отдельно. К тому же в начале первого эпидемического подъема заболеваемости, когда отсутствовали в должном объеме методы лабораторной диагностики, значительная часть лабораторно не подтвержденных случаев COVID-19 регистрировалась как ОРВИ и внебольничные пневмонии. Также в РФ, согласно действующим на тот период времени нормативным правовым документам [ВМР «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 13 (14.10.2021)], рутинно не проводилась этиологическая расшифровка ОРВИ у пациентов с установленным диагнозом коронавирусной инфекции COVID-19, в связи с чем истинная частота распространения ОРВИ в популяции во время пандемии не была известна, что на сегодняшний день особенно актуально в связи с ростом числа госпитализаций и увеличением количества случаев тяжелого течения заболевания [16]. Особое внимание в последнее время уделяется атипичным возбудителям *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*, которые вызывают внебольничные пневмонии (10–20% по данным

ВОЗ) и обструктивные бронхиты преимущественно у детей младшего школьного возраста и подростков, особенно при иммунодефицитных состояниях [72]. По данным Роспотребнадзора, наибольшую долю в структуре вспышек внебольничных пневмоний в 2020 г. составляли пневмонии, вызванные *M. pneumoniae* [18].

Понимание возможного влияния ограничительных мероприятий во время пандемии COVID-19 на заболеваемость другими респираторными вирусными инфекциями открывает более широкое представление о воздействии пандемии COVID-19 на общественное здравоохранение [179].

По данным Федерального центра Роспотребнадзора России, в период пандемии COVID-19 2020–2022 гг. с волнообразным характером подъемов заболеваемости COVID-19 прослеживается рост количества случаев ОРИ различной этиологии, в т.ч. у детей. Принимая во внимание частое одновременное обнаружение у детей раннего возраста нескольких разных респираторных вирусов в слизистой оболочке дыхательных путей, активирующих местный иммунитет, возможно предположить явление конкуренции вирусов в результате их взаимодействия друг с другом при наличии возрастных особенностей иммунного ответа. Одновременная циркуляция вируса SARS-CoV-2 и других респираторных вирусов в популяции предполагает их роль в развитии сочетанных инфекций, определяет значимость исследований по изучению их особенностей, дифференциальной диагностики и исходов.

1.4. Частота встречаемости и клинико-лабораторная характеристика сочетанных инфекций COVID-19 с ОРИ различной этиологии

Большинство опубликованных зарубежных исследований были сосредоточены на взрослых пациентах с коронавирусной инфекцией COVID-19 в сочетании с другими инфекционными агентами, подобные данные в педиатрической популяции ограничены. Большинство публикаций (Китай, Индия, Финляндия, США и др.) по коинфекции COVID-19 с другими инфекционными

возбудителями посвящены наблюдению пациентов с тяжелой формой коронавирусной инфекции, которым требовалась госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). У данной когорты больных наиболее часто обнаруживались внутрибольничные инфекционные патогены. В отдельных работах представлены данные по дифференциальной диагностике между COVID-19 и гриппом и их сочетанием [42, 170]. Частота встречаемости сочетанных инфекций, по данным литературы, варьирует от 0,6 до 45%, в структуре которых наибольший удельный вес занимали бактериальные агенты (*M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *S. pneumoniae* и *C. pneumoniae*) [138, 175]. Единичные исследования терапевтического профиля были посвящены сочетаниям COVID-19 с вирусными респираторными возбудителями (риновирусом, энтеровирусом, сезонным коронавирусом, РСВ, вирусом парагриппа, метапневмовирусом и вирусами гриппа А и В) [146].

По данным отечественных исследователей, у детей наиболее распространены клинические проявления COVID-19 в виде поражения верхних дыхательных путей (ВДП) с явлениями ринофарингита, ларинготрахеита, бронхита, что характерно и для ОРВИ различной этиологии, а дифференциальный диагноз без лабораторного подтверждения вызывает значительные трудности [1]. Актуальность клинической дифференциальной диагностики определяется тем, что в детском возрасте инфекционные заболевания нередко протекают в виде микст-инфекций, обуславливающих их тяжесть, длительность и неблагоприятные исходы [76]. Согласно данным литературы, сочетание коронавирусной инфекции COVID-19 с различной инфекционной патологией, в том числе с ОРВИ, у детей встречается в 28–69% случаев [26, 72, 93]. В единичных работах зарубежных авторов частота распространения сочетанных форм COVID-19 с другими инфекциями у больных с подтвержденным заболеванием, преимущественно у взрослых, может достигать 94,2% [82]. Ряд авторов указывают на часто обнаруживаемые респираторные и герпесвирусы, *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, другие – на сочетания COVID-19 и кори, ВИЧ-инфекции, туберкулеза [6, 101, 105, 113, 124].

Межвирусные взаимодействия влияют на эпидемиологию респираторных инфекций. Однако воздействие вирусов, вызывающих инфекции ВДП, на репликацию SARS-CoV-2 и его передачу в настоящее время малоизучено. Дискуссионным остается вопрос о влиянии респираторных инфекций на характер, тяжесть и исходы сочетанной инфекции COVID-19 у детей в возрастном аспекте, включая группы риска. В последнее время среди госпитализированных пациентов наблюдается преобладание тяжелых форм COVID-19 у детей школьного возраста и подростков, что может быть связано с развитием сочетанных инфекций COVID-19 и требует дальнейшего изучения и доказательства [130].

COVID-19 в сочетании с микоплазменной и хламидийной инфекциями у детей

В структуре заболеваемости респираторный микоплазмоз (PM) занимает 10–16% всех случаев ОРВИ. В период эпидемических вспышек частота встречаемости заболевания может достигать 30–40% [5]. Согласно данным литературы, *M. pneumoniae* вызывает до 40% ВП у детей и около 18% инфекций у пациентов, нуждающихся в госпитализации [169]. В настоящее время официальная статистика по распространенности PM в России отсутствует. В доступной литературе представлены промежуточные данные на проводимые за рубежом) популяционные исследования по PM (в Японии, Дании, Германии, Финляндии, странах Африки). Удельный вес микоплазменной инфекции в структуре заболеваний органов дыхания составляет от 4,9 до 67%. PM у больных ОРВИ наблюдался в 34% случаев, бронхитом - 4,4%, пневмонией - 15–27%, бронхиальной астмой - 7–23% [20].

На долю *S. pneumoniae*, возбудителя респираторного хламидиоза (PX), приходится от 6 до 20% случаев ВП [39]. PX часто протекает бессимптомно или в легкой форме [97]. Однако регистрируются и тяжелые формы инфекции с развитием ВП [24, 36]. В РФ истинная частота встречаемости PX также неизвестна в силу малодоступности лабораторной диагностики как у взрослых, так и у детей.

F. Wolters et al. в многоцентровом исследовании, объединяющем четыре мишени в форме нового анализа Xpert Xpress на SARS-CoV-2 / вирус гриппа / РСВ

/ метапневмовирус, указывает на то, что дети с COVID-19 имеют значительно более низкие показатели бактериальных и/или респираторных вирусных коинфекций, чем взрослые [38]. По данным зарубежных авторов, РСВ и *M. pneumoniae* были наиболее часто идентифицируемыми вирусами и бактериями у детей, инфицированных SARS-CoV-2. Информация о бактериальных, грибковых и/или респираторно-вирусных инфекциях имеет потенциальную значимость для диагностики и тактики лечения детей с COVID-19 [23, 38].

Обнаружение атипичных респираторных возбудителей и вирусов в образцах из носоглотки, по данным зарубежных авторов, не исключает COVID-19 [38, 53, 176]. Поскольку у большинства пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 развивается пневмония с лихорадкой, кашлем и одышкой, сопутствующие инфекции *S. pneumoniae* или *M. pneumoniae* теряют свои характерные черты, что затрудняет дифференциальный диагноз только на основании клинической картины [84, 153]. В доступной литературе сообщалось о высокой частоте коинфекции *M. pneumoniae* у взрослых пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 [64, 70, 176], тогда как о коинфекции *S. pneumoniae* информация поступила только о двух пациентах в крупном американском исследовании с участием 5700 больных с COVID-19 [141]. Авторы пришли к выводу, что диагноз атипичной пневмонии у пациентов с COVID-19 затруднителен из-за схожих клинических проявлений, и для диагностики требуется серологическое обследование на *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*.

В некоторых исследованиях отмечена связь коинфекций COVID-19/PM и COVID-19/PX с более тяжелыми клиническими проявлениями, более высоким количеством лейкоцитов, более низким количеством лимфоцитов и более частой потребностью в кислороде у госпитализированных пациентов [120]. У взрослых с COVID-19 сообщалось о широком диапазоне положительных результатов IgM к *M. pneumoniae* (от 0 до 56,4%), что ученые связывали с наличием или отсутствием коморбидной патологии и факторов риска тяжелого течения основного заболевания. [31, 33, 49, 60, 70]. Однако результаты исследований следует интерпретировать с осторожностью в связи с высокой частотой положительных

результатов обследования на *M. pneumoniae* при истинной коинфекции и вследствие перекрестной реакции антител во время инфицирования SARS-CoV-2 [175]. В педиатрической практике микоплазменная коинфекция составляет в среднем 47% от общего числа обследованных [176]. В систематическом обзоре COVID-19 коинфекция была выявлена у 5,6% из 1183 детей из 26 стран. Наиболее часто при коинфекциях встречался респираторный микоплазмоз (58%), в сравнении с гриппом (11%) и РСВИ (9,7%) [30, 79].

R. Chaudhry et al. (2021) в своем исследовании описывают COVID-19 в сочетании с *M. pneumoniae* и/или *S. pneumoniae* у взрослых, указывая на отсутствие характерных изменений по данным рентгенологического обследования органов грудной клетки, что представляет значительные трудности в дифференциальной диагностике коинфекций и требует углубленного обследования [47].

В большинстве обзоров не сообщается о неблагоприятных исходах сочетанных инфекций COVID-19/PM у детей [99]. В некоторых зарубежных работах указано на утяжеление течения COVID-19 в сочетании с PM у взрослых, объясняя гипериммунным иммунным ответом к данным инфекциям преимущественно с повышением sIgA [128]. В детской популяции подобные исследования немногочисленны, однако отмечена связь более тяжелого течения мультисистемного воспалительного синдрома при сочетании с респираторным микоплазмозом [134]. A. Plebani et al. (2020) в своей работе описывает девять пациентов с MIS-C, четверо из которых были инфицированы *M. pneumoniae* и имели более тяжелое течение COVID-19 в сравнении с другими детьми.

COVID-19 в сочетании с ОРВИ различной этиологии у детей

В Российской Федерации в 2021 г. было зарегистрировано 38,44 млн случаев острых инфекций верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации (ОРВИ), что составило 75,8% от числа всех инфекционных болезней. Эпидемический сезон по гриппу и ОРВИ 2021–2022 гг. характеризовался ранним началом эпидемического подъема заболеваемости. В сравнении со

среднемноголетним показателем отмечается рост заболеваемости на 26% (СМП – 20 753,87 на 100 тыс. населения), с предыдущим годом – на 15,6% (показатель в 2021 г. составил 26 252,14 на 100 тыс. населения) [19].

В 2021 г. заболеваемость ОРВИ среди детского населения составляла 68 062,49 на 100 тыс., что на 15,4% выше показателя заболеваемости 2020 г. (59 002,97 на 100 тыс.). Наибольшая заболеваемость острыми инфекциями верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации зарегистрирована у детей в возрасте 1–2 лет (97 356,71 на 100 тыс. населения данного возраста) и 3–6 лет (95 071,80 на 100 тыс. населения данного возраста). В начале 2021 г. заболеваемость гриппом находилась на межэпидемическом уровне, вирусы гриппа выявлялись в единичных случаях, чему способствовали активные противоэпидемические меры, направленные против распространения возбудителя COVID-19, предпринимаемые в России и в мире. Первые завозные случаи гриппа, зарегистрированные в мае 2021 г., были вызваны вирусом гриппа А(Н3N2), относящимся к кластеру 3С.2А1b+Т131К-А/159N (Bangladesh-подобные вирусы), гомология которого по гену НА с вакцинным штаммом сезона 2020–2021 гг. А/Hong Kong/2671/2019 (подгруппа 3С.2a1b+Т131К-В) составила 97,3%. Активная циркуляция вирусов гриппа, начавшаяся в декабре 2021 г., характеризовалась преобладанием вируса гриппа А(Н3N2) и единичными находками вируса гриппа В. Заболеваемость гриппом в 2021 г. составила 14,96 на 100 тыс. населения, что ниже показателя предыдущего года более чем в 2,3 раза и СМП (37,47) в 2,5 раза [19].

Имеются данные о связи сочетания вирусов и усиления полиморфизма клинических проявлений ОРВИ, что существенно осложняет верификацию ключевого патогена, определяющего тяжесть течения заболевания, и выбор эффективного противовирусного средства. В большинстве случаев, по данным зарубежных авторов, коинфекция двумя и более респираторными вирусами, поражающими дыхательные пути, у детей чаще приводит к тяжелым и среднетяжелым формам инфекции, чем моноинфекция [77, 139].

Традиционный пейзаж циркулирующих респираторных вирусов с начала пандемии COVID-19 претерпел резкие изменения по сравнению с предыдущими

сезонами, что некоторые исследователи связывают с введением ограничительных мероприятий и локдауна, а также с появлением новых геновариантов вируса SARS-CoV-2 [127]. В большинстве зарубежных разборов внимание акцентируется на спектре распространения РСВ, риновируса и вируса гриппа на фоне волнообразных подъемов заболеваемости COVID-19 [162, 170]. P.C. Liu et al. (2021) и S. Tempia et al. (2021) утверждают, что во время третьего подъема заболеваемости COVID-19 с преимущественной циркуляцией геноварианта Delta отмечалось снижение коинфекций COVID-19 с гриппом, РСВВ и РИ по сравнению с двумя предыдущими волнами [111, 162].

По данным зарубежных авторов, факт сочетанных инфекций COVID-19 с гриппом и ОРВИ имел место с начала пандемии. Единичные зарубежные исследования показывают эпизодическую встречаемость коинфекции COVID-19 с другими респираторными вирусами (гриппа, метапневмовирусом и сезонным коронавирусом) у взрослых, однако прослеживается очевидное влияние подобных ассоциаций на тяжесть течения и исходы заболевания [75]. D. Kim et al. (2020) сообщили, что сочетания COVID-19 с другими инфекциями широко распространены среди взрослых пациентов в Северной Калифорнии, составляя 26,1%. Наиболее часто обнаруживались такие инфекционные агенты, как вирус парагриппа, РСВ, риновирус, энтеровирус, сезонный коронавирус [95].

Однако в подавляющем большинстве работ показано, что коинфекция наиболее часто встречается у детей, инфицированных SARS-CoV-2. В исследовании Y. Li et al. (2021) доказано, что у детей уровень коинфекции среди пациентов с COVID-19 составил 33,3%, что превышает в 2,5 раза данный показатель у взрослых [109]. В подобной работе F. Pigny et al. (2021) сообщалось, что почти у половины детей, инфицированных SARS-CoV-2, обнаруживаются и другие респираторные вирусы [133, 176]. Систематический обзор исследований по коинфекции SARS-CoV-2 с другими респираторными вирусами подтверждает, что около 29% детей выделяют 2 и более респираторных агента в период пандемии COVID-19 [107].

Грипп – одно из распространенных респираторных инфекционных

заболеваний, на которое, как сообщалось, в значительной степени повлияла пандемия COVID-19. В 2020 г. отмечалось снижение выявления сезонного гриппа, совпавшее с внедрением ограничительных мер для борьбы с COVID-19 [46]. Центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC) и ВОЗ отслеживают активность гриппа во всем мире. Сезон 2020–2021 гг. во время пандемии COVID-19 в США характеризовался исторически низкой циркуляцией гриппа [25]. В марте 2020 г. отмечалось снижение количества положительных тестов на вирус гриппа на фоне эпидемии COVID-19. В последующем наблюдалось повышение заболеваемости гриппом в США в течение сезона 2021–2022 гг., однако коинфекции гриппа и COVID-19 составляли всего 6% среди госпитализированных пациентов [25].

Помимо сообщений о гриппе подобные исследования указывали на снижение доли в структуре ОРВИ таких патогенов, как вирус парагриппа, РСВ, риновирус и аденовирус, при введении карантинных мероприятий и резкий подъем заболеваемости парагриппом и РСВИ после ослабления мер контроля. Эти результаты могут свидетельствовать о том, что серия профилактических и контрольных мер против SARS-CoV-2 также была эффективной для прекращения распространения РСВ и вируса парагриппа, но не влияло на вирусы, циркуляция которых оставалась на низком уровне в общепопуляционной структуре патогенов [26, 55, 123, 151, 172, 178].

Заболеваемость РСВИ и аденовирусной инфекцией (АИ) также снизилась во время строгого соблюдения карантинных мероприятий с резким подъемом заболеваемости РСВИ у детей после выхода в организованные коллективы. Подобная ситуация была характерна и для гриппа [114].

В исследовании ученых из Индии и Австралии отмечена связь эпидемиологии респираторных вирусов с волнами подъема заболеваемости COVID-19 [27, 103, 104].

Систематический обзор и мета-анализ 26 исследований, проведенных в период до сентября 2020 г. (1 и 2-я волна COVID-19) показали, что распространенность COVID-19/гриппа составила 0,8%. Другой мета-анализ 118

исследований коинфекций, выполненных в период до февраля 2021 г., показал большую частоту встречаемости коинфекции COVID-19/грипп (19–24%). В исследовании, проведенном в больницах Саудовской Аравии, отмечен рост смертности и числа госпитализаций в ОРИТ при коинфекции гриппа А/COVID-19 [32]. Также сообщалось об одновременном обнаружении трех возбудителей ОРИ – вирусов гриппа А и В и SARS-CoV-2 [58].

Частота встречаемости коинфекции COVID-19, по данным некоторых обзоров, варьирует от 5,6 до 50%, чаще регистрируется в педиатрической популяции [92, 98, 151, 152]. Хотя лихорадка (59,1%) и кашель (55,9%) были наиболее частыми симптомами, у 19,3% детей отмечено бессимптомное течение сочетанных инфекций. Изменения в легких по типу «матового стекла» зарегистрированы у 21–32,9% пациентов с сочетанной инфекцией COVID-19/ОРИ. Лабораторные маркеры, включая сывороточный D-димер, прокальцитонин, креатинкиназу и интерлейкин-6, в группах сочетанных инфекций не отличались своей специфичностью и были характерными и для моноинфекции COVID-19 [75, 109, 180].

Клиническая симптоматика гриппа и COVID-19 сходна по основным клиническим симптомам, что делает сложным дифференциальный диагноз исключительно по клинической картине [52, 78]. Наиболее подробно в ряде зарубежных исследований сравниваются клинические симптомы COVID-19 и гриппа. По данным обзора N.B. Halasa et al. (2022), лихорадка была наиболее распространенным симптомом в обеих группах, но у детей с гриппом чаще регистрировалась гипертермическая кривая по сравнению с пациентами с COVID-19 [74, 129]. Вторым наиболее распространенным симптомом в обеих группах был кашель, но опять же этот симптом чаще встречался у детей с гриппом.

В обзоре E. Vink et al. (2022) при исследовании назофарингеального мазка больных с COVID-19 на респираторные вирусы (аденовирус, риновирус, РСВ, вирусы гриппа А и В, вирусы парагриппа) наибольший процент коинфекций зарегистрирован в педиатрической группе [167]. Средняя продолжительность клинических симптомов инфекции при поступлении составила 7 дней. Наиболее

часто регистрируемыми симптомами при поступлении были кашель (79,2%), лихорадка (76,0%) и одышка (74,0%). По данным рентгенологического исследования грудной клетки у 60,4% (247 из 409) пациентов выявлены легочные инфильтраты. Однако не было выявлено никаких значимых для пациента факторов, симптомов или лабораторных результатов, связанных с вирусной коинфекцией. Это иллюстрирует неспособность клинически провести различие между моноинфицированными и коинфицированными пациентами и необходимость широкого синдромного тестирования на респираторные вирусы. Однако имеются противоречивые исследования. Так, A. Pesci et al. (2021) предлагают проводить тестирование на респираторные вирусы только взрослым пациентам с тяжелой формой COVID-19 [132]. Легкие и среднетяжелые формы COVID-19 в сочетании с респираторными вирусами в данном исследовании продемонстрировали благоприятные исходы и отсутствие осложнений.

Взаимодействия между циркулирующими респираторными вирусами могут влиять на характер заражения на популяционном уровне. Иммунная система хозяина играет важную роль в отдаленных последствиях коинфекции [68], так как во время вирусной коинфекции один вирус может препятствовать репликации другого вируса, что приводит к элиминации одного вируса и персистенции другого вируса [100]. Исследования указывают, что риновирусы человека вызывают обычную простуду и являются наиболее распространенными респираторными вирусами человека. Было показано, что взаимодействие между риновирусами и совместно циркулирующими респираторными вирусами формирует вирусную эпидемиологию на уровне отдельного хозяина и популяции. Кинетика SARS-CoV-2 в респираторном эпителии человека в присутствии или отсутствии риновируса неоднозначна. Риновирус человека запускает реакцию интерферона, которая блокирует репликацию SARS-CoV-2, в связи с чем происходит интерференция указанных вирусов. Математическое моделирование показывает, что это межвирусное взаимодействие, вероятно, окажет эффект на всю популяцию, поскольку растущая распространенность риновируса приведет к сокращению числа новых случаев COVID-19 [167, 178].

В ряде публикаций отмечено, что коинфекция COVID-19 с бактериальными, грибковыми и респираторно-вирусными инфекциями является фактором риска развития более тяжелого течения COVID-19 у детей [30, 67, 96, 158, 160]. Подобный феномен связан с утяжелением степени тяжести течения COVID-19 в связи с увеличением экспрессии макрофагов, Т- и В-защитных клеток, что может вызвать повышение воспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , интерлейкин-1 и интерлейкин-6, в инфицированных органах, что приводит к гипервоспалительной реакции за счет рекрутирования иммунных клеток. Также имеются наблюдения об увеличении длительности заболевания и продолжительности стационарного лечения больных с сочетанными инфекциями [87, 115].

Однако встречаются и противоречащие друг другу данные. Ученые из Индонезии описывают патогенную конкуренцию между вирусом гриппа и SARS-CoV-2. Предполагается, что общие и неспецифические иммунные реакции (такие как выработка интерферона) против первой вирусной инфекции (гриппа) могут ингибировать вторую инфекцию (COVID-19), что облегчает тяжесть течения коинфекции [34]. Некоторые авторы [147] утверждают, что вирусная коинфекция не влияла на исходы в отношении продолжительности пребывания в стационаре, продолжительности кислородной зависимости, потребности в госпитализации и интенсивной терапии и т.д., подчеркивая, что респираторно-вирусная коинфекция не приводила к тяжелым исходам у инфицированных пациентов.

Роль коинфекции в клиническом течении и прогнозе у пациентов с COVID-19 в сочетании с другими патогенами требует подробного изучения, поскольку было опубликовано не так много исследований, посвященных влиянию коинфекций.

В России в данный момент имеются скудные данные по распространенности коинфекции COVID-19/ОРИ, которые сосредоточены на взрослых пациентах [2, 9]. В доступной литературе практически отсутствуют отечественные исследования о типе и частоте коинфекции вирусно-бактериальной, вирусно-грибковой и/или респираторно-вирусной этиологии и связанных с ней клинических проявлений и исходов у детей с COVID-19.

1.5. Особенности параклинических методов обследования пациентов с сочетанной инфекцией COVID-19/ОРИ

Коронавирусную инфекцию COVID-19 как лабораторно, так и с помощью лучевых методов диагностики необходимо дифференцировать с другими вирусными пневмониями. При поражении легких и развитии пневмонита с ДН в части случаев обращает на себя внимание обнаружение рентгенологических признаков пневмонии при отсутствии симптомов инфекции [15-17].

Результаты лабораторных исследований при развитии нетяжелых форм инфекции у детей неспецифичны: уровень лейкоцитов может быть нормальным или снижаться при уменьшении количества нейтрофилов и/или лимфоцитов, может наблюдаться тромбоцитопения, в тяжелых случаях – повышение трансаминаз, лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, нарушения коагуляции, повышение D-димера [1, 15-17]. При присоединении бактериальной инфекции повышается уровень лейкоцитов, С-реактивного белка, при генерализации вирусно-бактериального процесса и развитии сепсиса растет уровень прокальцитонина [1].

На рентгенографии органов грудной клетки могут выявляться одно- или двусторонняя неоднородная инфильтрация, уплотнение перибронхиального пространства с усилением легочного рисунка. Плотность очагов инфильтрации может быть неомогенной за счет наличия участков «матового стекла» и утолщения межплевральных перегородок [50, 55, 107]. Плевральный выпот наблюдается редко. Изменения на КТ у детей менее выражены, чем у взрослых, но могут сохраняться длительно даже при получении двух отрицательных ПЦР-тестов на SARS-CoV-2 [107].

По данным некоторых исследователей, рентгенологическая картина изменений в легких при сочетанных инфекциях имеет наибольшее сходство с моноинфекцией COVID-19 [42]. Очаги поражения легочной ткани при аденовирусной пневмонии, как правило, имеют более высокую плотность,

наблюдается большее количество консолидаций и меньше субплевральных поражений. Изменения, наблюдаемые при парагриппе и РСВИ, расположены чаще перибронхиально. При гриппозной пневмонии в легких инфильтративные изменения отсутствуют, консолидирующие пневмонические очаги появляются на 4–6 сутки заболевания. Поражение легких чаще двустороннее, полисегментарное. Возможно наличие плеврального выпота. При COVID-19 наблюдается равномерное поражение легких [107]. Пневмонии микоплазменной и хламидиозной этиологии отличаются более высокой плотностью изменений, наблюдаемых на КТ. Также необходимо помнить о возможности сочетания между собой нескольких патогенов [42, 107].

Как и при других коронавирусных инфекциях, а также гриппе А/Н1N1, в большинстве наблюдений основным морфологическим субстратом COVID-19 является диффузное альвеолярное повреждение, но, в отличие от них, с одновременным тяжелым поражением сосудистого русла и, у ряда больных, различных органов и систем. Термин «вирусная (интерстициальная) пневмония», широко используемый в практике, по сути своей отражает именно развитие диффузного альвеолярного повреждения. В свою очередь, тяжелое диффузное альвеолярное повреждение является синонимом клинического понятия «острый респираторный дистресс-синдром» (ОРДС).

Таким образом, в зарубежных и отечественных публикациях с 2020 г. достаточно подробно представлена характеристика инфекции COVID-19 у детей, имеются многочисленные публикации по ОРИ различной этиологии и ВП в детской популяции в период эпидемии COVID-19, но в доступных информационных источниках практически отсутствуют исследования, посвященные особенностям сочетанного течения коронавирусной инфекции COVID-19 с ОРИ вирусной и бактериальной природы у детей и их исходах.

1.6. Особенности течения постковидного периода у детей, перенесших сочетанную инфекцию COVID-19

Постковидный синдром – это последствие новой коронавирусной инфекции, которое развивается у людей с подтвержденной COVID-19 в течение 3 месяцев после перенесенного заболевания (анамнестические данные) и характеризуется симптомами, которые не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. По МКБ-Х код U09.9 «Состояние после COVID-19 неуточненное»

Распространенные симптомы включают усталость, затрудненное дыхание, когнитивные нарушения, а также другие проявления, оказывающие влияние на повседневное состояние здоровья пациента.

Симптомы могут возникать, как новые, после выздоровления от острого эпизода COVID-19, так и могут продолжаться те, которые беспокоили пациента во время заболевания. Симптомы могут меняться или рецидивировать с течением времени.

Распространенность постковидного синдрома у детей и подростков, по данным разных авторов, составляет в среднем 25%. Пятью наиболее распространенными клиническими проявлениями являются симптомы нарушения настроения (16,50%), утомляемость (9,66%), нарушения сна (8,42%), головная боль (7,84%) и респираторные симптомы (7,62%) [101, 107].

Интересно, что многие симптомы, выявленные в доступных мета-анализах и связанные с длительным течением COVID-19, такие как нарушение настроения, утомляемость, нарушения сна, ортостатическая гипотензия, снижение концентрации внимания, спутанность сознания, потеря памяти, проблемы с равновесием, непереносимость физической нагрузки, гипергидроз, нечеткость зрения, дисрегуляция температуры тела, нарушения ритма сердца, вариабельность ритма и учащенное сердцебиение, запор или диарея и дисфагия, обычно присутствуют при дизавтономии. Дизавтономия – это дисфункция симпатической и/или парасимпатической вегетативной нервной системы. Однако остается неясным, может ли дизавтономия быть прямым результатом инфекции COVID-19, взаимодействия с другими вирусами или иммунно-опосредованных процессов, таких как выработка цитокинов, которые являются известными медиаторами воспалительной реакции [42, 88].

Как и у взрослых, у детей факторами риска развития постковидного синдрома являются женский пол, тяжелая форма COVID-19, избыточный вес/ожирение, сопутствующие аллергические и другие коморбидные заболевания. Защитные факторы, определяющие более легкую степень тяжести и продолжительность COVID-19, а также, возможно, более длительный COVID-19 у детей, включают меньшее количество сопутствующих заболеваний, напряженный врожденный иммунный ответ, сниженную экспрессию рецепторов АПФ2 и активную функцию тимуса, что приводит к повышенной выработке и уменьшению истощения Т-клеток. Дополнительные средства защиты включают ряд экологических или ненаследственных факторов, таких как вакцины, перенесенные инфекции, питание и/или кишечный микробиом. Что касается возраста, то в большинстве исследований не делалось различий между детьми младше 12 лет и подростками. Кроме того, оценка самоотчетных симптомов может быть существенно предвзятой по возрасту, поскольку дети младшего возраста могут быть не в состоянии адекватно выразить свой эмоциональный и функциональный статус, относящийся к постковидному синдрому. Требуются дальнейшие исследования, ориентированные на возрастные группы.

Распространенность симптомов сильно зависит от того, сколько времени прошло после острого периода COVID-19. Время наблюдения в представленных мета-анализах варьировало от 1 до 13 месяцев. Несмотря на то, что большинство симптомов со временем нивелируются, в исследованиях у взрослых есть данные, свидетельствующие о том, что некоторые симптомы могут сохраняться в течение года после постановки диагноза COVID-19.

Таким образом, в настоящее время актуальна проблема постковидного синдрома в связи с высокой распространенностью клинических симптомов данного состояния среди детской популяции. Большое значение имеет разработка методов профилактики и реабилитации постковидного синдрома у детей.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика

Исследование проводилось в инфекционных отделениях ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» (главный врач – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, Главный внештатный специалист педиатр, Главный внештатный детский специалист нефролог Департамента здравоохранения г. Москвы Османов Исмаил Магомедович).

В период с октября 2021 г. по май 2022 г. под наблюдением находилось 3983 пациента с COVID-19 в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев 29 дней, госпитализированных в инфекционные отделения ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» в период разгара заболевания (первые 5 суток от дебюта клинических проявлений). У всех детей проводилось обследование с применением комплексных клиничко-лабораторных и инструментальных исследований, в том числе ПЦР на респираторную панель. В результате 1 и более респираторный вирус был выявлен у 6,8% (269 детей). Выборочно по клиническим показаниям проводилось обследование на атипичные возбудители у 391 ребенка, что позволило установить сочетание COVID-19 с микоплазменной и хламидийной инфекциями у 33,8% (132 ребенка) детей. В исследование был включен 401 ребенок с COVID-19 в сочетании с ОРВИ. Согласно критериям включения в группы сравнения были включены 162 ребенка: 30 детей с сочетанием COVID-19/грипп, 33 ребенка с сочетанием COVID-19/РСВИ, 30 пациентов с сочетанием COVID-19/РИ, 37 детей с сочетанием COVID-19/РМ, 32 ребенка с сочетанием COVID-19/РХ.

Дизайн исследования. Проведено разнонаправленное ретроспективно-проспективное одноцентровое научное исследование, выполненное в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Были проведены анамнестический анализ, работа с медицинской документацией, клиничко-лабораторные и инструментальные обследования детей, наблюдение и ведение пациентов в период стационарного лечения и в катамнезе.

Критерии включения в исследование:

1. Возраст пациентов от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев 29 дней;
2. Клинические проявления ОРВИ;
3. Срок появления первых симптомов заболевания не более 7 суток;
4. Госпитализация ребенка в стационар;
5. Среднетяжелая форма течения заболевания;
6. Согласие пациента и его официального представителя на исследование;
7. Пациенты с клинически и лабораторно установленным диагнозом «Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов)» (по МКБ-Х: U07.1) по следующим критериям: положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) или антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографического анализа.

Критерии невключения:

1. Несогласие пациента и/или его официального представителя пациента на исследование;
2. Возраст пациентов младше 1 месяца и старше 17 лет 11 месяцев 29 дней;
3. Тяжелая форма течения заболевания;
4. Отсутствие лабораторного подтверждения диагноза «Коронавирусная инфекция COVID-19» (по МКБ-Х: U07.2);
5. Упоминание в анамнезе на ранее перенесенную «Коронавирусную инфекцию COVID-19»;
6. Сопутствующие тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации (сахарный диабет любого типа, пороки развития органов и систем, системные воспалительные заболевания, нарушения обмена веществ);
7. Наследственные генетические заболевания;
8. Наличие иммунодефицитного состояния, подтвержденного медицинской документацией;

9. 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:

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

Исследование выполнялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом 14.12.2021. При проведении исследования пациенты и их официальные представители были ознакомлены с этапами исследования, изложенными в брошюре пациента, подписывали добровольное информированное согласие на включение в исследование, согласие на использование персональных данных.

Диагноз «Коронавирусная инфекция COVID-19» устанавливался на основании анамнестических данных, клинической картины заболевания с последующим подтверждением лабораторными методами исследования с учетом классификации коронавирусной инфекции COVID-19 согласно международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-Х), предусматривающей этиологическую верификацию: U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19 (Вирус идентифицирован).

На догоспитальном этапе у 78% больных (3107 человек) был корректно установлен диагноз «Коронавирусная инфекция COVID-19», у всех этих пациентов диагноз был основным. Второй по частоте встречаемости диагноз при поступлении в стационар – ОРВИ в различных топических вариантах (Рисунок 1) – у 21% больных (837 человек). У 1% детей (39 пациентов) предварительный диагноз включал острую хирургическую патологию (мезаденит, острый аппендицит, абдоминальный болевой синдром).

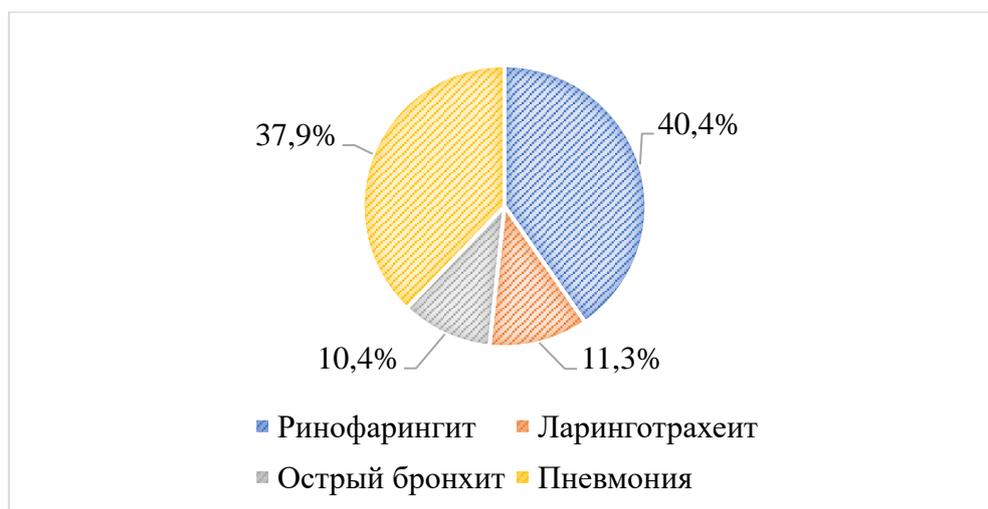


Рисунок 1 – Структура диагнозов ОРВИ по топике поражения респираторного тракта при поступлении в стационар, %

Дети были распределены на следующие возрастные группы: грудной возраст (1–12 мес.), ранний детский (от 12 мес. до 3 лет), дошкольный (от 3 до 7 лет), младший школьный (от 7 до 14 лет), подростковый (старший школьный) возраст (от 14 до 17 лет) (Таблица 1). Доля мальчиков составила 51,4%, девочек – 48,6%.

Таблица 1 – Возрастные группы госпитализированных детей (n=3983)

1–12 мес.		12 мес. – 3 года		3–7 лет		7–14 лет		Старше 14 лет	
п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
876	22	757	19	637	16	797	20	916	23

При исследовании анамнеза жизни и проведении клинического осмотра детей (форма № 112, форма № 30) установлено следующее: 3338 детей (83,8%) до начала заболевания были соматически здоровы (группы здоровья I и II) и не состояли на диспансерном учете у узких специалистов. У 645 детей (16,2%) ранее были выявлены хронические соматические заболевания: неврологические – 6,2%, аллергические – 5,3%, эндокринологические – 3,5%, онкологические – 0,8%, множественные врожденные пороки развития и иммунодефицитные состояния – 0,4%. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и нарушение раннего развития зафиксированы у 135 детей (3,4%).

На фоне коронавирусной инфекции COVID-19 обострения хронических заболеваний зарегистрированы у 27 детей (4,1%).

Острое начало коронавирусной инфекции COVID-19 отмечалось у подавляющего числа детей – 86,1% (3429 пациентов).

К основным клиническим симптомам коронавирусной инфекции COVID-19 относятся повышение температуры тела; кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты) в 80% случаев; одышка; утомляемость; ощущение заложенности в грудной клетке. Могут наблюдаться дополнительные симптомы, такие как боль в горле, насморк, снижение обоняния и вкуса, признаки конъюнктивита [ВМР «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 17 (01.12.2022)].

Отягощенный аллергоанамнез выявлен у 178 детей (4,5%).

Критерии тяжести заболевания оценивались согласно действующим на момент проведения исследования ВМР «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)».

У большинства обследованных детей наблюдалось гладкое течение коронавирусной инфекции COVID-19, тяжелые формы заболевания (MIS-C, ОРДС) отмечались в единичных случаях – у 15 детей (0,4%). У 1725 пациентов (43,3%) в период разгара заболевания отмечалось повышение уровня D-димера, что патогномонично для COVID-19.

У 1791 ребенка (45%) отмечалось развитие неспецифических осложнений: патологии ЛОР-органов – у 300 (16,7%) детей, неврологических осложнений – у 297 (16,5%) детей, нефрологических заболеваний – у 179 (10%) детей, гематологической патологии – у 125 (7%) детей.

У 1593 пациентов (40%) заболевание завершилось выздоровлением, получены отрицательные результаты исследования назофарингеальных мазков на SARS-CoV-2. 2258 детей (56,7%) были выписаны на амбулаторное долечивание, из числа которых отрицательные результаты исследования на SARS-CoV-2 получены у 1653 больных (73,2%). Переведены на лечение в другие медицинские организации по поводу обострения хронического заболевания и/или дебюта

сопутствующего заболевания 72 ребенка (3,3%), у которых, исходя из лабораторных данных, вирус SARS-CoV-2 не был обнаружен в мазке из носо- и ротоглотки.

Учитывая многочисленность групп сравнения и отсутствие на преаналитическом этапе статистических различий по полу, степени тяжести, преобладающему геноварианту вируса SARS-CoV-2 в структуре ОРВИ в период наблюдения, клинико-лабораторным критериям COVID-19, последующий анализ проводился в 6 группах сравнения, где основным критерием была выбрана этиология ОРВИ (SARS-CoV-2, *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, вирусы гриппа, риновирусы, РСВ).

В группы сравнения входили пациенты со среднетяжелой формой заболевания, переносившие моноинфекцию. Неблагоприятные исходы не зарегистрированы.

Проводилось катамнестическое наблюдение 162 пациентов с сочетанной инфекцией и 180 пациентов из групп сравнения. Осуществлялся телефонный опрос родителей пациентов на 14–16 сутки после выписки. В течение 6 месяцев после перенесенного заболевания проводился анализ амбулаторных карт с использованием Единой информационно-аналитической системы (ЕМИАС).

2.2. Методы исследования

Клинические методы исследования включали анамнез жизни пациента с акцентом на уточнение особенностей перинатального и раннего развития, частоты ОРВИ и их осложнений, соматического статуса, аллергоанамнеза. Объективный осмотр проводился по традиционной схеме. По показаниям дети были консультированы узкими специалистами. Катамнестическое наблюдение с использованием ЕМИАС продолжалось до момента обратного развития клинической симптоматики коронавирусной инфекции COVID-19 и получения отрицательного результата исследования назофарингеального мазка на вирус SARS-CoV-2.

Лабораторные методы исследования. Клинический анализ крови (на 1 сутки от момента госпитализации): определялись гемоглобин (120–140 г/л), количество эритроцитов ($4\text{--}5 \times 10^{12}/\text{л}$), лейкоцитов ($4\text{--}9 \times 10^9/\text{л}$), эозинофилов (0–2%), лимфоцитов (19–37%), нейтрофилов (27–60%), тромбоцитов ($150\text{--}350 \times 10^9/\text{л}$) и СОЭ (2–10 мм/ч).

Биохимический анализ крови и коагулограмма: забор крови выполняли утром после 12-часового голодания. Исследования сыворотки крови проводили на автоматическом анализаторе. Нормальным считали значения: для С-реактивного белка – 0–5 мг/л, для D-димера – 0–500 нг/мл.

Вирусологическая верификация включала в себя следующие методы исследования:

- обнаружение РНК SARS-CoV-2 в мазках из рото- и носоглотки методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ОТ-ПЦР);
- выявление антигенов SARS-CoV-2 иммунохроматографическими методами. Экспресс-тесты для определения антигенов с применением иммунохроматографии позволяют получить результат за 10–30 минут. Диагностическая чувствительность и специфичность экспресс-тестов на антиген SARS-CoV-2 могут быть ниже, чем у тестов на основе МАНК.

Диагностика респираторных вирусов в назофарингеальном мазке проводилась у всех пациентов методом ОТ-ПЦР с использованием набора реагентов АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL (Рисунок 2). Панель включала 13 распространенных сезонных респираторных вирусов: респираторно-синцитиальный вирус (hRSV), метапневмовирус человека (hMPV), аденовирус (hAdV), бокавирус (hBoV), риновирус (hRV), вирусы парагриппа 1–4 (hPiv 1, hPiv 2, hPiv 3, hPiv 4), сезонные коронавирусы (hCoV-229E, hCoV-OC43, hCoV-NL63, hCoV-NKU-1). Вирусная ДНК/РНК была экстрагирована из 100 мкл образца при помощи комплекта реагентов «АмплиТест РИБО-преп».



Рисунок 2 – Набор реагентов АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL

Серологические методы исследования. Для определения уровня иммуноглобулинов классов IgM (отрицательно <2), IgG (отрицательно <10) к SARS-CoV-2 использовались наборы реагентов для количественного определения антител методом ИФА, а результаты исследований представлялись с использованием условных единиц измерения ВАУ/мл (binding antibody units, «единицы связывающих антител»). Для выявления *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* определяли уровни иммуноглобулинов классов IgA, IgM, IgG (отрицательно <0,9–1,1) в сыворотке крови методом ИФА на 7–10 день от начала заболевания.

Вирусологические и серологические исследования с целью определения этиологии ОРВИ проводились на базе ГБУЗ «КДП №121 ДЗМ».

Инструментальные методы обследования. По показаниям проводились рентгенография и/или КТ органов грудной клетки (детям с пневмонией проводилась контрольная рентгенография и/или КТ органов грудной клетки через 5–7 дней от начала заболевания), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, электрокардиография, ЭХО-КГ.

Консультации узких специалистов: по показаниям проводились консультации оториноларинголога, хирурга, невролога, нефролога, кардиолога, пульмонолога.

162 ребенка с сочетанной инфекцией и 180 пациентов из групп сравнения были обследованы двукратно (при поступлении и при выписке) с использованием лабораторных методов исследования (ОАК, биохимический анализ крови и коагулограмма) и инструментальных обследований (рентгенография и/или КТ органов грудной клетки) (Рисунок 3).

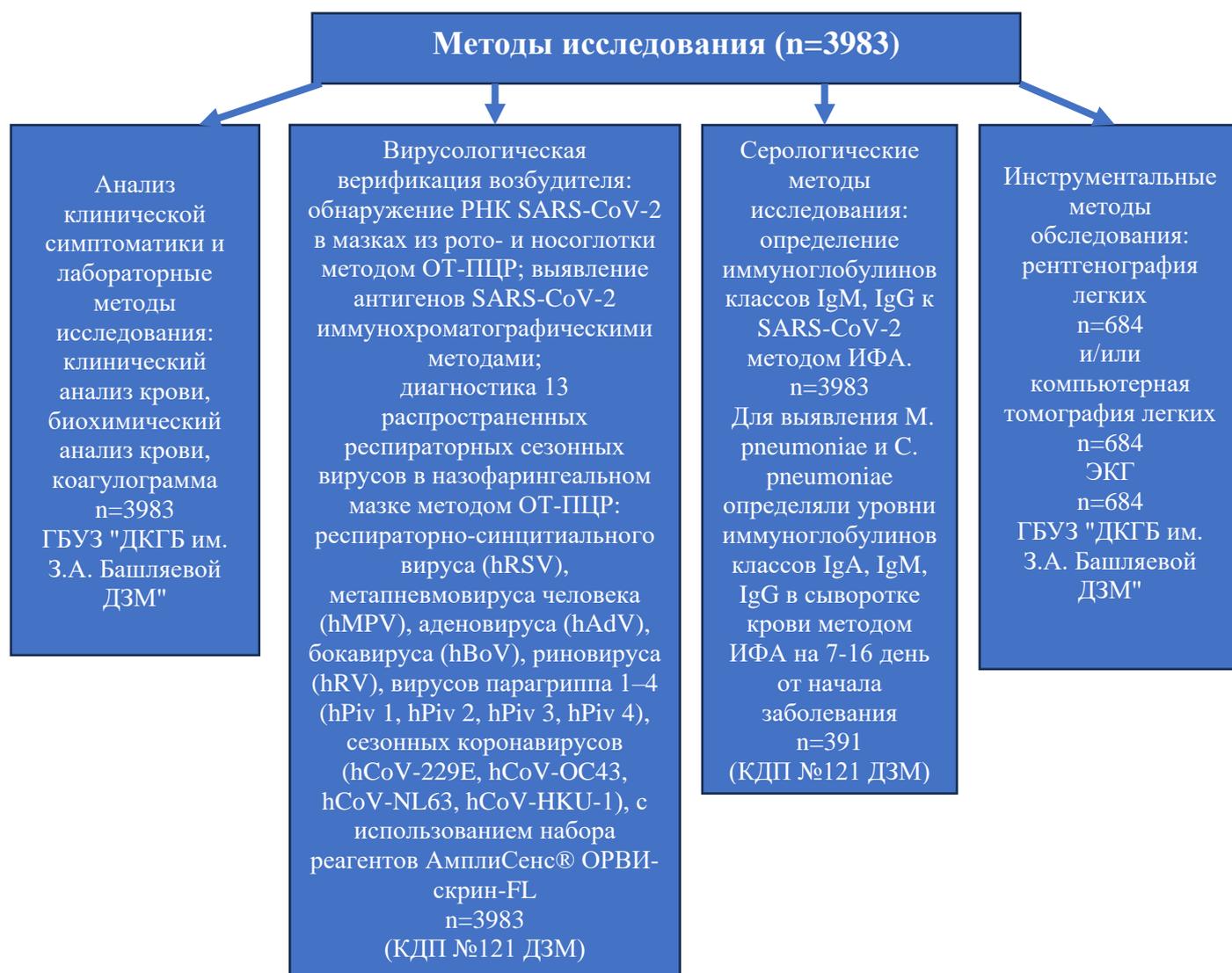


Рисунок 3 – Спектр методов и количество проведенных исследований

2.3. Методы математической и статистической обработки результатов исследования

Сбор, хранение и первичная группировка данных выполнялись с помощью средств MS Office, статистическая обработка – с помощью дистрибутива Anaconda, v.2-2.4.0, программы Statistica for Windows, v. 10.

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 r -критерий Пирсона. При создании математико-статистических моделей использовали дискриминантный анализ. Достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА СОЧЕТАНИЙ COVID-19 С ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ВИРУСНЫМИ И АТИПИЧНЫМИ БАКТЕРИАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ У ДЕТЕЙ

В 2021–2022 гг. в период эпидемии COVID-19 в ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» под наблюдением находились 3983 ребенка с установленным диагнозом U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19, которым проводилось обследование на респираторные вирусы методом ПЦР. По клиническим показаниям 391 (9,8%) пациенту было проведено серологическое исследование методом ИФА с определением антител классов IgM и IgG к *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*.

В период 4-й волны подъема заболеваемости COVID-19 с октября по декабрь 2021 г. с преимущественной циркуляцией геноварианта SARS-CoV-2 Delta максимальный удельный вес COVID-19 среди всех госпитализированных детей достигал 41%. В период 5-й волны COVID-19 с появлением нового геноварианта SARS-CoV-2 Omicron с января по март 2022 г. удельный вес COVID-19 составил 59,4%.

Одинаково часто в этот период встречались сочетания COVID-19/ОРВИ, составляя в среднем 8,4% (159/1893) в период 4-й волны COVID-19, а на 5-й волне подъема заболеваемости COVID-19 отмечалось снижение доли коинфекций COVID-19/ОРВИ до 5,3% (110/2090).

Удельный вес этиологически верифицированных сочетаний COVID-19/ОРВИ составил 6,8% (269 пациента) (Рисунок 4).

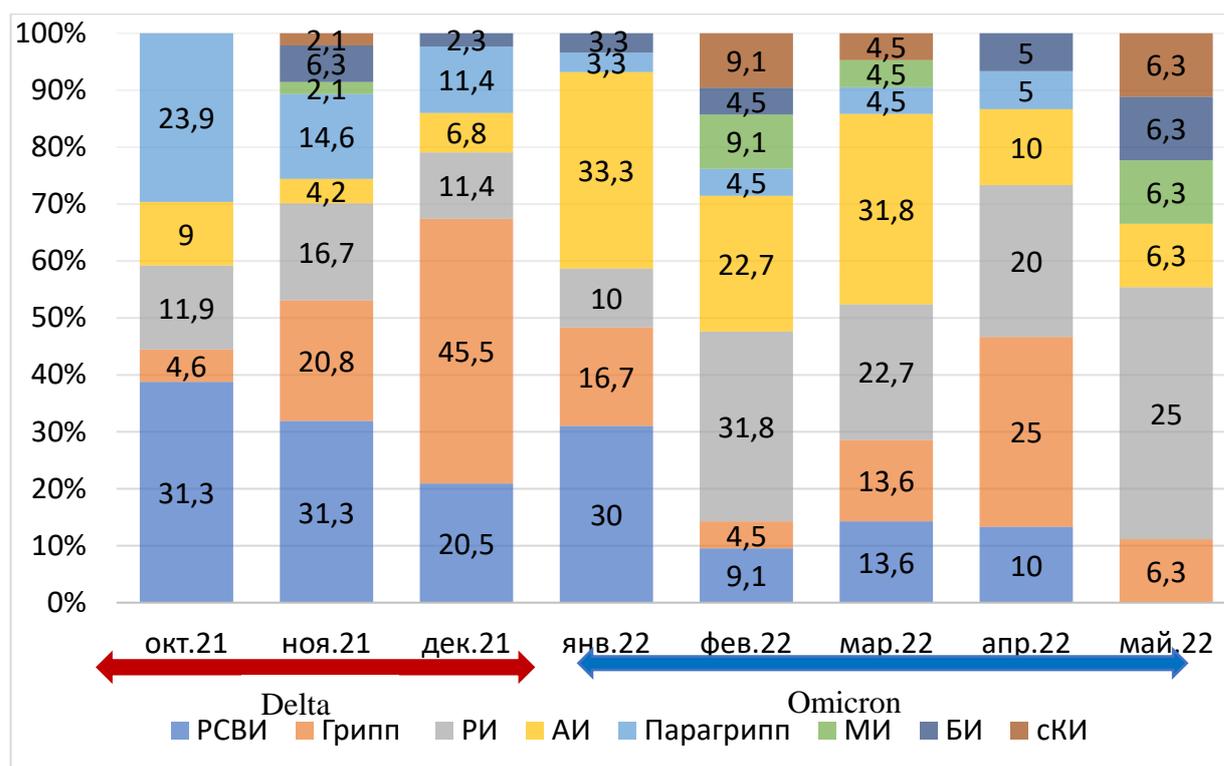


Рисунок 4 – Структура сочетанных инфекций COVID-19/ОРВИ, %

При анализе этиологической структуры сочетанных инфекций наиболее часто в 20,8–45,5% случаев встречаются сочетания COVID-19/грипп с пиком заболеваемости в ноябре–декабре 2021 г. и в 25% случаев в апреле 2022 г.; COVID-19/РСВИ с максимальным подъемом заболеваемости до 31% случаев в осенне-зимний период с октября 2021 г. по январь 2022 г.; COVID-19/РИ, для которого отмечался рост числа заболевших с февраля по май 2022 г. до 31,8% в характерный зимне-весенний период, а также COVID-19/АИ с повышением заболеваемости в январе-марте 2022 г. до 33,3%, что совпадало с тенденцией заболеваемости респираторными вирусами в моноварианте и их сезонностью, вне зависимости от подъема заболеваемости COVID-19 и доминирующего геноварианта SARS-CoV-2.

В исследуемый период удельный вес сочетанных инфекций COVID-19/грипп составил 17,8% (n=48) с доминированием в структуре заболеваемости гриппа А(Н3N2). Сочетание COVID-19/РСВИ встречалось в 22,3% (n=61) случаев. Доля сочетаний COVID-19/РИ составила 16,4% (n=44). Реже регистрировались сочетания COVID-19/АИ – у 13,4% (n=36) пациентов

и сочетания COVID-19/парагрипп – у 14,1% (n=38) детей. Спорадический характер носила заболеваемость метапневмовирусной инфекцией в сочетании с COVID-19, составляя 1,5% (n=4) случаев, и бокавирусной инфекцией в сочетании с COVID-19 – у 5,2% (n=14) детей. Также в единичных случаях выявлялись 2 и более респираторных вируса в сочетании с COVID-19 – у 7,5% (n=20) пациентов.

Проведенный анализ выявил частоту встречаемости сочетаний коронавирусной инфекции с ОРВИ, наиболее актуальными из которых явились грипп, РИ, РСВИ.

Доля сочетаний COVID-19 с атипичными возбудителями составила 33,8% (132 ребенка), из которых COVID-19/PM установлен у 75 детей (56,8%), COVID-19/PX зарегистрирован у 47 пациентов (35,6%), COVID-19/PX и PM были отмечены у 10 детей (7,6%). В период циркуляции геноварианта SARS-CoV-2 Delta отмечался подъем заболеваемости COVID-19/PM с трендом снижения с января 2021 г. во время 5-й волны COVID-19. 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 5).

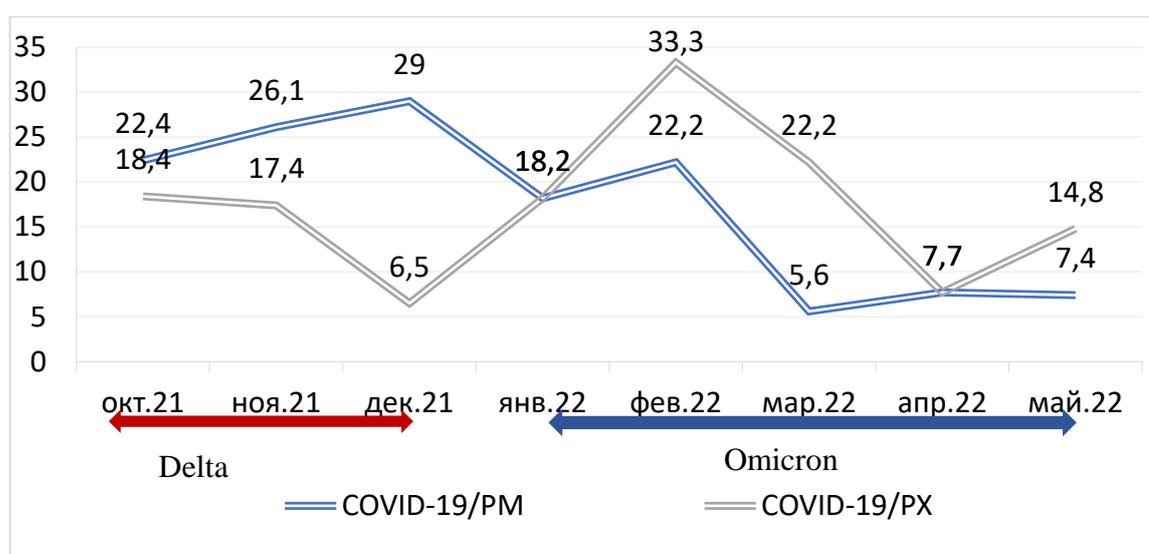


Рисунок 5 – Структура сочетанных инфекций COVID-19 с PM и PX, %

ГЛАВА 4. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОЧЕТАННЫХ ИНФЕКЦИЙ COVID-19 С ОРВИ У ДЕТЕЙ

4.1. Сочетанная инфекция COVID-19/грипп у детей

Всего на наличие РНК вируса гриппа в носоглотке методом ПЦР было обследовано 3983 госпитализированных ребенка с COVID-19. Материал для анализа на ОРВИ собирали одновременно не позднее 3–5 дня от начала заболевания (в среднем 3–4 день). Среди сочетанных инфекций COVID-19/грипп зарегистрирован в 17,8% (48/269) случаев. Проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных и инструментальных результатов обследования больных с сочетанной инфекцией COVID-19/грипп, COVID-19 и гриппозной инфекцией. При обследовании 48 пациентов с COVID-19/грипп у 44 (91,7%) детей общее состояние при поступлении было расценено как средней степени тяжести и у 4 (8,3%) детей – как тяжелое. В исследование согласно критериям включения вошли 30 детей с COVID-19/грипп, которые переносили заболевание в среднетяжелой форме и не имели коморбидной патологии в стадии субкомпенсации и декомпенсации. Контрольные группы включали 30 пациентов с моноинфекцией COVID-19 и 30 пациентов с моноинфекцией гриппа.

При проведении ПЦР-исследования назофарингеального мазка были получены следующие результаты: вирус гриппа А обнаружен у 42 (87,5%) детей, из них штамм H3N2 – у 36 (85,7%) пациентов; вирус гриппа В – у 6 (12,5%) детей. Гендерные различия в исследуемых группах не выявлены. В возрастных группах от 1 года до 17 лет коинфекция COVID-19/грипп встречалась в 20–23,3% случаев, у детей до 1 года частота встречаемости составила 10% (Рисунок 6).

В исследуемых группах регистрировались единичные случаи сопутствующей патологии (заболевания ЛОР-органов, аллергия и др.) в

стадии компенсации, поэтому данные когорты сопоставимы по наличию фоновых состояний.

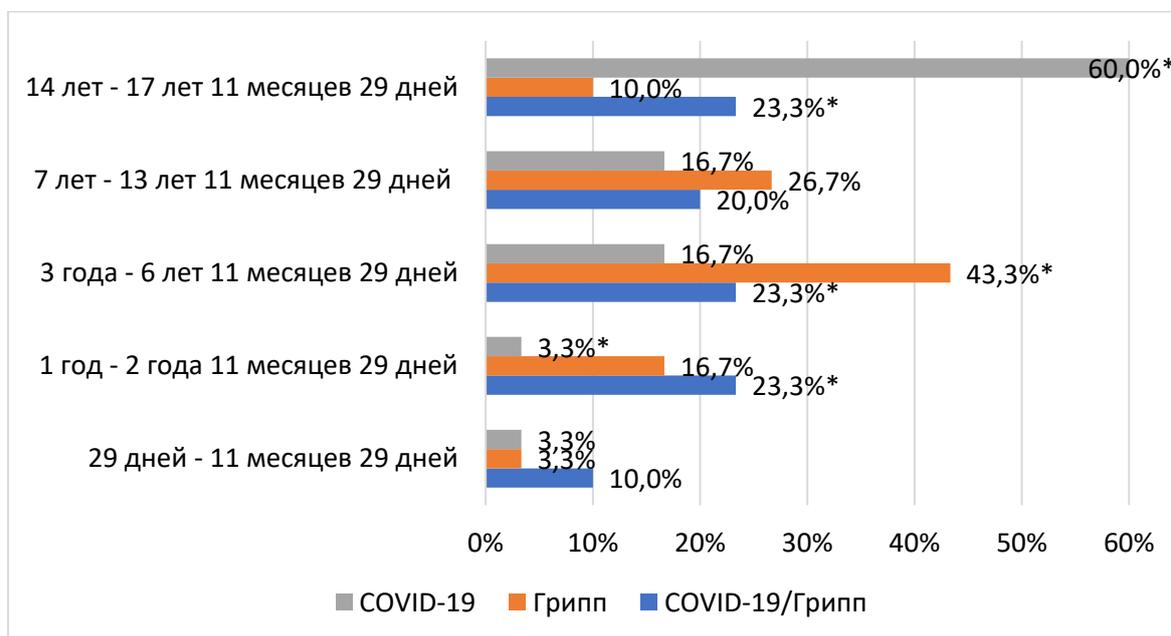


Рисунок 6 – Возрастная структура детей в исследуемых группах, % ($p < 0,05$)

Все дети поступали в ранний период от начала клинических проявлений респираторного заболевания – до 3–5 дней. Однако обращает на себя внимание, что в группах моноварианта гриппа и сочетания COVID-19/грипп отмечалось более острое начало заболевания с дебютом выраженной клинической картины, в связи с чем пациенты поступали в стационар в более ранние сроки по сравнению с COVID-19. Средние показатели длительности госпитализации составили: для сочетания COVID-19/грипп – $3,8 \pm 1,0$ дня; для COVID-19 – $3,9 \pm 1,9$ дня; для гриппа – $2,9 \pm 1,0$ дня ($p < 0,05$).

Во всех 3 исследуемых группах у большинства детей не был зарегистрирован контакт с больными респираторной инфекцией, вследствие чего эпидемиологический анамнез не установлен. Наибольшая доля контактов с инфекционными больными отмечена в группах детей с сочетанием COVID-19/грипп и с моновариантом COVID-19 и представлен внутрисемейными очагами (30–33%) (Рисунок 7).

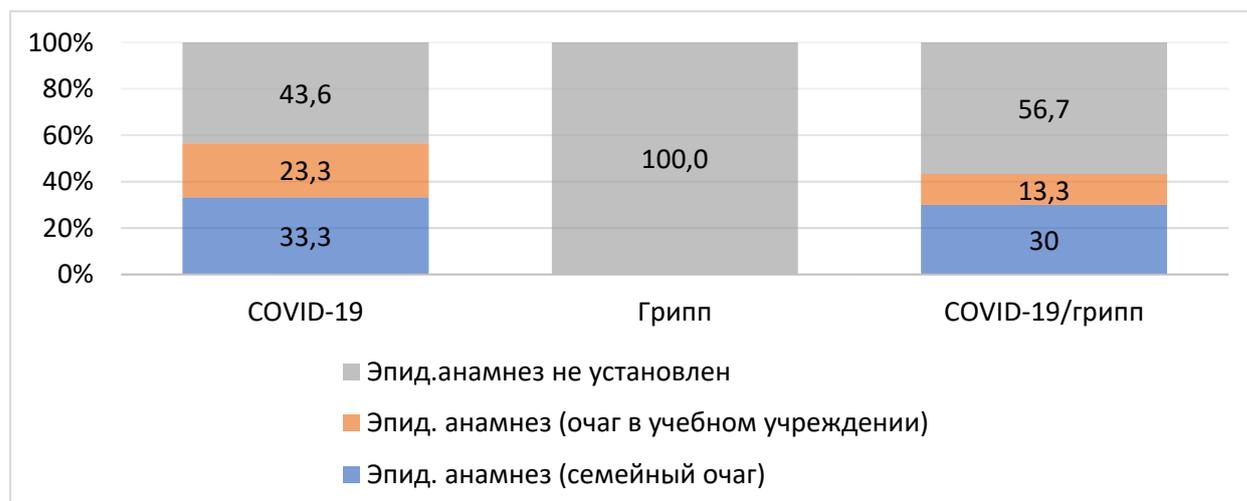


Рисунок 7 – Эпидемиологический анамнез в группах сравнения, %

При анализе топки поражения дыхательной системы во всех 3 группах частота встречаемости ринофарингита была практически одинаковой. Такие клинические проявления как фарингит, ларинготрахеит/трахеит наблюдались в единичных случаях в исследуемых группах. В группе сочетанных инфекций явления бронхита зарегистрированы в 26,7% случаев, в группе гриппа – у 23,3% детей, тогда как в группе COVID-19 явлений бронхита не было ни у одного ребенка. Совокупный процент пневмоний (пневмонии с ДН и без ДН) был примерно одинаковым для всех групп, однако в группе COVID-19/грипп было почти в 2 раза меньше пневмоний без ДН, чем в группе COVID-19 (Таблица 2).

Таблица 2 – Клинические варианты поражения органов дыхания по этиологическим группам

	COVID-19/грипп		COVID-19		Грипп	
	%	абс.	%	абс.	%	абс.
Ринофарингит	39,9	12	53,4	16	46,6	14
Фарингит	–	–	6,7	2	–	–

Продолжение Таблицы 2

	COVID-19/грипп		COVID-19		Грипп	
	%	абс.	%	%	абс.	%
Ларинготрахеит	6,7	2	3,3	1	6,7	2
Трахеит	6,7	2	3,3	1	6,7	2
Острый бронхит	26,7*	8	—*	—	23,3	7
Пневмония без ДН	16,7*	5	30*	9	10	3
Пневмония с ДН	3,3	1	—	—	6,7	2
Пневмония + БОС	—	—	3,3	1	—	—
Пневмония (всего)	20*	6	33,3*	10	16,7	5
Итого:	100	30	100	30	100	30

* p=0,023

При анализе лихорадки в группе сочетанных инфекций более половины детей переносили заболевание с подъемом температуры тела до фебрильных цифр (Рисунок 8). Подобная ситуация прослеживалась и в группе детей с гриппом, тогда как при COVID-19 фебрильная лихорадка регистрировалась всего у 1/3 пациентов. Гиперпиретическая температурная реакция, характерная для гриппа (36,7%), регистрировалась в группе сочетанных инфекций всего в 10% случаев. Средняя продолжительность лихорадки составила для группы COVID-19/грипп $4,4 \pm 1,7$ дня, что было достоверно меньше, чем в группе COVID-19 – $6,3 \pm 1,3$ дня, и несколько превышало данный показатель в группе гриппа – $3,4 \pm 0,8$ дня ($p < 0,0001$). Обращает на себя внимание литическое купирование лихорадки во всех 3 группах с небольшим периодом субфебрильной температуры тела (в среднем 1–2 дня).

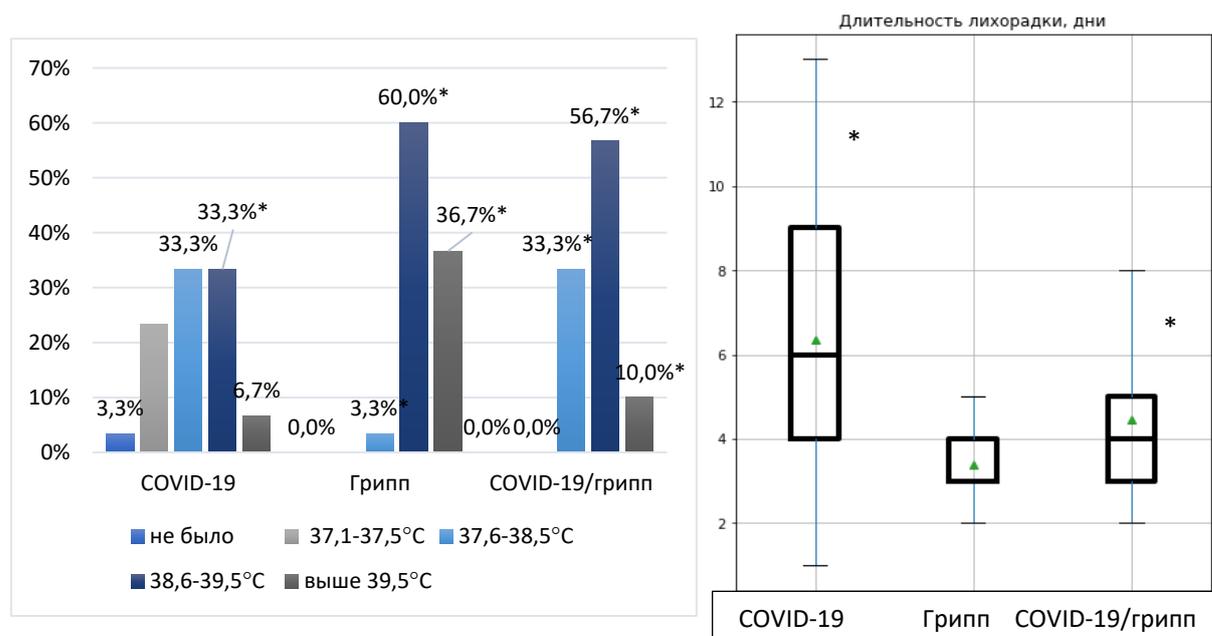


Рисунок 8 – Характеристика лихорадки в разных группах у детей, %
($p < 0,0001$) / дни ($p < 0,0001$)

При анализе синдрома интоксикации (снижение аппетита, утомляемость, слабость, вялость и др.) в группе сочетанных инфекций более чем у 90% детей прослеживались упомянутые симптомы, для группы гриппа у всех детей присутствовали симптомы интоксикации, с лихорадкой в дебюте (Таблица 3).

Таблица 3 – Характеристика и длительность синдрома интоксикации у детей в исследуемых группах

Параметр		COVID-19/ грипп	COVID-19	Грипп	p
Снижение аппетита	% (n)	93,3 (28)	53,3 (16)	100 (30)	<0,001
	длительность , дни	4,1±1,2	5,6±3,1	3,4±0,7	0,0014
Утомляемость, плохое самочувствие, беспокойство, слабость	% (n)	93,3 (28)	76,7 (23)	100 (30)	0,003
	длительность , дни	4,1±1,2	5,2±2,7	3,4±0,7	0,0003
Двигательная активность:					
снижена	% (n)	86,7 (26)	66,7 (20)	93,3 (28)	0,16
выраженная вялость	% (n)	6,7 (2)	10 (3)	6,7 (2)	0,16
	длительность , дни	4,1±1,2	5,1±2,7	3,4±0,7	0,0023

Средняя продолжительность симптомов интоксикации (снижение аппетита, утомляемость, вялость, головная боль и др.) в группе сочетанных инфекций составляла $4,1 \pm 1,2$ дня и была достоверно меньше, чем в группе COVID-19 ($5,1 \pm 2,3$ дня), но больше, чем в группе гриппа ($3,4 \pm 0,7$ дня).

Катаральные симптомы поражения рото-и носоглотки патогномичны для всех больных с COVID-19, гриппом и их сочетаниями. Длительность ринита в группе COVID-19 составляла $6,5 \pm 1,6$ дня, в группе больных гриппом – $6,5 \pm 1,2$ дня, в группе COVID-19/грипп – $8,5 \pm 1,9$ дня) ($p=0,0001$) (Рисунок 9).

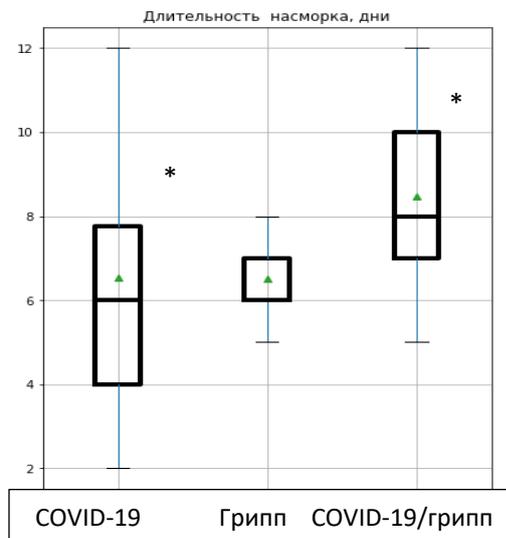


Рисунок 9 – Длительность поражения носоглотки в группах сравнения, дни ($p=0,0001$)

Достоверных различий в характере и частоте встречаемости кашля в группах сравнения получено не было. При сочетанной инфекции чаще наблюдается малопродуктивный (56,7%) кашель в сравнении с COVID-19 (26,7%) и гриппом (40%) ($p=0,56$). Обращает на себя внимание большая продолжительность кашля в группе сочетанных инфекций по сравнению с остальными группами: COVID-19/грипп – $8,3 \pm 1,9$ дня, COVID-19 – $7,7 \pm 2,2$ дня, грипп – $6,4 \pm 2,1$ дня ($p=0,007$) (Рисунок 10).

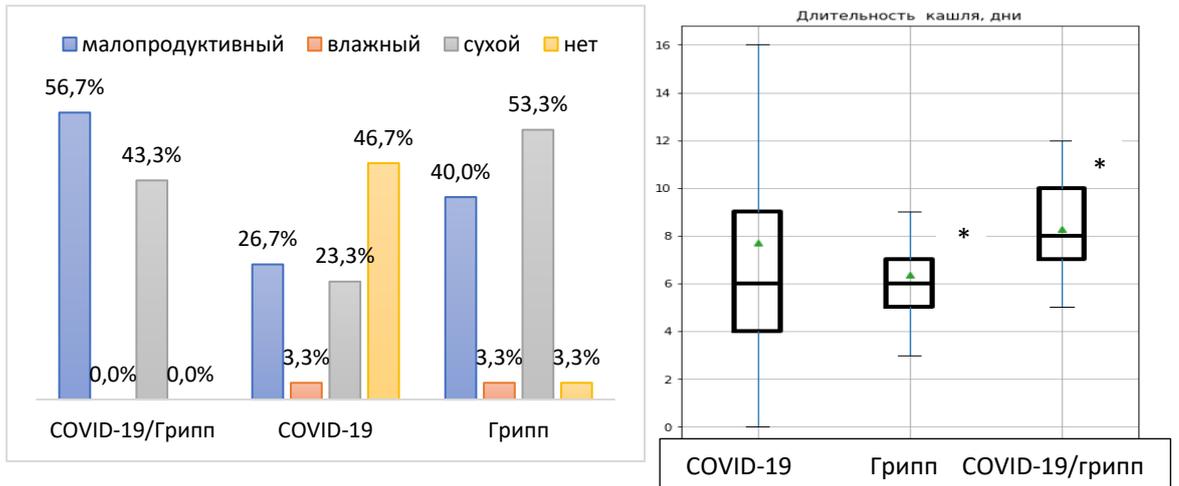


Рисунок 10 – Характеристика кашля в разных группах у детей, % ($p=0,56$) / дни ($p=0,007$)

Достоверных различий при исследовании синдрома дыхательной недостаточности в 3 группах не зарегистрировано.

Катаральные проявления в ротоглотке были умеренно выражены более чем у 50% детей с сочетанной инфекцией и гриппом, при которых отмечалась диффузная гиперемия ротоглотки, и у 1/3 детей с COVID-19/грипп отмечалась фолликулярная гиперплазия задней стенки глотки, как и в группе COVID-19 (Рисунок 11). В группе сочетанных инфекций регистрировались достоверно более длительные катаральные проявления в ротоглотке, составляя $7,5 \pm 2,3$ дня, в то время как в группе COVID-19 длительность катаральных явлений составила $6,2 \pm 2,6$ дня и в группе гриппа – $6,2 \pm 1,0$ дня.

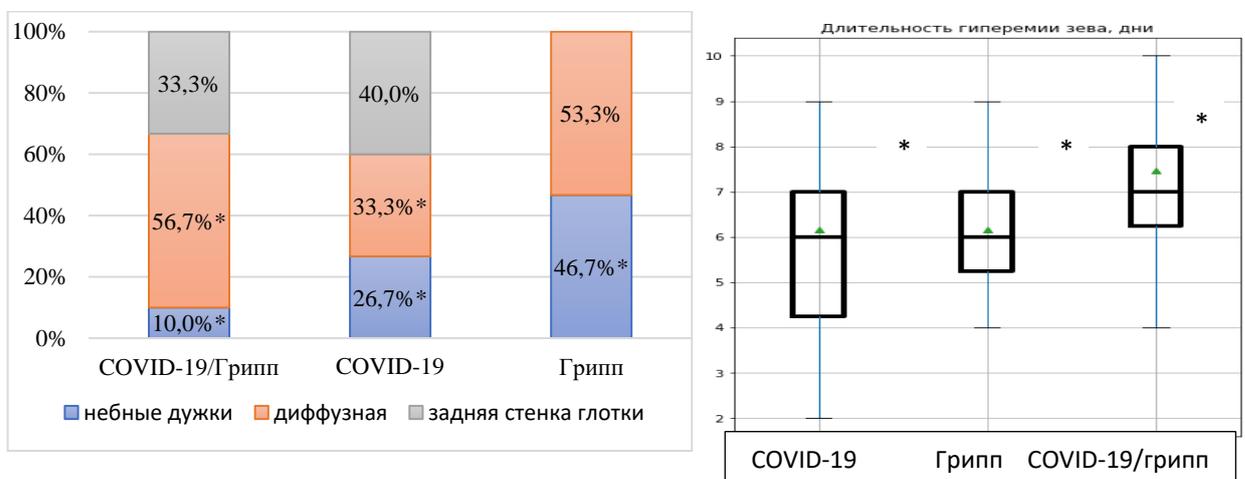


Рисунок 11 – Характеристика катаральных изменений в ротоглотке в разных группах, % ($p=0,00029$) / дни ($p=0,014$)

При анализе физикальных изменений в легких в 3 группах сравнения установлено, что у 90% больных в группах COVID-19/грипп и моноинфекции гриппа при аускультации отмечалось жесткое дыхание, тогда как для моноварианта COVID-19 доля таких пациентов составила всего 53,3% ($p=0,37$). У 70–80% детей в исследуемых группах по данным аускультации хрипы в легких отсутствуют. Примерно с одинаковой частотой встречаются сухие и разнокалиберные влажные хрипы, что усложняет проведение дифференциального диагноза по этому признаку (Рисунок 12).

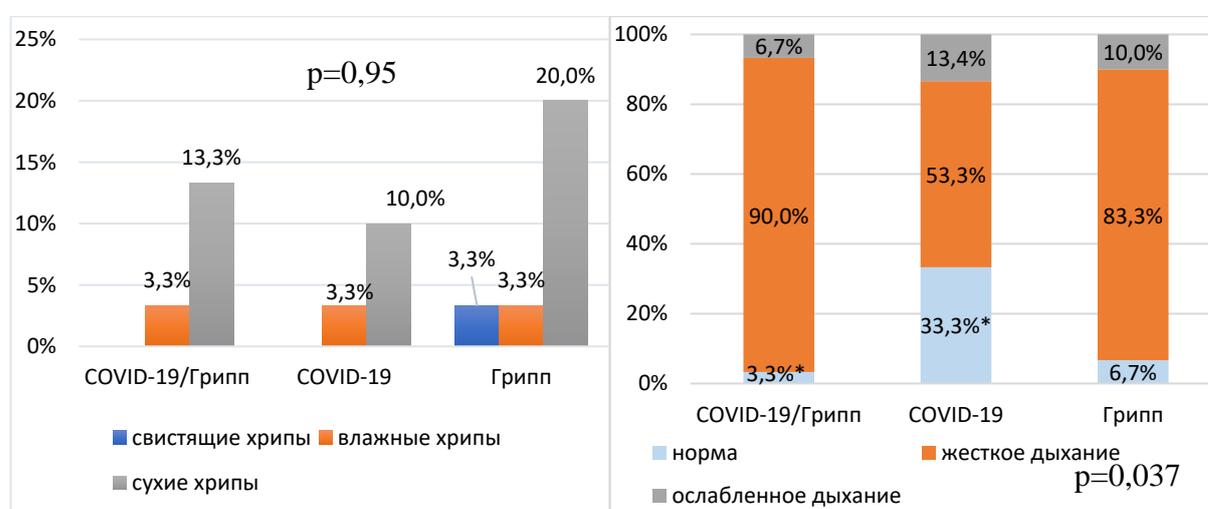


Рисунок 12 – Характеристика аускультативных изменений в легких в исследуемых группах, %

Средняя продолжительность выявления хрипов в легких для 3 групп была следующей: группа COVID-19/грипп – $6,8 \pm 1,9$ дня, группа COVID-19 – $5,7 \pm 1,5$ дня, группа гриппа – $5,6 \pm 0,9$ дня ($p=0,51$) (Рисунок 13).

Гастроинтестинальные симптомы (тошнота и/или рвота, диарея) редко регистрировались в исследуемых группах детей. При COVID-19 они зафиксированы в 16,7% случаев, тогда как при сочетанных инфекциях – в 10%. Достоверных различий в продолжительности диареи нами также не получено.

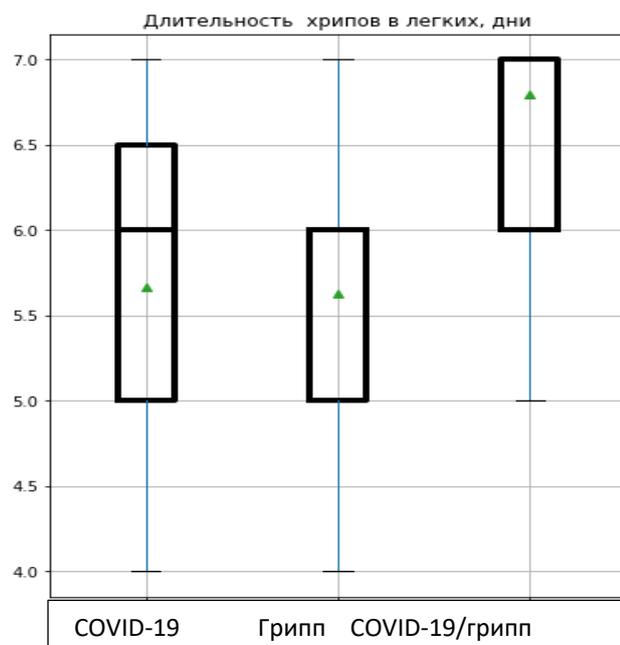


Рисунок 13 – Длительность аускультативных изменений в легких в группах сравнения, дни

Проводилось исследование показателей общего анализа крови и гуморальной активности. При исследовании лейкоцитарной формулы в группе сочетанных инфекций по сравнению с группой гриппа отмечались достоверные отличия в показателях нейтрофилов (тенденция к нейтропении), лимфоцитов и моноцитов (тенденция к лимфоцитозу). Уровень СРБ был практически одинаковым в 3 группах, уровень D-димера в группе сочетанных инфекций имел тенденцию нарастания более чем в 2 раза по сравнению с группами сравнения (Таблица 4).

Таблица 4 – Лабораторные показатели при COVID-19/грипп в сравнительном аспекте

Показатель			COVID-19 /грипп	COVID-19	Грипп	p
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$		M±m	6,5±2,8	8,6±2,3	6,8±2,6	=0,37
		Min; Max	2,4; 12,5	3; 22,6	3,0; 15,6	
качественно	норма	%	66,6	50	86,7	=0,11
	лейкоцитоз	%	6,7	30	3,3	
	лейкопения	%	26,7	20	10,6	
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$		M±m	234,9±81,5	219±72	246,8±75,2	=0,44
		Min; Max	112; 417	101; 366	104; 425	

Продолжение Таблицы 4

Показатель			COVID-19 /грипп	COVID-19	Грипп	p
качественно	норма	%	80	66,7	76,6	=0,23
	тромбоцитоз	%	3,3	0	6,7	
	тромбоцитопения	%	16,7	33,3	16,7	
Нейтрофилы, %		M±m	54,9±19,9	55,2±18,2	66,3±17,0	=0,022
		Min; Max	19,5; 91,2	17,2; 86,1	15,4; 88,6	
Лимфоциты, %		M±m	34,8±16,8	37,9±18,7	25,1±16,8	=0,008
		Min; Max	7,6; 71,2	9; 80,3	4,3; 80,3	
Моноциты, %		M±m	10,3±5,8	6,8±6,2	8,4±4,0	=0,013
		Min; Max	0; 22,7	0; 29	0,8; 19,7	
СОЭ, мм/ч		M±m	7,2±6,2	8,1±7,5	8,4±5,4	=0,2
		Min; Max	2; 25	2; 32	3; 22	
D-димер, нг/л		M±m	1153±1684,5	930±879	607,5±34,6	=0,45
		Q1–Q3	381,3–1007	280–706	595,3–619,8	
Фибриноген, г/л		M±m	3,2±1	3,4±1,8	–	=0,51
		Min; Max	1,4; 5,3	1,6; 10,7	–	
СРБ, мг/л		M±m	9,9±14,9	23,7±19,4	14,9±21,9	=0,14
		Q1–Q3	3,3–9,2	3–23,4	4,5–15,4	

Рентгенологическое обследование проводилось двукратно всем пациентам в исследуемых группах – при поступлении и через 5–7 дней после первого обследования. У детей из групп COVID-19/грипп и COVID-19 первое рентгенологическое обследование легких проводилось с использованием КТ. Пневмония регистрировалась у 20% (n=6) детей из группы сочетанных инфекций, у 33,3% (n=10) пациентов с моноинфекцией COVID-19 и у 16,7% (n=5) больных с моноинфекцией гриппа. У 33,4% детей с COVID-19/грипп отмечалось правостороннее поражение, тогда как для COVID-19 характерен (66,7%) двусторонний характер поражения (Рисунок 14).

В группах COVID-19/грипп и COVID-19 при проведении КТ легких в 80% случаев пневмонии регистрировалась картина поражения по типу «матового стекла» с элементами консолидации с объемом поражения легких КТ–1.

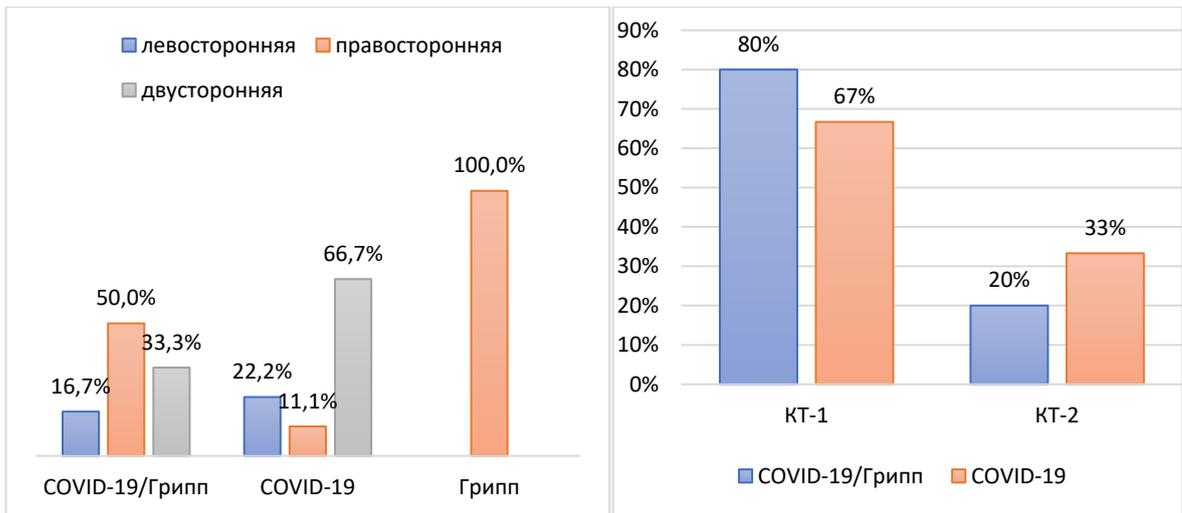


Рисунок 14 – Локализация пневмонии и объем поражения легких по данным компьютерной томографии в исследуемых группах, % ($p>0,05$)

Характер изменений по данным обзорной рентгенографии легких представлен на Рисунке 15.

Более чем у половины больных в группах сочетанных инфекций и моноинфекции гриппа прослеживалось усиление легочного рисунка за счет сосудистого и интерстициального компонентов, что характерно для вирусного поражения легких с явлениями бронхита, при COVID-19 такие изменения регистрируются редко, что позволяет предположить ведущую роль вируса гриппа в развитии бронхита.

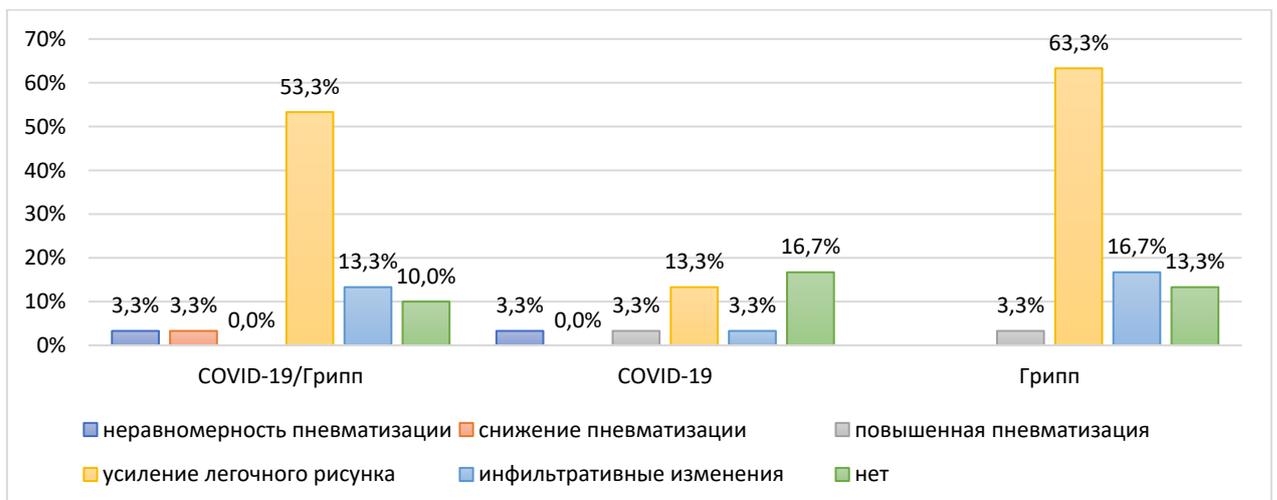


Рисунок 15 – Характеристика изменений в легких по данным рентгенографии ОГК, % ($p>0,05$)

По результатам иммунологического обследования всех детей групп COVID-19/грипп и COVID-19 с определением гуморального ответа к SARS-CoV-2 в группе COVID-19/грипп средние показатели антител класса IgG к SARS-CoV-2 были в 4 раза ниже по сравнению с группой COVID-19, что свидетельствует, вероятно, о дисрегуляции иммунного ответа к вирусу SARS-CoV-2 (Рисунок 16, Таблица 5).

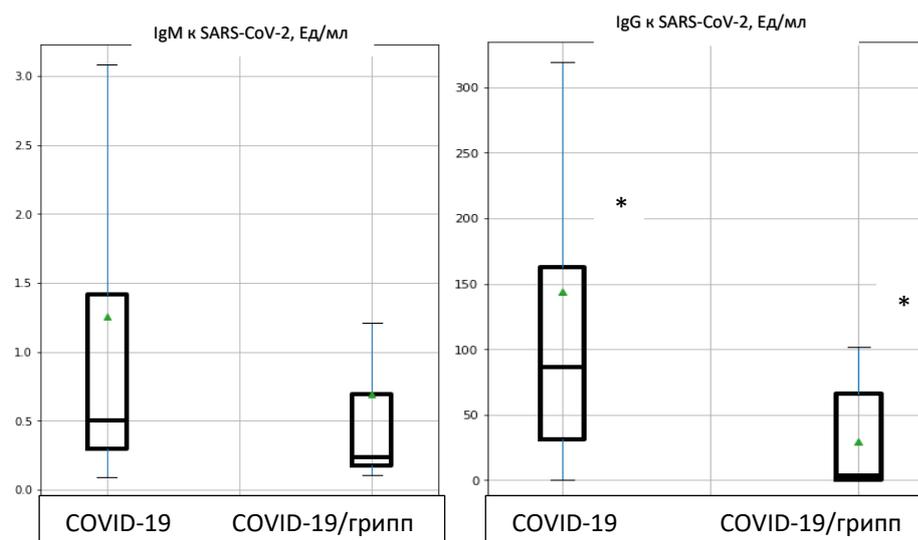


Рисунок 16 – Особенности иммунного ответа в группах сравнения

Средняя продолжительность вирусывыделения SARS-CoV-2 в исследуемых группах составила в группе COVID-19/грипп $8,4 \pm 2,0$ дня и на 2 дня дольше при COVID-19 – $10,4 \pm 2,9$ дня.

Таблица 5 – Показатели антител классов IgM и IgG к вирусу SARS-CoV-2 на 7-10 дни заболевания

	IgM, ед/мл, p=0,07		IgG, ед/мл, p=0,0009	
	COVID-19	COVID-19/ грипп	COVID-19	COVID-19/ грипп
среднее	1,3	0,7	144,3*	29,6*
станд. откл.	1,6	1,0	17,1	7,7
минимум	0,09	0,1	0,2	0,2
Q1–25%	0,3	0,2	30,8	0,3
Q3–75%	1,4	0,7	163,0	66,0
максимум	5,9	4,2	797,4	101,4

В группе COVID-19/грипп продолжительность заболевания была более длительной ($10,3 \pm 3,2$ дня) по сравнению с группой гриппа ($8,8 \pm 2,2$ дня), но более короткой в сравнении с группой COVID-19 ($12,5 \pm 4,4$ дня) ($p=0,0019$). Средняя продолжительность госпитализации по поводу инфекций во всех 3 группах была примерно одинаковой и составила в среднем 5,6–6,4 койко-дней ($p=0,6$).

Критерии дифференциальной диагностики сочетанной инфекции COVID-19/грипп по характеру и длительности течения представлены в Таблице 6 и Таблице 7.

Таблица 6 – Дифференциальная диагностика сочетанной инфекции COVID-19/грипп

	COVID-19/грипп	COVID-19	Грипп
Инкубационный период	5–7 дней	2–14 дней, чаще 5–7 дней	2–3 дня
Возраст	старше 1 года	все возрастные группы	все возрастные группы
Топика поражения респираторного тракта:			
Ринит	39,9% умеренный	53,4% умеренный	46,6% умеренный
Фарингит	отсутствует	6,7% умеренный	отсутствует
Ларинготрахеит	6,7% редко, СГ 0	6,6%, возможен СГ 0–1	6,7% редко, без СГ
Трахеит	6,7% редко	3,3% редко	6,7%, часто
Бронхит	26,7%, часто	отсутствует	23,3%, часто
Обструктивный бронхит	отсутствует	отсутствует	отсутствует
Вирусная пневмония	20% часто	33,3% часто	16,7% реже, преимущественно среди детей раннего возраста
Клинические симптомы инфекции			
Лихорадка	39,4% фебрильная, 39,4% гиперпиретическая	33,3% фебрильная, 33,3% субфебрильная	53,4% фебрильная/ гиперпиретическая, до 40% – субфебрильная
Вялость, слабость, снижение аппетита, головная боль	90% преимущественно за счет лихорадки	76,7% преимущественно за счет лихорадки	100% преимущественно за счет лихорадки
Изменения кожи и слизистых	отсутствует	отсутствует	отсутствует
Миалгии и/или артралгии	редко	редко	часто

Продолжение Таблицы 6

	COVID-19/грипп	COVID-19	Грипп
Боль в горле	отсутствует	23,3% редко	редко
Гиперемия зева	56,7% разлитая, 33,3% задняя стенка глотки, умеренная	33,3% разлитая, 40% задняя стенка глотки, умеренная	53,3% разлитая, 46,7% небные дужки, умеренная
Кашель	56,7% малопродуктивный часто	46,7% отсутствует/ першение в ротоглотке, 27% сухой	40% малопродуктивный, чаще 53,3% сухой
Одышка	редко	13,3% смешанного характера	редко
SpO ₂	норма	норма	норма
Увеличение лимфоузлов	отсутствует	редко подчелюстные	редко
Симптомы поражения нервной системы	отсутствуют	6,6% редко в виде цереброастении	редко нейротоксикоз
Симптомы поражения ЖКТ	10% редко диарея	16,7% редко диарея	отсутствует
Бессимптомное течение	не установлено	до 25%	отсутствует
Аускультативные изменения в легких	90% жесткое дыхание, 70–80% отсутствие хрипов	53,3% жесткое дыхание, отсутствуют хрипы до 90%	90% жесткое дыхание, 70–80% отсутствие хрипов
Клинический анализ крови	норма / нейтропения / лимфоцитоз	чаще лейкопения	норма / лейкопения
Изменения в легких по данным рентгенологического обследования	усиление сосудистого рисунка и наличие «матовых стекол», правосторонний или двусторонний характер поражения	поражение в виде «матовых стекол» и консолидации, двустороннее поражение легких	усиление сосудистого рисунка и инфильтративные изменения, двусторонний характер
Длительность заболевания	10,3±3,2 p=0,0019	12,5±4,5 p=0,0019	8,8±2,2 p=0,0019

Таблица 7 – Продолжительность основных симптомов болезни

Симптом	COVID-19/ грипп (1)	COVID-19 (2)	Грипп (3)	P
лихорадка	4,5±1,7	6,3±3,3	3,4±0,8	1 и 2 <0,0001
кашель	8,3±1,9	7,7±5,2	6,4±2,1	1 и 2=0,007
насморк	8,5±1,9	6,5±3,6	6,5±3,6	1 и 2<0,0001
снижение аппетита	4,1±1,2	5,6±3,1	3,4±0,7	1 и 2=0,0014
диарея	2±1,4	3,6±1,3		1 и 2=0,51

Продолжение Таблицы 7

Симптом	COVID-19/ грипп (1)	COVID-19 (2)	Грипп (3)	P
снижение активности	4,1±1,2	5,1±2,7	3,4±0,7	1 и 2=0,0009
гиперемия зева	7,5±2,3	6,2±2,6	6,2±1,0	0,014
Хрипы	6,8±1,9	5,7±1,5	5,6±0,9	0,51
длительность вирусывыделения SARS-CoV-2	8,4±2,1	10,4±4,9		<0,05

Клинический пример. Ребенок Н, 5 лет, обратился в приемное отделение ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» 26.11.2021 (3 сутки заболевания) с направляющим диагнозом «U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19. Пневмония?». Беспокоили жалобы на повышение температуры тела (Т), кашель, насморк.

Анамнез заболевания: со слов законного представителя ребенок заболел остро 23.11.2021, с повышения Т тела до 39–39,5°C, малопродуктивного кашля. Амбулаторно наблюдался у педиатра, ПЦР на SARS-CoV-2 от 24.11.2021 – положительно. Симптоматически рекомендованы нурофен, парацетамол. 24.11.2021 Т тела сохранялась до 39°C, кашель стал непродуктивным. 25.11.2021 Т тела повышалась до 39°C, вечером до 40°C, беспокоил сухой кашель, в связи с чем была вызвана БСМП. В семье у брата COVID-19 (лабораторно подтверждена), у сестры – ОРВИ.

Анамнеза жизни: ребенок от 1 беременности, от 1 срочных физиологических родов. Вес при рождении 3350 г. Рост при рождении 49 см. Раннее развитие по возрасту. Наследственные и хронические заболевания отрицает. Привит по национальному календарю профилактических прививок. Хирургических вмешательств не было. Аллергия на орехи, сорные травы. Перенесенные заболевания: ОРВИ.

Антропометрические данные рост 152 см., вес 35 кг. Т тела 38,1°C; ИМТ – 15,1 кг/кв.м.

При поступлении состояние средней тяжести за счет синдрома интоксикации. Ребенок вялый. Аппетит несколько снижен. Кожа обычной окраски, сыпи нет. Гиперемия задней стенки глотки и небных дужек. ЧД 22/мин. SpO2 98%, АД 100/60 мм. рт.ст. В легких по данным аускультации дыхание жесткое, хрипов нет. Беспокоит частый, малопродуктивный кашель. Затруднение носового дыхания со скудным отделяемым. ЧСС 102/мин. Тоны сердца звучные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Физиологические отправления без особенностей.

На основании данных жалоб (малопродуктивный кашель, фебрильная лихорадка), анамнеза заболевания (3-е сутки заболевания, эпиданамнеза – контакт по COVID-19 в семье), клинического осмотра (фебрильная лихорадка, синдром интоксикации, жесткое дыхание в легких с 2-х сторон, малопродуктивный кашель, затруднение носового дыхания) у ребенка установлен диагноз «U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19, острый ринофарингит, трахеит».

В общем анализе крови от 26.11.2021: гемоглобин 126 г/л, эритроциты $4,67 \times 10^{12}$ /л, умеренный нейтрофильный лейкоцитоз $9,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты 254×10^9 /л, лимфоциты 20,5%, моноциты 7,9%, нейтрофилы 71,6%, СОЭ 3 мм/ч.

В биохимическом анализе крови от 26.11.2021: общий белок 64,4 г/л, мочевины 5,3 ммоль/л, креатинин 38,7 мкмоль/л, АСТ 41 ЕД/л, АЛТ 13,8 ЕД/л, СРБ 1,93 мг/л, общий билирубин 9,8 мкмоль/л, КФК 77,2 ЕД/л, ЛДГ 649,5 ЕД/л.

Общий анализ мочи без особенностей.

Исследование мазка из носо- и ротоглотки на вирус SARS-CoV-2 методом ПЦР от 24.11.2021 – РНК SARS-CoV-2 обнаружено, в динамике от 02.12.2021 РНК SARS-CoV-2 не обнаружено. ПЦР-тесты на респираторные вирусы и вирусы гриппа от 27.11.2021 – РНК Influenza virus A (H3N2) обнаружено.

Коагулограмма от 26.11.2021 – показатели в пределах нормы, Д-димер – 8066,9 нг/мл.

Определение антител к SARS-CoV-2 в цельной крови методом ИФА от 26.11.2021: IgG – 76,57, IgM – 0,21. ИФА на герпесвирусные инфекции, РМ и РХ от 27.11.2021 – отрицательно.

Рентгенография легких от 26.11.2021: легочный рисунок усилен.

ЭКГ от 26.12.2021: в пределах возрастной нормы.

С учетом данных обследования ребенку выставлен заключительный клинический диагноз сочетанной инфекции: U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, острый ринофарингит, трахеит. J10.1 Грипп А (H3N2), средней тяжести.

Во время лечения ребенок получал противовирусную терапию (осельтамивир 60 мг 2 р/день внутрь 5 дней), антибактериальную терапию (ампициллин+сульбактам 500 мг 3 р/день в/в 7 дней), антиагрегантную терапию (гепарин), инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами с целью дезинтоксикации 5 дней, муколитики (бромгексин), симптоматическое лечение (деконгестанты, местные антисептики).

На фоне лечения состояние ребенка к 10 дню от начала заболевания с улучшением. Купированы лихорадка и катаральные проявления к 6 дню госпитализации. В динамике отмечена нормализация показателей клинического анализа крови и D-димера через 6 дней

после госпитализации. Ребенок выписан с выздоровлением под наблюдение участкового педиатра на 7 сутки госпитализации.

Цель демонстрации: показать особенности коинфекции COVID-19/грипп средней степени тяжести у ребенка без сопутствующей патологии, которая протекала с поражением ВДП в виде ринофарингита и трахеита и характеризовалась наличием интоксикационного синдрома, гиперпиретической лихорадкой, умеренным катаральным синдромом с повышением маркеров системного воспаления и D-димера, что патогномично для обеих инфекций.

4.2. Сочетанная инфекция COVID-19/РСВИ у детей

При обследовании 3983 пациентов с COVID-19 в период с октября 2021 г. по май 2022 г. два и более респираторных вируса одновременно зарегистрированы у 6,8% (269 детей) пациентов с коронавирусной инфекцией, из числа которых удельный вес случаев сочетанной инфекции COVID-19/РСВИ составил 22,7% (61 ребенок).

Согласно критериям включения анализ клинической картины и результатов лабораторно-инструментальных методов исследования проводился у 33 детей с COVID-19/РСВИ в сравнении с моноинфекциями COVID-19 и РСВИ. Контрольные группы включали 30 пациентов с моноинфекцией COVID-19 и 30 пациентов с моноинфекцией РСВИ.

У всех детей с COVID-19/РСВИ при поступлении общее состояние было средней степени тяжести. Все дети поступали в ранний период от момента начала клинических симптомов респираторного заболевания – до 5 дней.

Сочетание COVID-19/РСВИ встречалось во всех возрастных группах пациентов, преимущественно среди детей раннего и дошкольного возраста, однако достоверно чаще, чем в группах сравнения, было зарегистрировано у детей раннего возраста от 1 года до 3 лет, что наиболее соответствует возрастной структуре больных с РСВИ и совпадает с повышением заболеваемости РСВИ в исследуемый период (Рисунок 17). COVID-19 наиболее часто встречался у детей старшего возраста и подростков (60%

детей), в то время как COVID-19/РСВИ в данной возрастной группе зарегистрирован достоверно реже – в 12,1% случаев. Доля COVID-19/РСВИ в группах дошкольного и школьного возраста составила 21,2% и 12,1% соответственно. В группе дошкольного возраста РСВИ в моноварианте встречалась в 2 раза чаще, чем сочетанная инфекция, ее доля составила 43,3%.

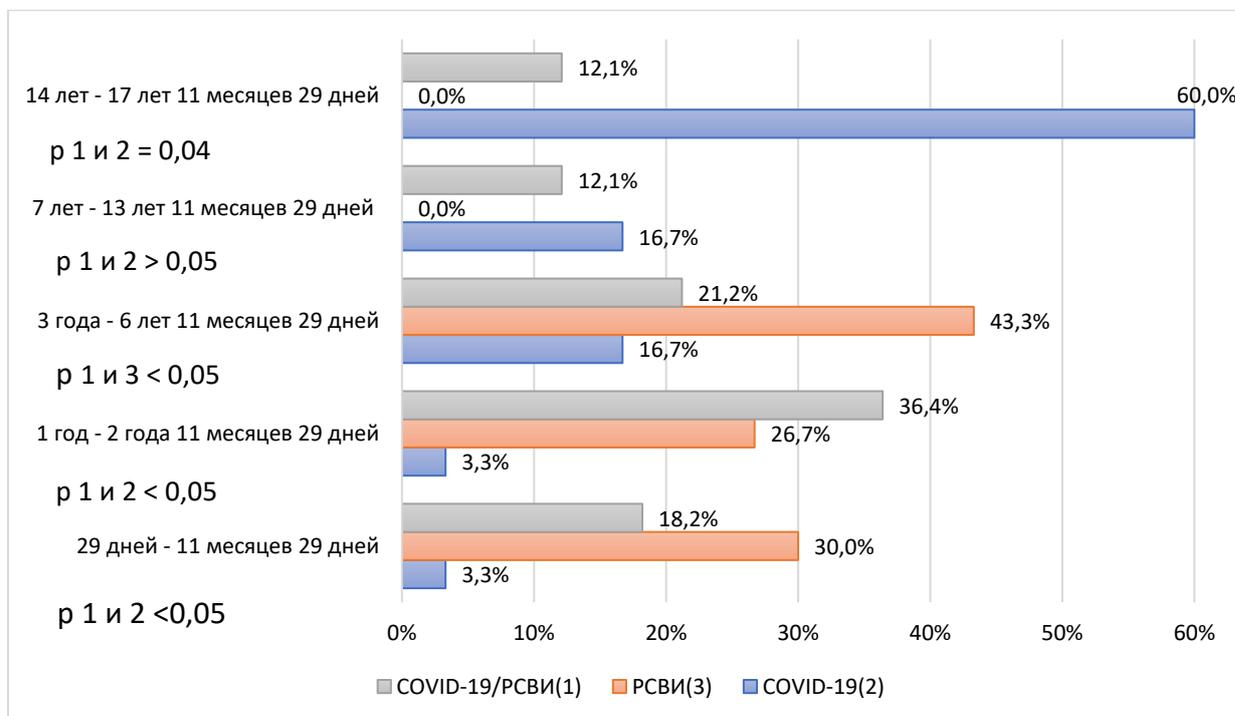


Рисунок 17 – Возрастная структура детей в исследуемых группах, %

При анализе данных эпидемиологического анамнеза наибольшая доля контактов с больными коронавирусной инфекцией зафиксирована в группе COVID-19/РСВИ представлен внутрисемейными очагами (30,3%) (Рисунок 18). В большинстве случаев эпидемиологический анамнез был малоинформативен и не являлся критерием постановки диагноза.

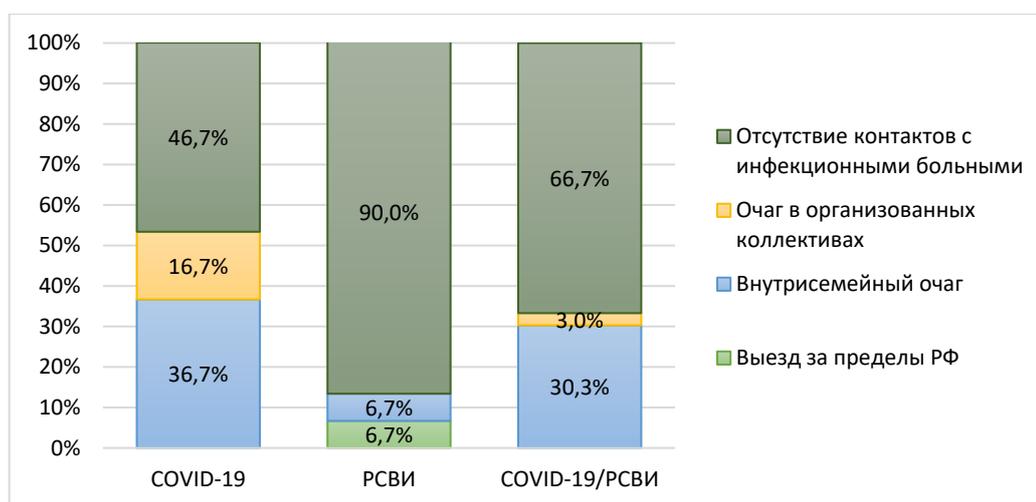


Рисунок 18 – Эпидемиологический анамнез в группах сравнения, %

При анализе клинических вариантов поражения респираторного тракта в группе COVID-19/РСВИ выявлено, что частота встречаемости ринофарингита была в 2 раза была в сравнении с группой COVID-19. Отмечено, что при сочетанной инфекции явления бронхолита встречались в 4 раза реже, нежели в группе РСВИ, и практически одинаково часто в этих группах зафиксирован обструктивный бронхит. Совокупный процент пневмоний (пневмонии с ДН и без ДН) был примерно одинаковым для групп COVID-19/РСВИ и COVID-19. В то же время в группе сочетанных инфекций данный показатель был в 2 раза выше по сравнению с группой РСВИ. Различий в частоте развития пневмонии на фоне БОС/бронхолита в 3 исследуемых группах не зарегистрировано (Таблица 8).

Таблица 8 – Топика поражения респираторного тракта в группах сравнения

	COVID-19/РСВИ (1)		COVID-19 (2)		РСВИ (3)		P
	%	абс.	%	абс.	%	абс.	
Ринофарингит	24,2*	8	53,4*	16	–	–	1 и 2 <0,05
Фарингит	–	–	6,7	2	–	–	–
Ларинготрахеит	–	–	3,3	1	3,3	1	2 и 3 >0,05
Ларингит	3	1	–	–	3,3	1	1 и 3 > 0,05
Трахеит	–	–	3,3	1	–	–	–
Острый бронхит	–	–	–	–	26,7	8	–
Бронхиолит	3*	1	–	–	13,4*	4	1 и 3 <0,05

Продолжение Таблицы 8

	COVID-19/ РСВИ (1)		COVID-19 (2)		РСВИ (3)		Р
	%	абс.	%	абс.	%	абс.	
Обструктивный бронхит	30,3*	10	–	–	33,3	10	1 и 3 >0,05
Пневмония без ДН	21,3	7	30	9	13,4	4	1 и 3 > 0,05
Пневмония с ДН	12,1	4	–	–	3,3	1	1 и 3 <0,05
Пневмония + БОС	6,1	2	3,3	1	3,3	1	1 и 3 <0,05
Пневмония (всего)	39,5*	13	33,3	10	20*	6	1 и 3 <0,05
Всего:	100	33	100	30	100	30	

*p < 0,05

Таким образом, при сочетанных инфекциях COVID-19/РСВИ в отличие от РСВИ отмечено более частое развитие пневмонии, не ассоциированной с бронхообструктивным синдромом. В отличие от COVID-19/РСВИ при моноинфекции COVID-19 практически не встречались такие проявления как острый бронхит, бронхиолит, обструктивный бронхит, что может лежать в основе дифференциальной диагностики.

Примерно с одинаковой частотой регистрировалось повышение температуры тела от фебрильных до гиперпиретических значений во всех исследуемых группах, реже до субфебрильных цифр. Длительность лихорадки была достоверно в 2 раза короче в группе COVID-19/РСВИ в сравнении с моноинфекцией COVID-19 и составила $3,6 \pm 1,0$ дня и $6,3 \pm 1,3$ дня соответственно (Рисунок 19).

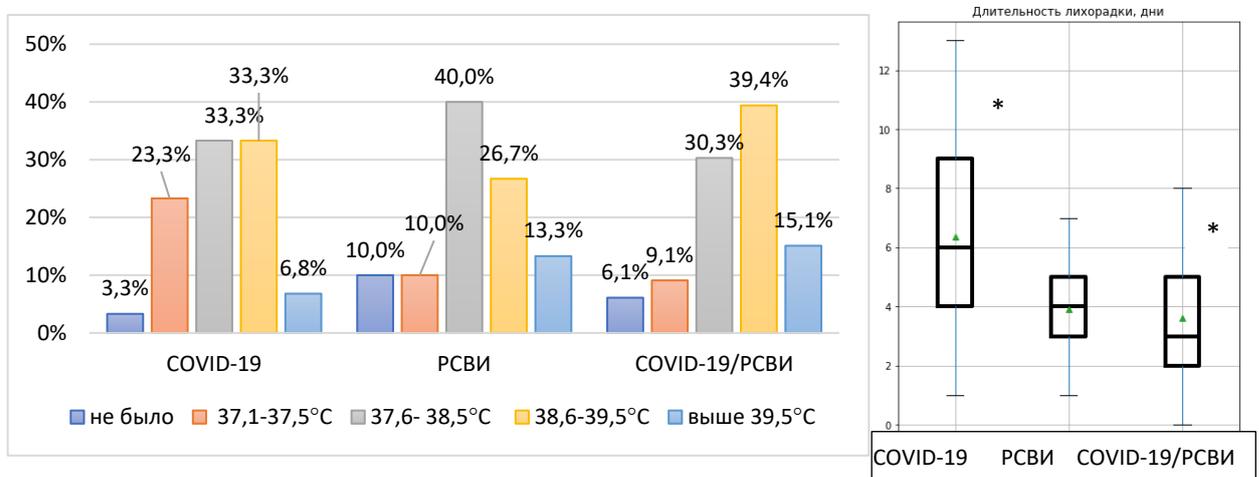


Рисунок 19 – Особенности лихорадки в разных группах у детей, % (p > 0,05) / дни (p = 0,0015)

Проведен анализ частоты встречаемости ДН и интоксикационного синдрома в группах сравнения. У 7 детей (21,2%) с COVID-19/РСВИ, протекающей в виде обструктивного бронхита (3 ребенка) и пневмонии (4 пациента), отмечались клинические признаки ДН 1 степени и снижение сатурации O₂ менее 96%. Головная боль, астенический синдром, снижение аппетита и утомляемость, не коррелирующие с повышением температуры тела отмечались одинаково часто во всех группах. Однако обращает на себя внимание различие в продолжительности астенического синдрома. Так, в группе сочетанных инфекций по сравнению с COVID-19 продолжительность астении была больше примерно в 1,5 раза: COVID-19/РСВИ – 3,9±1,3 дня, COVID-19 – 5,2±2,7 дня, РСВИ – 3,7±1,5 дня (p=0,04) (Таблица 9).

Таблица 9 – Характеристика и длительность синдрома интоксикации в исследуемых группах

Параметр		COVID-19/РСВИ	COVID-19	РСВИ	p
Снижение аппетита	% (n)	45,5 (15)	53,3 (16)	66,7 (20)	0,23
	Длительность, дни	3,4±1,3	5,6±3,1	3,5±1,8	0,008
Утомляемость, плохое самочувствие, беспокойство, слабость	% (n)	72,7 (24)	76,7 (23)	66,7 (20)	0,68
	Длительность, дни	3,9±1,3	5,2±2,7	3,7±1,5	0,04
Двигательная активность:					
снижена	% (n)	66,7 (22)	66,7 (20)	43,3 (13)	0,016
выраженная вялость	% (n)	6,1 (2)	10 (3)	40 (12)	0,016
	Длительность, дни	3,6±1,5	5,1±2,7	3,4±1,4	0,01

Оценка клинических особенностей сочетанных инфекций проводилась с учетом наличия симптомов поражения респираторного тракта и вне респираторных проявлений, патогномоничных для каждой инфекции, в виде особенностей поражения ВДП, НДП и ЖКТ.

У всех детей в группах сравнения регистрировались катаральные проявления в виде ринита и/или фарингита. Достоверно чаще ринит со скудным слизистым отделяемым встречался в группе COVID-19/РСВИ по сравнению с РСВИ. Типичная для РСВИ ринорея не зарегистрирована ни у одного пациента с COVID-19/РСВИ. Достоверно длительность ринита была больше в группе COVID-19/РСВИ по сравнению с РСВИ: COVID-19 – $6,5 \pm 1,6$ дня, РСВИ – $6,1 \pm 1,2$ дня, COVID-19/РСВИ – $7,5 \pm 1,0$ дня ($p=0,02$).

Кашель отмечался у 88,1% детей с COVID-19/РСВИ, в то же время он наблюдался у 100% детей с РСВИ и лишь у 53,3% детей с COVID-19 ($p>0,05$). При COVID-19/РСВИ в 45,5% случаев встречался малопродуктивный кашель, сухой и влажный кашель отмечался в 21,2% случаев, при COVID-19 – у 26,7% пациентов и при РСВИ – у 40% больных ($p>0,05$). Продолжительность кашля мы оценивали в период стационарного лечения пациента с учетом данных анамнеза. Обращает на себя внимание большая продолжительность кашля в группе COVID-19/РСВИ по сравнению с остальными группами (COVID-19/РСВИ – $9,3 \pm 2,6$ дня, COVID-19 – $7,7 \pm 2,2$ дня, РСВИ – $7,5 \pm 1,9$ дня) ($p=0,012$). К моменту выписки у большинства больных в исследуемых группах кашель был купирован, либо сохранялось редкое покашливание (Рисунок 20).

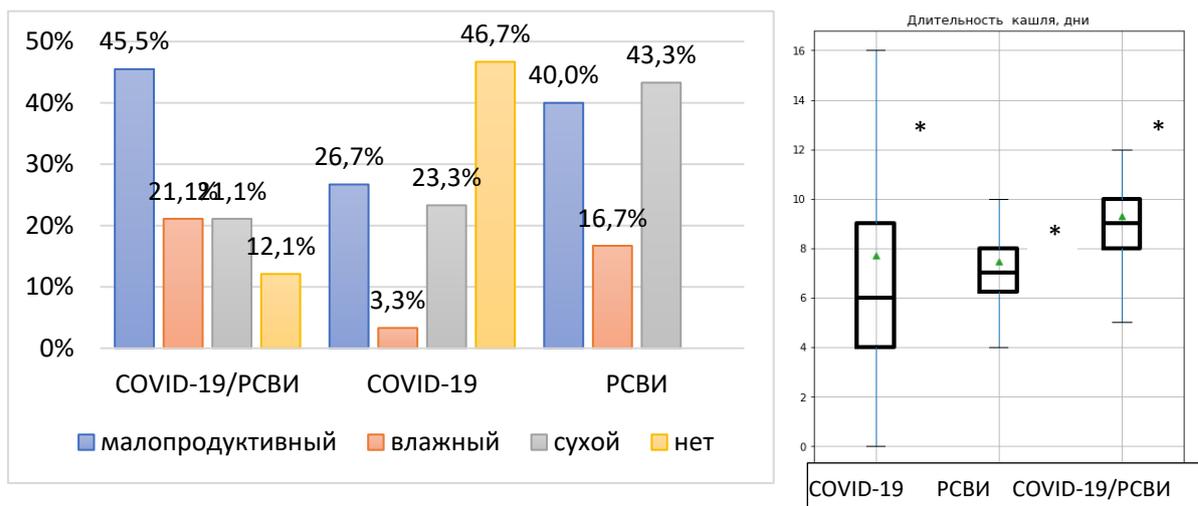


Рисунок 20 – Характеристика кашля в группах COVID-19/РСВИ, COVID-19 и РСВИ, % ($p>0,05$) / дни ($p=0,012$)

Катаральные проявления в ротоглотке были умеренно выраженными и регистрировались в различных вариациях во всех группах без достоверных

различий. Одинаково часто в группе COVID-19/РСВИ встречались гиперемия небных дужек в 30,3% случаев и задней стенки глотки у 30,3% больных, наиболее часто (у 39,4% пациентов) регистрировалась диффузная гиперемия слизистых, что повторяло изменения в ротоглотке при РСВИ (23,3%, 20% и 56,7% соответственно). При анализе длительности воспалительных изменений в ротоглотке получены примерно одинаковые показатели средних значений без тенденции к достоверности, составляя в среднем для группы COVID-19/РСВИ $5,5 \pm 1,7$ дня, для группы COVID-19 – $6,2 \pm 2,6$ дня, для группы РСВИ – $5,2 \pm 2,5$ дня ($p=0,42$).

При физикальном обследовании легких при аускультации более чем у 70% детей с COVID-19/РСВИ определялось жесткое дыхание, что аналогично данным по РСВИ и COVID-19. В единичных случаях регистрировались ослабление дыхания. Установлено, что при COVID-19 аускультативные изменения в легких отсутствуют практически в 90% случаев, тогда как при РСВИ в 63,3% случаев встречаются преимущественно сухие и свистящие хрипы, большинство из которых были у детей с обструктивным бронхитом, а у 15,3% детей отмечены мелкопузырчатые хрипы и крепитация, обусловленные развитием бронхиолита. При сочетанных вариантах COVID-19/РСВИ сухие и/или свистящие хрипы регистрировались у 15 детей (45,5%) детей, в том числе у 3 детей с клинической картиной пневмонии, у 11 детей с обструктивным бронхитом и бронхиолитом и у 1 ребенка с пневмонией на фоне обструктивного бронхита. У 3 детей (10%) с подтвержденным диагнозом пневмонии аускультативные изменения в легких и симптомы ДН отсутствовали. У остальных детей встречались мелкопузырчатые хрипы.

Патогномонично для COVID-19/РСВИ в отличие от моновариантов COVID-19 и РСВИ достоверно более частое (51,5%) появление свистящих и мелкопузырчатых хрипов, что соответствовало наличию у пациентов обструктивного бронхита/бронхиолита и пневмонии.

Подобная ситуация характерна и для аускультативных изменений при пневмониях у детей с COVID-19/РСВИ ($n=13$): у 30,8% детей отмечены сухие

и свистящие хрипы, разнокалиберные влажные и мелкопузырчатые хрипы – у 38,5% пациентов, хрипы отсутствовали у 30,7% детей. При пневмониях в группе COVID-19 (n=10), хрипы отсутствовали в 90% случаев, и лишь у 1 ребенка отмечены сухие и проводные хрипы в легких. При РСВИ, осложненной пневмонией (n=6), в 66,7% случаев регистрировались сухие хрипы и в 33,3% случаев – мелкопузырчатые влажные хрипы в легких. Полученные данные свидетельствуют о том, что только по аускультативной картине в легких можно судить о возможном сочетанном характере инфекции COVID-19, однако достоверно верифицировать РСВИ не представляется возможным. При сочетанной инфекции также встречаются аускультативные изменения, характерные для РСВИ, что не позволяет выделить патогномоничные изменения для дифференциальной диагностики этих заболеваний. При подозрении на слои РСВИ, для которой характерны физикальные изменения в легких, у детей с COVID-19 требуются обследования на респираторные вирусы для верификации диагноза (Рисунок 21).

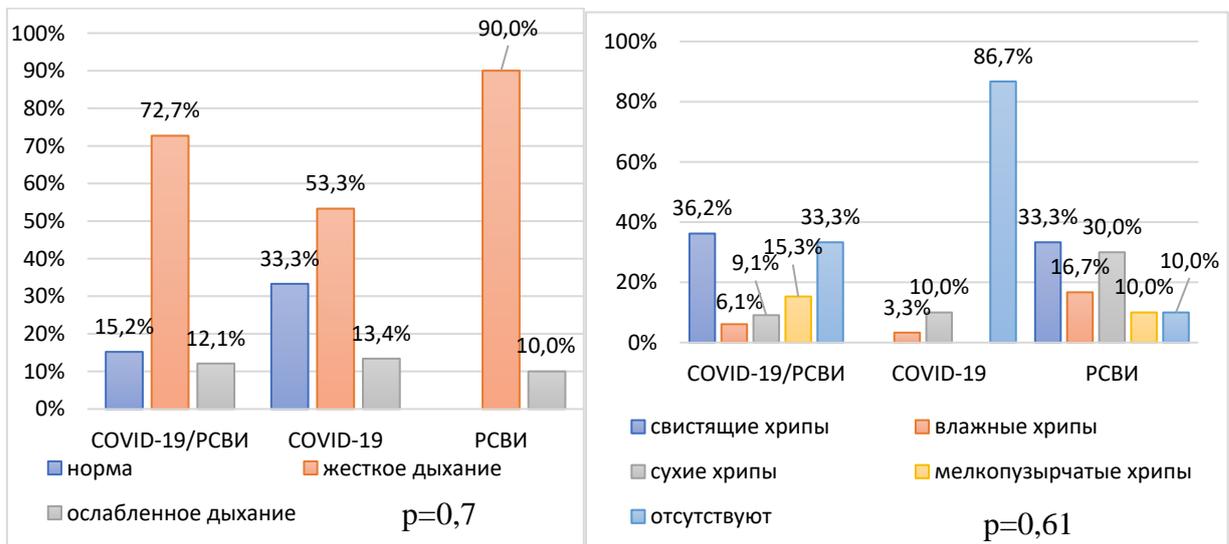


Рисунок 21 – Физикальные изменения в легких в исследуемых группах, %

При исследовании продолжительности аускультативных изменений в легких установлено, что для группы сочетанных инфекций она составила

4,1±1,3 дня, для группы COVID-19 – 5,7±1,5 дня, для группы РСВИ – 4,8±1,8 дня (p=0,63) (Рисунок 22).

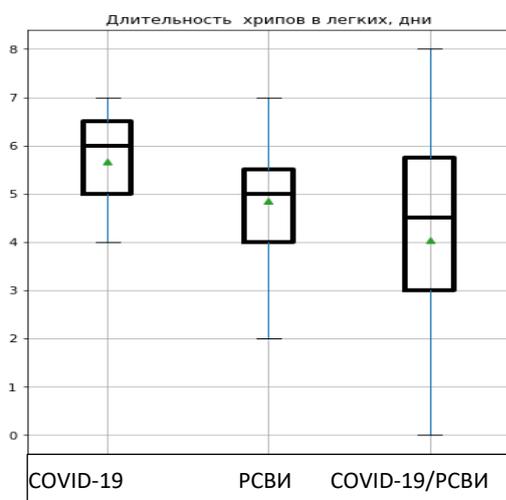


Рисунок 22 – Продолжительность хрипов в легких (p=0,63), дни

Гастроинтестинальные симптомы (тошнота и/или рвота, диарея) редко отмечены нами в исследуемых группах детей. При COVID-19 гастроинтестинальные проявления встречаются до 16,7% случаев, тогда как в группе COVID-19/РСВИ – у 6,1% пациентов. Достоверных различий в продолжительности диареи нами также не получено.

Были проанализированы показатели общего анализа крови и маркеров воспаления (СРБ, D-димер, фибриноген) в группе COVID-19/РСВИ (Таблица 10). При сравнении данных показателей в 3 группах установлено, что при COVID-19/РСВИ встречались нормальные показатели лейкоцитов в 81% случаев, лейкопения (до 3–3,4 тыс×10⁹) – в 6,1% случаев, что в 2–3 раза реже, чем при моноинфекциях.

У большинства детей с COVID-19/РСВИ отмечались нормальные показатели СРБ, D-димера, что характерно для течения COVID-19 и РСВИ в моновариантах, однако отмечена тенденция к снижению уровня воспалительных маркеров в группе COVID-19/РСВИ в сравнении с COVID-19, которая не коррелирует с формой течения заболевания.

Таблица 10 – Лабораторные показатели при COVID-19/РСВИ в сравнительном аспекте

			COVID-19/ РСВИ (1)	COVID-19 (2)	РСВИ (3)	p
Лейкоциты, 10 ⁹ /л		M±m	7,4±2,8	8,6±5,3	7,9±3,4	0,819
		Min Max	3,4–17,9	3–22,6	7,9–19,3	
качественно	норма	%	81,8*	50*	83,3	0,006
	лейкоцитоз	%	12,1	30	6,7	
	лейкопения	%	6,1	20	10	
Тромбоциты, 10 ⁹ /л		M±m	272±110*	219±72*	296±69	0,0013
		Min Max	131–620	101–366	141–469	
качественно	норма	%	72,7	66,7	86,7	0,1
	тромбоцитоз	%	6,1	0	10	
	тромбоцитопения	%	21,2	33,3	3,3	
Нейтрофилы, %		M±m	49,6±19,9	55,2±18,2	48,1±19,9	0,39
		Min Max	8,9–80,9	17,2–86,1	17,4–82,3	
Лимфоциты, %		M±m	41,8±20,4	37,9±18,7	44,5±21,2	0,41
		Min Max	6,4–81,7	9–80,3	10,5–77,4	
Моноциты, %		M±m	10,9±9,8	6,8±6,2	8,4±4,7	0,16
		Min Max	1,7–54,9	0–29	2,1–21	
СОЭ, мм/ч		M±m	8,6±6,4	8,1±7,5	10,6±9,5	0,40
		Min Max	2–23	2–32	2–40	
D–димер, нг/л		M±m	512±284	930±879	–	0,92
		Q1–Q3	193–783	280–706	–	
Фибриноген, г/л		M±m	3,2±1	3,4±1,8	–	0,51
		Min Max	1,4–5,3	1,6–10,7	–	
СРБ, мг/л		M±m	10,9±6,9	23,7±19,4	24,9±22,1	0,96
		Q1–Q3	6,3–17,7	3–23,4	4,6–26,4	

По данным литературы, для детей наиболее характерными изменениями по данным КТ являются изменения по типу «матового стекла» и консолидации, что характерно для вирусной пневмонии при COVID-19, тогда как при РСВИ отмечено усиление сосудистого рисунка с обеих сторон за счет интерстициального компонента и повышение пневматизации легочной ткани как признак бронхообструкции.

Для исключения патологических изменений в легких при сочетанных инфекциях проводились как КТ – у 15,1% детей старшего возраста, так и

рентгенография легких – у 78,8% пациентов в возрасте до 7 лет. Согласно Клиническому протоколу ведения детей с COVID-19, преимущество отдавалось проведению рентгенографии легких.

При анализе данных рентгенографии ОГК из 26 пациентов с COVID-19/РСВИ у 11 (42,3%) детей с клиническим диагнозом ринофарингита, ларингита рентгенологические изменения в легких отсутствовали. Усиление сосудистого рисунка за счет интерстициального компонента зарегистрированы у 10 детей (38,5%) с клинически выраженными явлениями обструктивного бронхита. У 1 ребенка с клинической картиной бронхиолита на рентгенограмме отмечались признаки гиперпневматизации с усилением сосудистого рисунка за счет интерстициального компонента.

У 5 детей (19,2%) рентгенографические изменения в легких в виде обогащения легочного рисунка за счет сосудистого и интерстициального компонента, сгущения в разных отделах легких и снижения пневматизации соответствовали диагнозу «пневмония», из них у 2 пациентов – с односторонней локализацией и у 3 больных – с двусторонней локализацией (Рисунок 23).

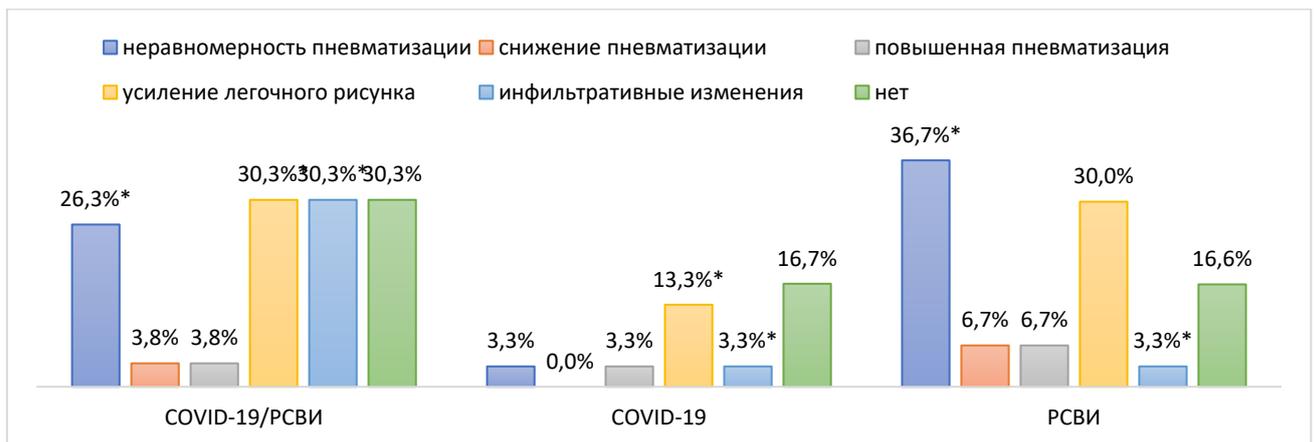


Рисунок 23 – Характеристика изменений в легких по данным рентгенографии ОГК, % (p=0,043)

Компьютерная томография высокого разрешения считается лучшим методом визуализации при бронхиолитах любой этиологии. При острых

бронхиолитах, вызванных РСВИ, КТ у детей практически не применяется в силу дороговизны и большой лучевой нагрузки.

При COVID-19/РСВИ достоверно чаще отмечалась неравномерность пневматизации в 26,3% случаев и в единичных случаях (по 3,8%) – снижение/повышение пневматизации, в то время как в группе РСВИ снижение/повышение пневматизации фиксировалось в 6,7% случаев, а неравномерность пневматизации встречалась в 1,5 раза чаще – у 36,7% детей, что имеет значение при обследовании пациентов до 1 года в связи с частым развитием в данной группе бронхиолита и обструктивного бронхита.

Независимо от этиологии и сочетания возбудителей пневмония характеризовалась усилением сосудистого рисунка за счет сосудистого и интерстициального компонентов, на фоне которого отмечалось снижение пневматизации с инфильтративными изменениями, характерными для вирусной пневмонии.

Из 30 пациентов с COVID-19, которым выполнялась КТ, диагноз вирусной пневмонии установлен в 30% случаев (n=10) на основании двустороннего поражения с изменениями по типу «матового стекла» и консолидацией легочной ткани с преимущественным объемом поражения легких до 25%.

По результатам иммунологического обследования, проведенного на 10–14 день заболевания, у 59 детей с COVID-19 как в моноварианте, так и в сочетании с РСВИ определяли гуморальный ответ к SARS-CoV-2 по уровню нарастания IgM и IgG методом ИФА (полуколичественный). Анализ проведенных исследований показал, что формирование протективного иммунитета в виде повышения титра IgG к SARS-CoV-2 выше референсных значений (>10) наблюдалось в обеих сравниваемых группах. Однако более низкие показатели IgG к SARS-CoV-2 отмечались в группе детей с COVID-19/РСВИ (p<0,05) (Рисунок 24).

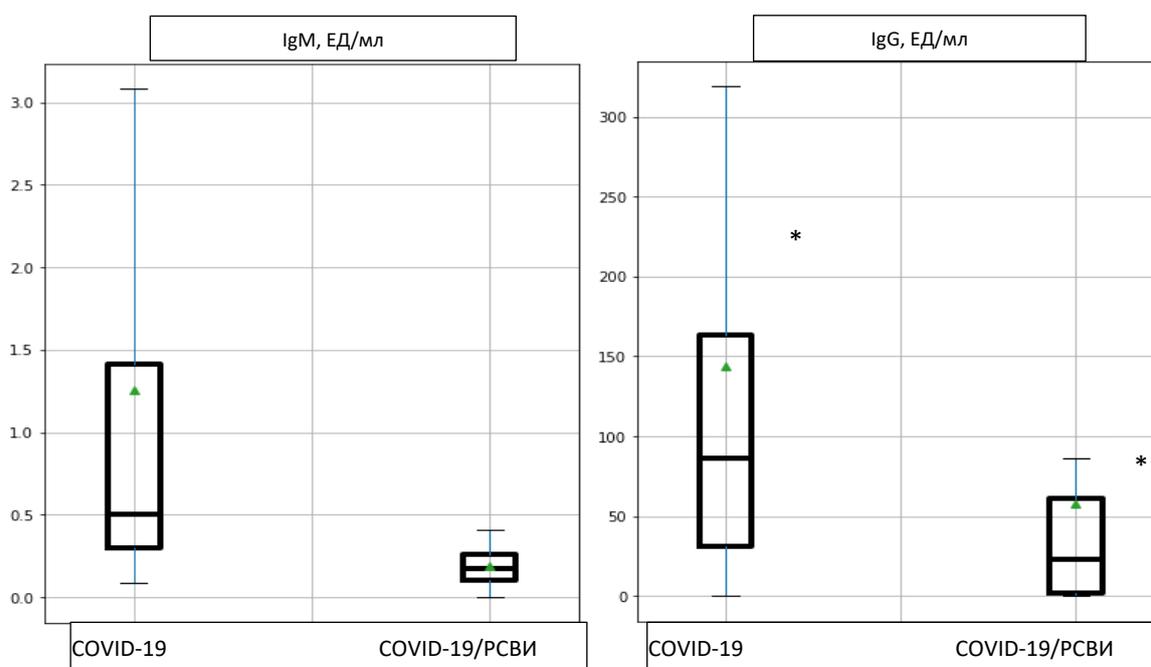


Рисунок 24 – Уровень антител к SARS-CoV-2 в исследуемых группах
($p < 0,05$)

Диагностически значимые уровни IgM к SARS-CoV-2 для обеих групп не зарегистрированы (Таблица 11).

Таблица 11. Уровень IgM, IgG к SARS-CoV-2 в группах сравнения

	Ig M, ед/мл, $p=0,00036$		IgG, ед/мл, $p=0,016$	
	COVID-19	COVID-19/ PCVI	COVID-19	COVID-19/ PCVI
Среднее	1,3	0,2	144,3*	57,7*
станд. откл.	1,6	0,1	17,1	12,4
минимум	0,09	0	0,2	0
Q1–25%	0,3	0,1	30,8	2,2
Q3–75%	1,4	0,3	163,0	60,7
максимум	5,9	0,4	797,4	525

Обнаружение РНК SARS-CoV-2 в исследуемых группах проводилось в среднем на 2–3 день от начала клинических проявлений инфекции. Средняя

продолжительность вирусывыделения SARS-CoV-2 в исследуемых группах не имела достоверных различий и составила для группы COVID-19/РСВИ $10,9 \pm 2,2$ дня, для моноварианта COVID-19 $10,4 \pm 2,9$ дня ($p=0,44$).

В группе COVID-19/РСВИ продолжительность заболевания была на 1 сутки больше ($10,2 \pm 2,6$ дня) по сравнению с РСВИ ($9,1 \pm 2,5$ дня) и на 2 суток меньше в сравнении с COVID-19 ($12,5 \pm 4,4$ дня) ($p=0,008$). Средняя продолжительность госпитализации по поводу инфекций во всех 3 группах была примерно одинаковой, составляя в среднем 5,3–6,4 койко-дня ($p=0,29$).

Критерии дифференциальной диагностики сочетанной инфекции COVID-19/РСВИ по характеру и длительности течения представлены в Таблице 12 и Таблице 13.

Таблица 12 – Дифференциальная диагностика сочетанной инфекции COVID-19/РСВИ в сравнительном аспекте

Признак	COVID-19/РСВИ	COVID-19	РСВИ
Инкубационный период	5–7 дней (Me $4,5 \pm 1,7$)	2–14 (чаще 5–7) дней	3–7 дней
Возраст	дети раннего возраста и до 1 года	все возрастные группы	дети до 1 года
Топика поражения респираторного тракта			
Ринит	24,2% умеренный	53,4% умеренный	отсутствует
Фарингит	отсутствует	6,7% умеренный	отсутствует
Ларингит	3% редко, СГ 0	6,6% возможен СГ 0–1	6,6% редко, без СГ
Трахеит	отсутствует	3,3% редко	отсутствует
Бронхит	отсутствует	отсутствует	26,7% преимущественно у дошкольников
Обструктивный бронхит	30,3% часто у детей раннего возраста	отсутствует	33,3% часто у детей грудного и раннего возраста
Бронхиолит	3% редко, у детей 1 года жизни	отсутствует	13,4% часто у детей 1 года жизни
Вирусная пневмония	39,5% часто	33,3% часто	20% преимущественно среди детей до 1 года и раннего возраста
Клинические симптомы инфекции			
Лихорадка	39,4% фебрильная, 30,3% субфебрильная	33,3% фебрильная, 33,3% субфебрильная	20% отсутствует, до 70% субфебрильная

Продолжение Таблицы 12

Признак	COVID-19/РСВИ	COVID-19	РСВИ
Вялость, слабость, снижение аппетита, головная боль	72,8% преимущественно за счет лихорадки и ДН	76,7% преимущественно за счет лихорадки	83,3% преимущественно за счет ДН
Изменения кожи и слизистых	отсутствует	отсутствует	отсутствует
Миалгии и/или артралгии	отсутствует	отсутствует	отсутствует
Боль в горле	отсутствует	23,3% редко	6,7% очень редко
Гиперемия зева	39,4% разлитая, по 30,3% небные дужки и задняя стенка глотки, умеренная	33,3% разлитая, 40% задняя стенка глотки, умеренная	56,7% разлитая, по 20% небные дужки и задняя стенка глотки, умеренная
Кашель	45,5% малопродуктивный, приступообразный, по 23,3% сухой и влажный	46,7% отсутствует/першение в ротоглотке, 27% сухой	46,7% малопродуктивный, чаще приступообразный, 43,3% сухой
Одышка	24,2% смешанного характера	13,3% смешанного характера	36,7% чаще экспираторная
SpO ₂	норма	норма	норма/ снижение
Увеличение лимфоузлов	отсутствует	редко подчелюстные	редко шейные
Симптомы поражения ЦНС	отсутствуют	6,6% редко в виде цереброастении	отсутствуют
Симптомы поражения ЖКТ	6,1% очень редко диарея	16,7% редко диарея	отсутствует
Бессимптомное течение	не установлено	до 25%	часто
Аускультативные изменения в легких	45,5% сухие и свистящие хрипы, могут отсутствовать у 1/3 больных	отсутствуют до 90%	60,6% сухие и свистящие хрипы, 16% мелкопузырчатые хрипы и крепитация
Клинический анализ крови	норма/лейкопения	чаще лейкопения	норма
Изменения в легких по данным рентгенологического обследования	усиление сосудистого рисунка и наличие «матовых стекол», правостороннее или двустороннее поражение	поражение в виде «матовых стекол» и консолидации, двустороннее поражение легких	Усиление сосудистого рисунка и повышенная пневматизация легких, двустороннее поражение
Катамнез			
Длительность заболевания	10,2±2,6 p=0,008	12,5±4,5 p=0,008	9,1±2,5 p=0,008

Таблица 13 – Продолжительность основных симптомов COVID-19/РСВИ в сравнительном аспекте

Симптом	COVID-19/ РСВИ (1)	COVID-19 (2)	РСВИ (3)	P
лихорадка	3,6±2	6,3±3,3	4,1±2,9	1 и 2=0,0015
Кашель	9,3±2,6	7,7±5,2	7,5±1,9	1 и 2=0,012
насморк	7,8±3,2	6,5±3,6	7,5±2,0	1 и 2=0,02
Одышка	2,6±1,2	4,5±1,3	3,7±1,5	0,09
снижение аппетита	3,4±1,3	5,6±3,1	3,2±1,5	1 и 2=0,008
Астения	3,9±1,3	5,2±2,7	–	1 и 2=0,04
Диарея	2±1,4	3,6±1,3	–	1 и 2=0,31
снижение активности	3,6±1,5	5,1±2,7	3,7±1,5	1 и 2=0,01
гиперемия зева	5,5±1,7	6,2±2,6	5,2±2,0	0,42
Хрипы	4,1±2,3	5,7±1,5	4,1±2,3	0,628
длительность вирусовыделения SARS-CoV-2	10,9±4,2	10,4±4,9	–	0,44

Клиническое наблюдение. Ребенок М., 4 месяца, обратился в приемное отделение ДГКБ им. З.А. Башляевой 18.10.2021 г. на 4 сутки болезни с направляющим диагнозом «U07.1 COVID-19. Пневмония?» с жалобами на одышку, кашель, фебрильную лихорадку.

Анамнез заболевания: со слов ребенок болен с 15.10.2021, острое начало, фебрильная лихорадка до 38,5°C на фоне приема жаропонижающих с кратковременным положительным эффектом, амбулаторно консультирован педиатром, проводилась симптоматическая терапия. 16.10.2021 амбулаторно сдан ПЦР мазок на SARS-CoV-2 – результат положительный. В течение последних 3 дней усиление кашля, повторно консультирован педиатром, рекомендована госпитализация. Контакт с инфекционными больными не установлено.

Анамнеза жизни: без особенностей.

При поступлении рост 64 см., вес – 6,3 кг, температура 36,6°C, ИМТ – 15,3 кг/кв.м. Общее состояние средней тяжести за счет синдрома интоксикации. Ребенок активен. Аппетит сохранен. Кожные покровы обычной окраски, сыпи нет, цианоз отсутствует. Лимфоузлы не увеличены. Умеренная гиперемия небных дужек. ЧДД 28/мин. SPO₂ 98%. При беспокойстве смешанная одышка. Аускультативно в легких дыхание жесткое, сухие, свистящие хрипы с 2 сторон с усилением при глубоком выдохе. Кашель частый, малопродуктивный. Носовое дыхание затруднено, отделяемое скудное. ЧСС 132/мин. Тоны

сердца звучные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Рвоты не было, стул кашицеобразный без патологических примесей. Мочеиспускание не нарушено.

Учитывая данные жалоб (острое начало, малопродуктивный кашель, фебрильная лихорадка до 38,5°C), анамнеза заболевания (4 сутки болезни, положительный результат ПЦР исследования на SARS-CoV-2), объективного осмотра (синдром интоксикации, жесткое дыхание в легких с сухими и свистящими хрипами с 2 сторон, малопродуктивный кашель, затруднение носового дыхания, гиперемия небных дужек) у ребенка установлен диагноз: U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, острый обструктивный бронхит, ДН 0-1, средней степени тяжести.

В общем анализе крови от 18.10.2021: гемоглобин 123 г/л, эритроциты $4,63 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $7,3 \times 10^9$ /л, тромбоциты 320×10^9 /л, лимфоциты 81,7%, моноциты 9,4%, нейтрофилы 8,9%, СОЭ 4 мм/ч.

В биохимическом анализе крови от 19.10.2021: общий белок 75,4 г/л, мочевины 2,6 ммоль/л, креатинин 26,9 мкмоль/л, АСТ 52,4 ЕД/л, АЛТ 51,2 ЕД/л, СРБ 8,4 мг/л, общий билирубин 10,6 мкмоль/л, КФК 664,2 ЕД/л, КФК-МВ 61,4 Ед/л, ЛДГ 879,2 ЕД/л. Коагулограмма от 19.10.2021 – показатели в пределах референсных значений, D-димер – 774,0 нг/мл.

Общий анализ мочи без особенностей.

ПЦР-тесты на респираторные вирусы и вирусы гриппа от 19.10.2021 – РНК РСВ обнаружено.

Выявление антител к SARS-CoV-2 в цельной крови методом ИФА от 19.10.2021: IgG – 61,66, IgM – 0,17. Выявление антител методом ИФА в сыворотке крови к герпесвирусам, *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* от 19.10.2021 – отрицательно.

Рентгенография легких от 19.10.2021: неоднородное снижение пневматизации в верхних, нижних и внутренних отделах справа без четких контуров. Легочный рисунок обогащен с обеих сторон за счет сосудистого компонента, сгущен во внутренних отделах с обеих сторон, больше справа, что соответствует диагнозу правосторонней пневмонии.

ЭКГ от 19.10.2021: норма.

На основании вышеизложенных данных у ребенка выставлен заключительный клинический диагноз: U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, правосторонняя сегментарная пневмония, средней степени тяжести, ДН 0–1. J20.5 Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция, острый обструктивный бронхит, ДН 0–1 степени, средней степени тяжести.

Во время лечения ребенок получал противовирусную терапию рекомбинантным интерфероном альфа-2b с антиоксидантами (Виферон) 150 000 МЕ 2 р/день ректально 7 дней, антибактериальную терапию цефотаксимом 340 мг 2 р/день в/в 7 дней, бронхоспазмолитическую терапию (ингаляции беродуала (ипратропиум бромид+сальбутамол)), симптоматическое лечение (деконгестанты, местные антисептики).

За время лечения состояние ребенка с улучшением к 7 дню госпитализации. Купированы лихорадка и катаральные проявления. В динамике отмечена нормализация D-димера, показателей клинического анализа крови при выписке. В контрольной рентгенографии ОГК: рентгенологические признаки течения правосторонней пневмонии, с положительной рентгенологической картиной. Исследование мазка из носо- и ротоглотки на SARS-CoV-2 методом ПЦР от 23.10.2021: РНК SARS-CoV-2 не обнаружено. Ребенок выписан с улучшением под наблюдение участкового педиатра на 7 сутки госпитализации с рекомендациями.

Цель демонстрации: показать особенности течения коинфекции COVID-19/РСВИ средней тяжести у пациента грудного возраста без сопутствующей патологии, которая протекала с явлениями обструктивного бронхита и развитием правосторонней пневмонии, с умеренными воспалительными изменениями в ОАК и маркерами гуморальной активности.

4.3. Сочетанная инфекция COVID-19/РИ у детей

Сочетанная инфекция COVID-19/РИ выявлена у 44 детей, что составило 16,4% от всех случаев сочетанных инфекций COVID-19/ОРВИ (269 пациентов).

В исследование согласно критериями включения вошли 30 детей с COVID-19/РИ, которые переносили заболевание в среднетяжелой форме и не имели коморбидной патологии в стадии субкомпенсации и декомпенсации. Контрольные группы включали 30 детей с моноинфекцией COVID-19 и 30 пациентов с моноинфекцией РИ.

По гендерной структуре статистических различий получено не было. COVID-19/РИ практически одинаково часто встречался у грудных детей, детей раннего и младшего дошкольного возраста, составляя 23,3%, 23,3% и

26,7% соответственно (Рисунок 25). Достоверно чаще сочетанная инфекция COVID-19/ПИ в сравнении с COVID-19 встречалась у детей до 1 года и детей раннего возраста и в 6 раз реже у детей старшего возраста.

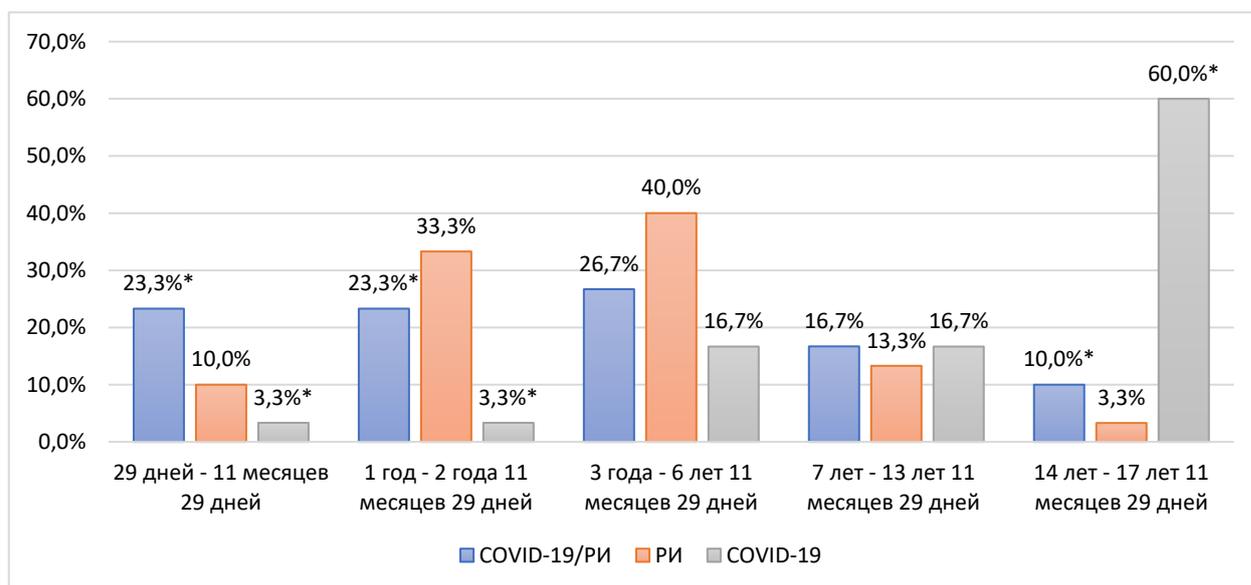


Рисунок 25 – Возрастная структура детей в группах сравнения, % (* $p < 0,05$)

В исследуемых группах отмечены единичные случаи сопутствующей патологии (аллергологические, неврологические заболевания и др.) в стадии компенсации, в связи с чем когорты сопоставимы по наличию фоновых состояний.

Обращает на себя внимание, что в группах ПИ и COVID-19/ПИ отмечалось более острое начало заболевания с развития выраженного катарального синдрома, в связи с чем пациенты поступали в более ранние сроки в стационар в сравнении с группой COVID-19. Средние показатели продолжительности госпитализации составили: для COVID-19 – $3,9 \pm 1,9$ [5;8] дня, для ПИ — $2,7 \pm 1,3$ дня, для COVID-19/ПИ – $3,0 \pm 1,3$ дня ($p < 0,01$).

Наибольший удельный вес контактов с больными COVID-19 был отмечен в группах детей с COVID-19/ПИ и с COVID-19 и представлен

внутри семейными очагами (33,3–36,7%) (Рисунок 26).

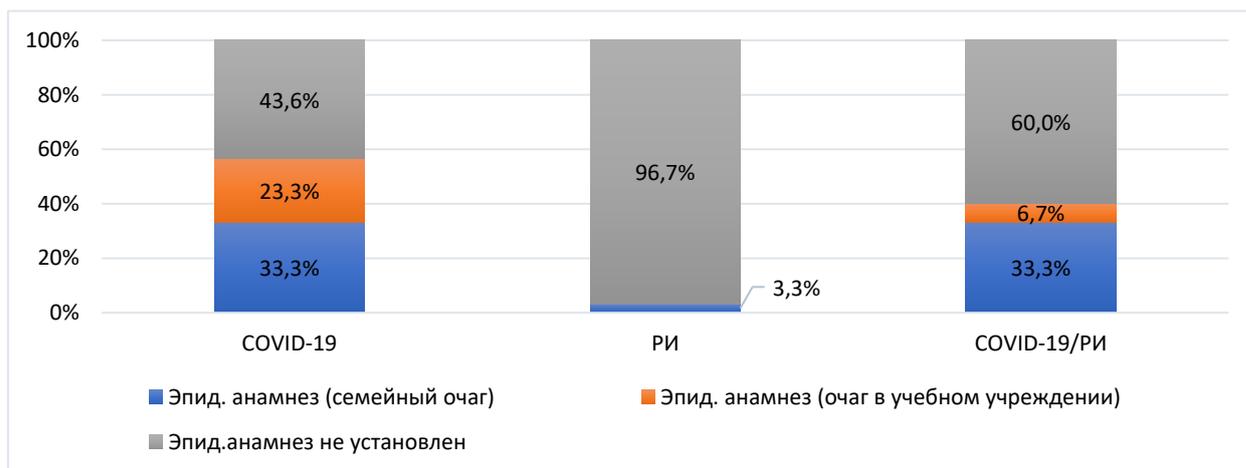


Рисунок 26 – Эпидемиологический анамнез в исследуемых группах, %
($p > 0,05$)

При анализе клинических симптомов поражения дыхательной системы в группах COVID-19/ПИ и COVID-19 частота встречаемости ринофарингита была одинаковой и составила 53,3%, тогда как в группе ПИ ринофарингит регистрировался в 2 раза реже – у 23,2% больных. Клинические симптомы фарингита, ларинготрахеита/трахеита наблюдались в единичных случаях во всех исследуемых группах. Явления бронхита в группе COVID-19/ПИ встречались в 16,7% случаев, что почти вдвое реже, чем в группе ПИ (30,1%), тогда как в группе COVID-19 явлений бронхита не было ни у одного ребенка. Совокупный процент пневмоний (пневмонии с ДН + без ДН) был примерно одинаковым для 3 групп, однако в группе COVID-19/ПИ количество пневмоний без ДН было почти в 2 раза меньше, чем в группах моноинфекций COVID-19 и ПИ (Таблица 14).

Таблица 14 – Клинические варианты поражения органов дыхания в группах сравнения

	COVID-19/ПИ		COVID-19		ПИ	
	%	абс.	%	абс.	%	абс.
Ринофарингит	53,3*	16	53,3	16	23,2*	7
Фарингит	–	–	6,7	2	–	–

Продолжение таблицы 14

Ларинготрахеит	6,7	2	3,3	1	10	3
Трахеит	—	—	3,3	1	6,7	2
Острый бронхит	16,7*	5	—*	—	30,1*	9
Пневмония без ДН	16,7*	5	30,1*	9	26,7	8
Пневмония с ДН	3,3	1	—	—	3,3	1
Пневмония + БОС	3,3	1	3,3	1	—	—
Итого:	100	30	100	30	100	30

* p=0,01

При анализе выраженности лихорадки в группе COVID-19/РИ практически с одинаковой частотой фиксировалась лихорадка от субфебрильных значений до гипертермии, что аналогично данным группы COVID-19 (Рисунок 27).

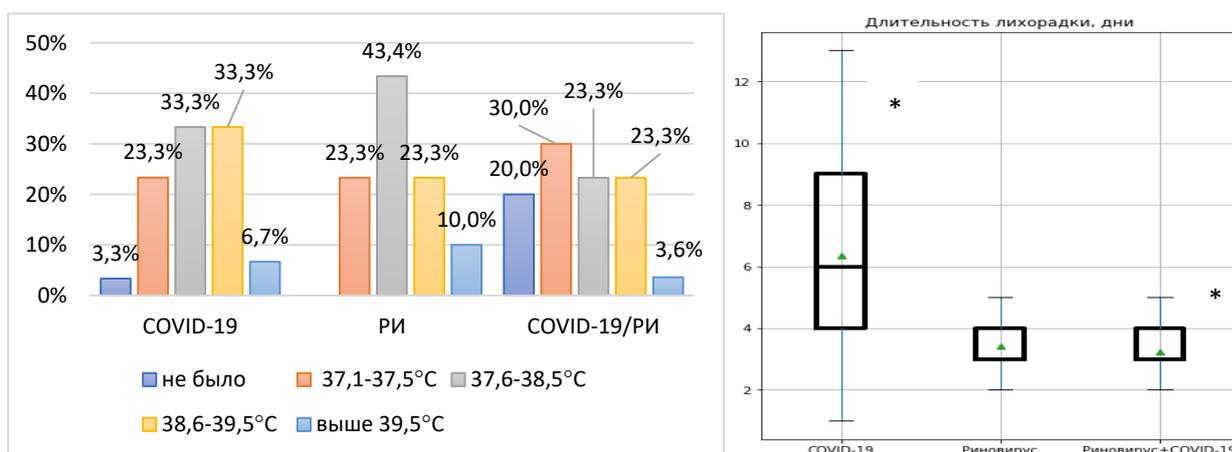


Рисунок 27 – Характеристика лихорадки при COVID-19/РИ, COVID-19 и РИ у детей, % (p=0,608) / дни (p=0,0001)

У 20% пациентов с сочетанной инфекцией повышения температуры тела не отмечалось. Средняя продолжительность лихорадки составила в группе COVID-19/РИ $3,2 \pm 1,5$ дня, что было достоверно в 2 раза короче, чем в группе COVID-19 – $6,3 \pm 1,3$ дня, и аналогично показателям группы РИ – $3,4 \pm 1,0$ дня (p=0,0001). Обращает на себя внимание литическое купирование лихорадки в

группах COVID-19/РИ и COVID-19 с последующей субфебрильной температурой тела (в среднем 2–3 дня).

При анализе синдрома интоксикации (снижение аппетита, утомляемость, слабость, вялость и др.) в группе COVID-19/РИ более чем у половины детей прослеживались упомянутые симптомы, что совпадало с данными для группы РИ. Однако процент детей с симптомами интоксикации в группе COVID-19 был немного выше по сравнению с группой COVID-19/РИ. (Таблица 15). Средняя продолжительность симптомов интоксикации в группе COVID-19/РИ была достоверно короче по сравнению с группой COVID-19 и примерно одинаковой в сравнении с группой РИ, что косвенно свидетельствует о более легком течении сочетанной инфекции.

Таблица 15 – Характеристика и длительность интоксикационного синдрома

Параметр		COVID-19/РИ	COVID-19	РИ	p
Снижение аппетита	% (n)	40 (12)	53,3(16)	60 (18)	0,29
	Длительность, дни	2,9±0,7	5,6±3,1	3,4±0,8	0,0007
Утомляемость, плохое самочувствие, беспокойство, слабость	% (n)	56,7 (17)	76,7 (23)	53,3 (16)	0,13
	Длительность, дни	3±0,7	5,2±2,7	3,5±0,8	0,0003
Двигательная активность:					
Снижена	% (n)	53,3 (16)	66,7 (20)	53,3 (16)	0,21
выраженная вялость	% (n)	10 (3)	10 (3)	3,3 (1)	0,21
	Длительность, дни	3,1±0,6	5,1±2,7	3,4±0,9	0,0002

Катаральные проявления в виде ринита и/или фарингита наблюдались у всех пациентов. В длительности ринита в исследуемых группах достоверных различий не выявлено. Средняя продолжительность ринита в группах COVID-

19/РИ и COVID-19 составляла $6,5 \pm 2,2$ дня и $6,5 \pm 1,6$ дня соответственно, а при РИ – $5,3 \pm 0,9$ дня.

Кашель присутствовал у всех пациентов в исследуемых группах. Как показано на Рисунке 28, для сочетанной инфекции характерен малопродуктивный (63,3%) и сухой (33,3%) кашель ($p=0,64$). При исследовании продолжительности кашля в 3 группах средние показатели не имели достоверных различий и составили: в группе COVID-19/РИ – $6,3 \pm 2,3$ дня, в группе COVID-19 – $7,7 \pm 5,2$ дня, в группе РИ – $5,7 \pm 2,2$ дня ($p=0,3$).

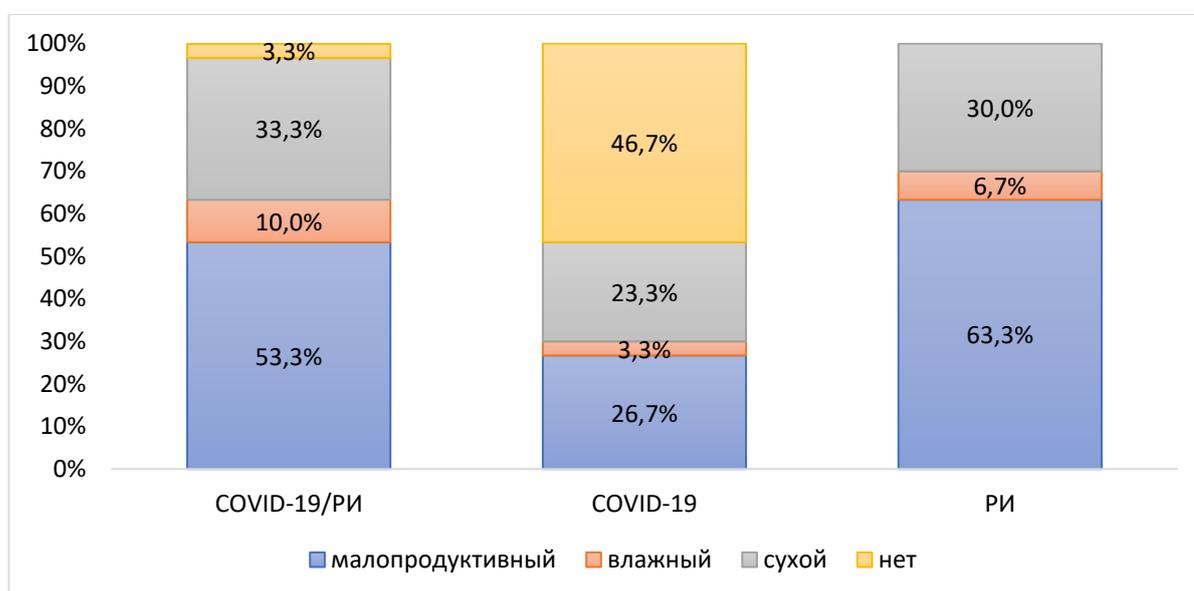


Рисунок 28 – Характеристика кашля при COVID-19/РИ, COVID-19 и РИ у детей, % ($p=0,64$)

Катаральные проявления в ротоглотке были умеренно выражены и отличались различным распространением в группе сочетанных инфекций. (Рисунок 29). У более половины детей из группы COVID-19/РИ отмечалась умеренная гиперемия небных дужек, что вдвое чаще, чем в группе COVID-19, и в 5 раз превышает данный показатель у детей из группы РИ, для которой характерна разлитая гиперемия ротоглотки, зарегистрированная у 86,7% детей из этой группы. При сочетанной инфекции данные изменения встречаются в 3 раза реже (26,7%). Средняя продолжительность кашля в группе COVID-19/РИ

составила $5,6 \pm 1,7$ дня, в группе COVID-19 – $6,2 \pm 2,6$ дня и в группе РИ – $5,7 \pm 1,6$ дня ($p=0,72$).

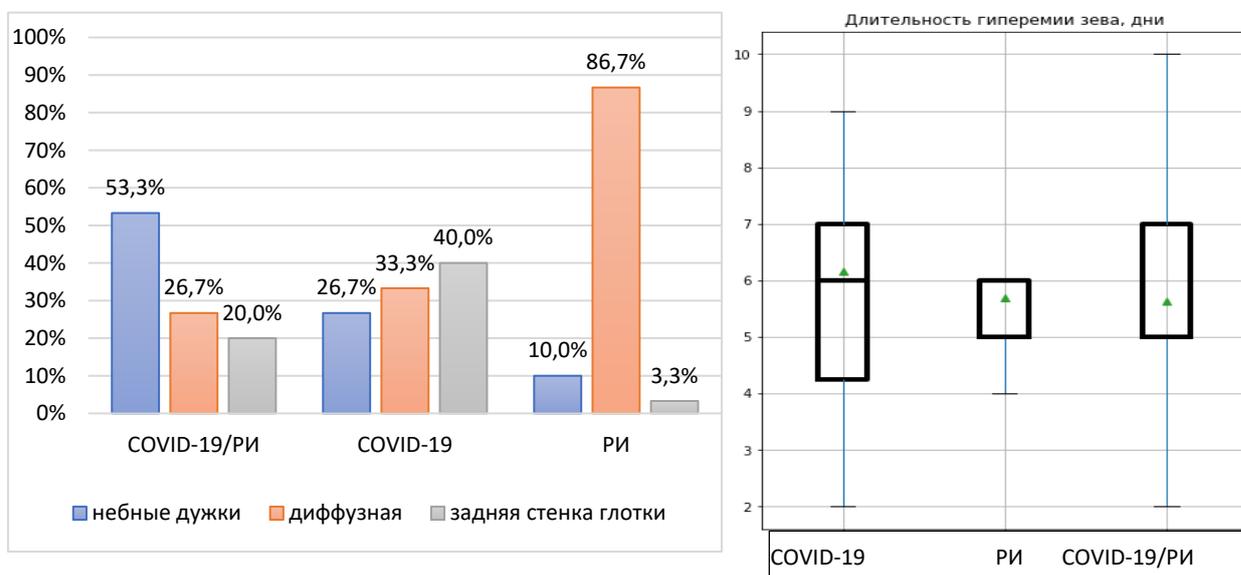


Рисунок 29 – Характеристика катаральных изменений в ротоглотке при COVID-19/РИ, COVID-19 и РИ у детей, % ($p=0,036$) / дни ($p=0,72$)

При физикальном обследовании легких обращает на себя внимание изменение характера дыхания (жесткое) в группах сочетанной инфекции и РИ более чем у 70% больных при аускультации, тогда как для COVID-19 данный процент составил 53,3%. В 3 исследуемых группах в большинстве случаев (более 60%) в легких по данным аускультации хрипы отсутствуют ($p=0,248$). Примерно с одинаковой частотой встречаются сухие хрипы в 3 группах, что соответствует течению бронхита, подтвержденного рентгенологически

Средняя продолжительность выявления хрипов в легких была следующей: в группе COVID-19/РИ – $5,9 \pm 1,1$ дня, в группе COVID-19 – $5,7 \pm 1,5$ дня, в группе РИ – $4,9 \pm 0,7$ дня ($p=0,084$) (Рисунок 30).

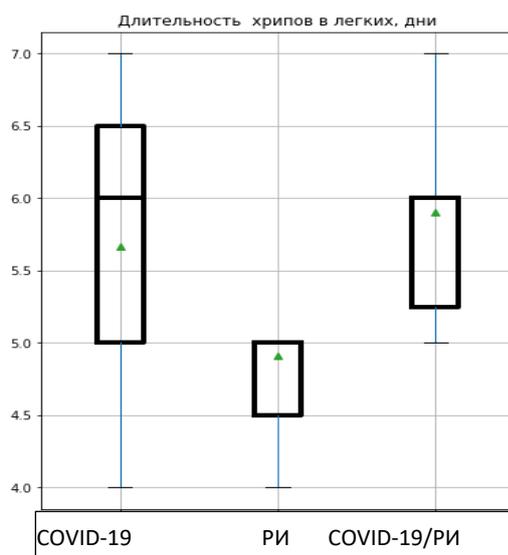


Рисунок 30 – Характеристика продолжительности аускультативных изменений в легких в исследуемых группах, дни ($p=0,084$)

Гастроинтестинальные симптомы (тошнота и/или рвота, диарея) редко наблюдались в исследуемых группах детей, составляя для COVID-19 до 16,7% случаев, для сочетанных инфекций – в 10% случаев.

В клиническом анализе крови в группе COVID-19/РИ у большинства детей были нормальные показатели лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови с лейкоцитарной формулой соответственно возрасту больных (Таблица 16). При сравнении показателей клинического анализа крови у детей в группе COVID-19/РИ реже прослеживается тенденция к лейкопении в сравнении с COVID-19, тогда как в группе РИ выявляется склонность к лейкоцитозу. Подобная ситуация характерна и для лейкоцитарной формулы. Уровень СРБ не имел достоверных отличий в 3 группах, уровень D-димера в группе COVID-19/РИ имел тенденцию к нарастанию по сравнению с COVID-19, тогда как в группе РИ отмечались нормальные показатели D-димера.

Таблица 16 – Лабораторные показатели при COVID-19/РИ в сравнительном аспекте

			COVID-19/РИ	COVID-19	РИ	p
Лейкоциты, 10 ⁹ /л		M±m	8,7±3,4	8,6±5,3	12±5	0,0019
		Min Max	4–16,4	3–22,6	3,6–23,9	
качественно	норма	% (n)	83,7 (25)	50 (15)	56,7 (17)	0,039
	лейкоцитоз	% (n)	13,3 (4)	30 (9)	43,3 (13)	
	лейкопения	% (n)	3,3 (1)	20 (6)	0 (0)	
Тромбоциты, 10 ⁹ /л		M±m	291,3±107,5	219,9±72,2	352,6±147,2	0,0001
		Min Max	86–572	101–366	103–759	
качественно	норма	% (n)	86,7 (26)	66,7 (20)	80 (24)	0,014
	тромбоцитоз	% (n)	6,7 (2)	0 (0)	13,3 (4)	
	тромбоцитопения	% (n)	6,7 (2)	33,3 (10)	6,7 (2)	
Нейтрофилы, %		M±m	53,5±19,2	55,2±18,2	64,1±16,3	0,05
		Min Max	4,5–82,8	17,2–86,1	22,2–86,1	
Лимфоциты, %		M±m	39,1±18,8	37,9±18,7	25,5±15,6	0,006
		Min Max	11,4–87,6	9–80,3	5,9–63,5	
Моноциты, %		Me±m	7,2±5,8	6,8±6,2	10±5,4	0,01
		Min Max	0–21,3	0–29	0–21,4	
СОЭ, мм/ч		M±m	6,9±5,3	8,1±7,5	6,4±4,0	0,9
		Min Max	2–20	2–32	2–15	
D-димер, нг/л		M±m	1300±2639,8	930±879	230±325,3	0,28
		Q1–Q3	190–899	280–706	115–345	
СРБ, мг/л		M±m	10,1±11,3	23,7±19,4	15,9±11,4	0,14
		Q1–Q3	3,7–11	3–23,4	6,8–24,5	

В группах сочетанных форм и РИ при выполнении рентгенографии / КТ легких в 57,2% случаев отмечалось достоверное правостороннее поражение при пневмониях, тогда как для COVID-19 характерен двусторонний характер поражения (66,7%) (Рисунок 31).

При проведении всем пациентам КТ легких в группе сочетанных инфекций в единичных случаях отмечены признаки вирусной пневмонии (изменения по типу «матового стекла») с объемом поражения КТ-1 и КТ-2. При COVID-19 объем поражения легких, соответствующий КТ-1, регистрировался в 66,7% случаев.

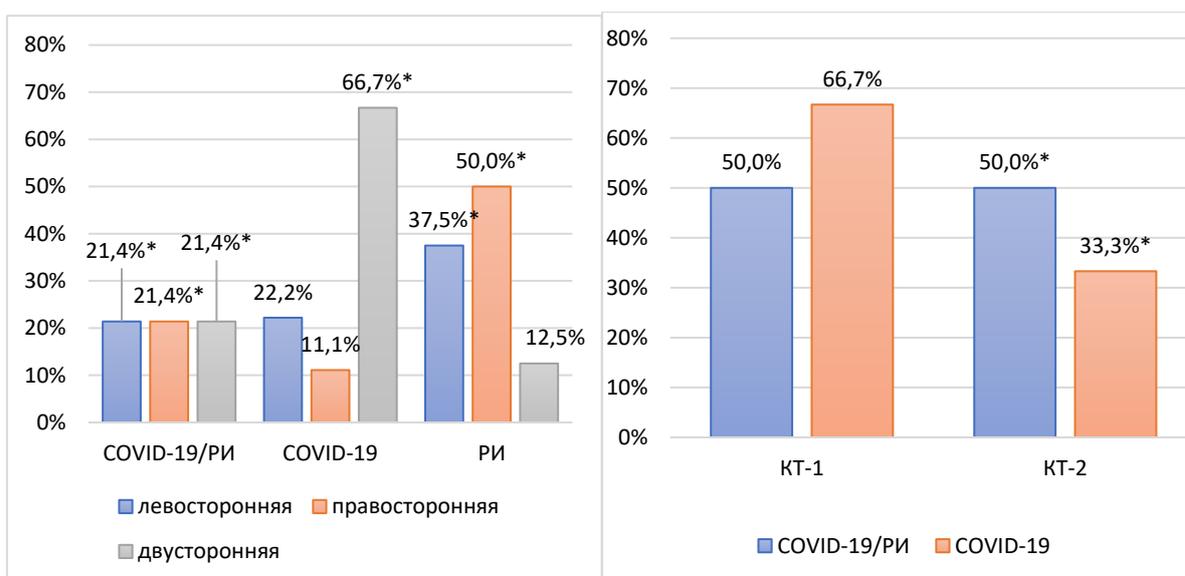


Рисунок 31 – Локализация пневмонии и объем поражения легких по данным КТ в исследуемых группах, % ($p < 0,05$)

Более чем у половины больных в группах COVID-19/ПИ и ПИ прослеживалось 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 (Рисунок 32).

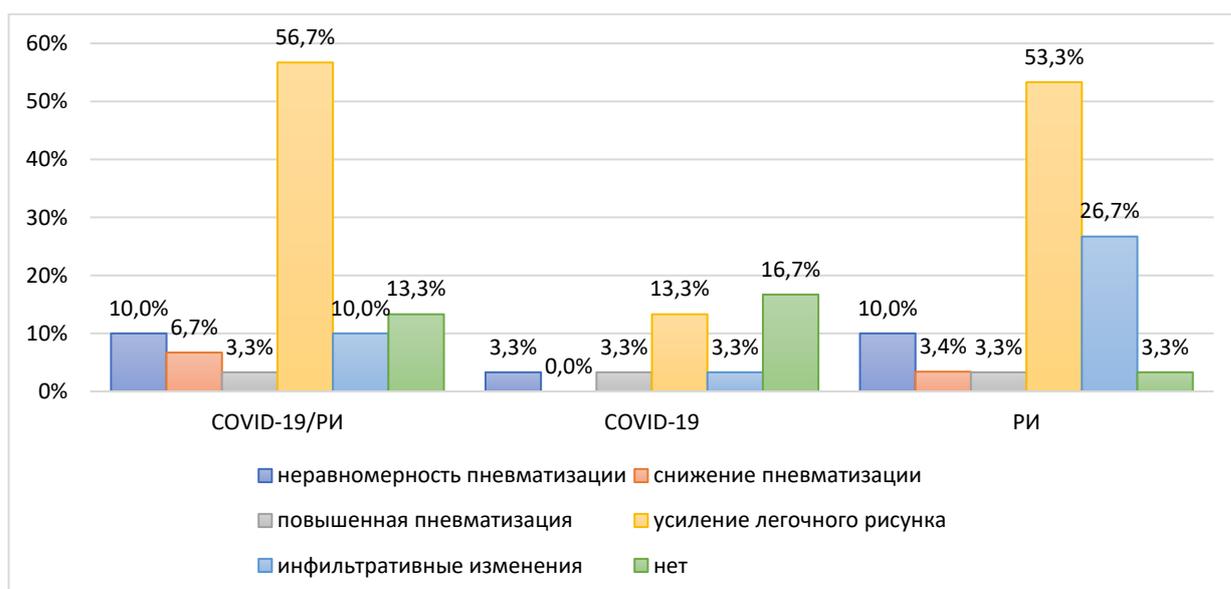


Рисунок 32 – Характеристика изменений в легких по данным рентгенографии ОГК, % ($p > 0,05$)

По результатам иммунологического обследования с определением гуморального ответа к исследуемым инфекциям в группе COVID-19/ПИ отмечались более низкие средние показатели IgG к SARS-CoV-2 (в 2,5 раза ниже) по сравнению с группой COVID-19, что свидетельствует о менее выраженном иммунном ответе к вирусу SARS-CoV-2 в группе сочетанных инфекций (Таблица 17).

Таблица 17 – Особенности иммунного реагирования в исследуемых группах

	IgM к SARS-CoV-2, ед/мл, p=0,07		IgG к SARS-CoV-2, ед/мл, p=0,0009	
	COVID-19	COVID-19/ПИ	COVID-19	COVID-19/ПИ
среднее	1,3	1,0	144*	40,5*
станд. откл.	1,6	1,9	17,1	7,3
минимум	0,1	0,1	0,2	0,2
Q1–25%	0,3	0,2	30,8	0,3
медиана	0,5	0,2	86,5	1,9
Q3–75%	1,4	0,2	163,0	30,2
максимум	5,9	4,5	797,4	169,7

Средняя продолжительность вирусывыделения SARS-CoV-2 в группе сочетанных инфекций была достоверно короче и составила $6,1 \pm 1,8$ дня, в группе COVID-19 – $10,4 \pm 4,9$ дня ($p < 0,00001$).

В группе сочетанных инфекций продолжительность заболевания была практически равна ($8,6 \pm 2,7$ дня) показателю в группе ПИ ($7,9 \pm 2,7$ дня), но меньше в сравнении с группой COVID-19 ($12,5 \pm 4,4$ дня) ($p < 0,00001$). Средняя продолжительность госпитализации в 3 группах составила в среднем 5,2–6,4 койко-дней ($p > 0,05$).

Критерии дифференциальной диагностики сочетанной инфекции COVID-19/ПИ по характеру и длительности течения представлены в Таблице 18 и Таблице 19.

Таблица 18 – Дифференциальная диагностика сочетанной инфекции COVID-19/РИ

Признак	COVID-19/РИ	COVID-19	РИ
Инкубационный период	3–4 дня	2–14 дней, чаще 5–7 дней	3–5 дней
Возраст	дети раннего и младшего школьного возраста	все возрастные группы	дети раннего и младшего возраста
Топика поражения респираторного тракта:			
Ринит	53,3% умеренный	53,4% умеренный	23,2% умеренный
Фарингит	отсутствует	6,7% умеренный	отсутствует
Ларинготрахеит	6,7% редко, СГ 0	6,6% возможен СГ 0–1	10% редко, без СГ
Трахеит	отсутствует	3,3% редко	6,7% редко
Бронхит	16,7% нередко	отсутствует	26,7% преимущественно у дошкольников
Обструктивный бронхит	30,3% часто у детей раннего возраста	отсутствует	30,1% часто у детей грудного и раннего возраста
Вирусная пневмония	23,3% реже	33,3% часто	30% часто
Клинические симптомы инфекции			
Лихорадка	20% отсутствует 46,6% фебрильная, 30% субфебрильная	33,3% фебрильная, 33,3% субфебрильная	до 43,3% субфебрильная
Вялость, слабость, снижение аппетита, головная боль	До 56,7% преимущественно за счет катарального синдрома	76,7% преимущественно за счет лихорадки	До 53,3% преимущественно за счет респираторных симптомов
Изменения кожи и слизистых	отсутствует	отсутствует	отсутствует
Миалгии и/или артралгии	отсутствует	отсутствует	отсутствует
Боль в горле	отсутствует	23,3% редко	6,7% очень редко
Гиперемия зева	26,7% разлитая, по 73,3% небные дужки и задняя стенка глотки, умеренная	33,3% разлитая, 40% задняя стенка глотки, умеренная	86,7% разлитая, 10% небные дужки, умеренная
Кашель	53,3% малопродуктивный 33,3% сухой	46,7% отсутствует/першение в ротоглотке, 27% сухой	63,3% малопродуктивный, 30% сухой
SpO ₂	Норма	Норма	Норма
Увеличение лимфоузлов	отсутствует	Редко подчелюстные	Редко шейные

Продолжение Таблицы 18

Признак	COVID-19/РИ	COVID-19	РИ
Симптомы поражения нервной системы	отсутствуют	6,6% редко в виде цереброастении	отсутствуют
Симптомы поражения ЖКТ	10% редко диарея	16,7% редко диарея	отсутствует
Бессимптомное течение	Не установлено	До 25%	часто
Аускультативные изменения в легких	70% жесткое дыхание, 66,7% отсутствие хрипов	53,3% жесткое дыхание, хрипы отсутствуют до 90%	86,7% жесткое дыхание, 33,3% сухие хрипы, 63,3% хрипы отсутствуют
Клинический анализ крови	Норма/ редко лейкопения	Чаще лейкопения	Норма/лейкоцитоз
Изменения в легких по данным рентгенологического обследования	Усиление сосудистого рисунка и наличие «матовых стекол», правосторонний характер поражения	Поражение в виде «матовых стекол» и консолидации, двустороннее поражение легких	Усиление сосудистого рисунка и инфильтративные изменения, правосторонний характер
Длительность заболевания	8,6±2,7 p<0,00001	12,5±4,5 p<0,00001	7,9±2,7 p<0,00001

Таблица 19 – Продолжительность основных симптомов болезни COVID-19/РИ

Признак	COVID-19/РИ (1)	COVID-19 (2)	РИ (3)	P
лихорадка	3,2±1,5	6,3±3,3	3,4±1,0	1 и 2=0,0001
Кашель	6,3±2,3	7,7±5,2	5,7±2,2	1 и 2=0,3
Насморк	6,5±2,2	6,5±3,6	5,3±0,9	1 и 2=0,27
снижение аппетита	2,9±0,7	5,6±3,1	3,4±0,8	0,0007
Диарея	2±1,4	3,6±1,3	-	1 и 2=0,31
снижение активности	3,1±0,6	5,1±2,7	3,4±0,9	1 и 2=0,0002
гиперемия зева	6,2±2,0	6,2±2,6	6,0±0,7	0,72
Хрипы	5,9±1,1	5,7±1,5	4,9±0,7	0,084
длительность вирусывыделения SARS-CoV-2	6,1±1,8	10,4±4,9		<0,00001

ГЛАВА 5. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОЧЕТАННЫХ ИНФЕКЦИЙ COVID-19 С АТИПИЧНЫМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ У ДЕТЕЙ

5.1. Сочетанная инфекция COVID-19 с респираторным микоплазмозом у детей

За период наблюдения с октября 2021 г. по май 2022 г. на респираторный микоплазмоз методом ИФА был обследован 391 пациент с COVID-19. Доля сочетаний COVID-19/PM составила 19,2% (N=75), из них 22 ребенка переносили заболевание в тяжелой форме и имели сопутствующую коморбидную патологию в стадии суб- и декомпенсации, и 16 детей поступили в поздние сроки заболевания (позднее 7 дня от начала клинических проявлений).

Согласно критериям включения под наблюдением находилось 37 детей с COVID-19/PM. Контрольные группы включали в себя 30 детей с моноинфекцией COVID-19 и 30 больных с моноинфекцией PM. Следует отметить, что исследуемые группы формировались в разные эпидемические подъемы заболеваемости COVID-19 с преобладанием геновариантов вируса SARS-CoV-2 Delta и/или Omicron, однако влияние этого факта на достоверность данных не оценивалось.

COVID-19/PM достоверно чаще зарегистрирована у детей старше 7 лет и подростков (Рисунок 33).

Все пациенты из трех исследуемых групп обращались в среднем в равный период от начала симптомов респираторного заболевания (группа COVID-19/PM – 6,1 суток, группа COVID-19 – 6 суток и группа PM – 5,7 суток).

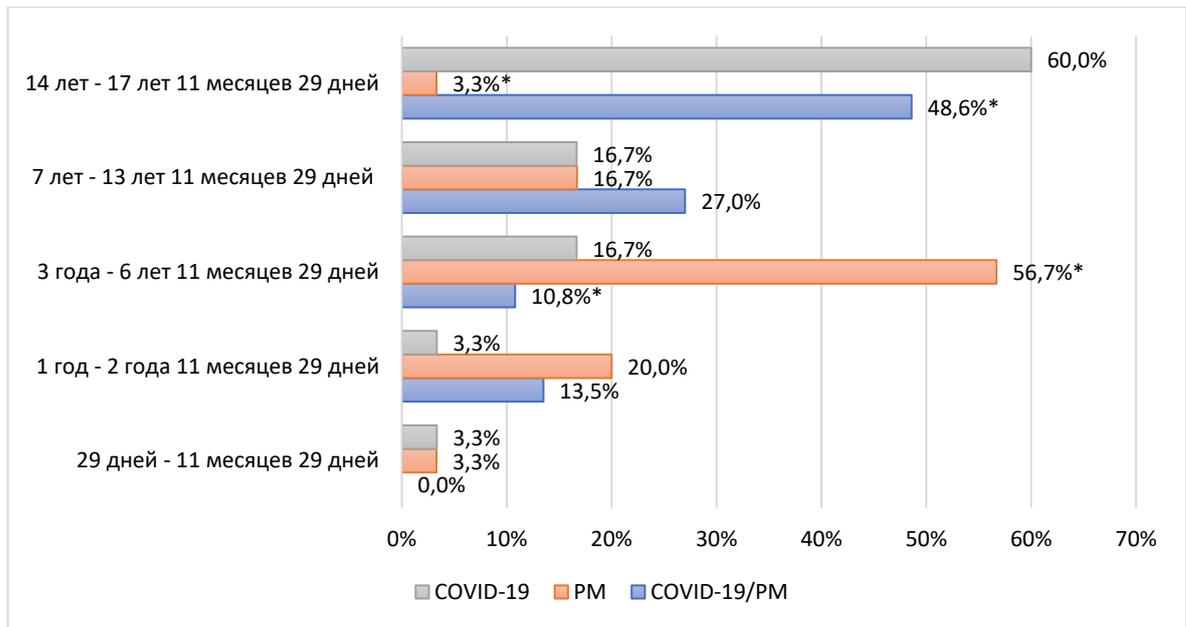


Рисунок 33 – Возрастная структура детей в этиологических группах, %, (p<0,05)

При сборе эпиданамнеза заболевания установлено, что процент детей, контактировавших с длительно кашляющими больными с симптомами ОРВИ, в группе PM был значительно выше по сравнению с группой сочетанной инфекции (64,9%) и COVID-19 (63,3%) и составил 96,7%. Не было установлено контактов с больными ОРВИ у 29,7% пациентов в группе COVID-19/PM и у 30% детей в группе COVID-19. Наибольший удельный вес контактов с инфекционными больными в 3 исследуемых группах представлен в учебных учреждениях и организованных коллективах (группа COVID-19/PM – 91,7%, группа COVID-19 – 73,7%, группа PM – 100%). Внутрисемейные контакты были зафиксированы в группе COVID-19/PM у 8,3% детей, в группе COVID-19 – у 26,3% пациентов.

При исследовании индекса массы тела (ИМТ) у детей в группе COVID-19/PM 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 группе COVID-19/PM в 50% случаев, что достоверно реже, чем в группе PM (93,3%) и COVID-19 (60%) (Рисунок 34).

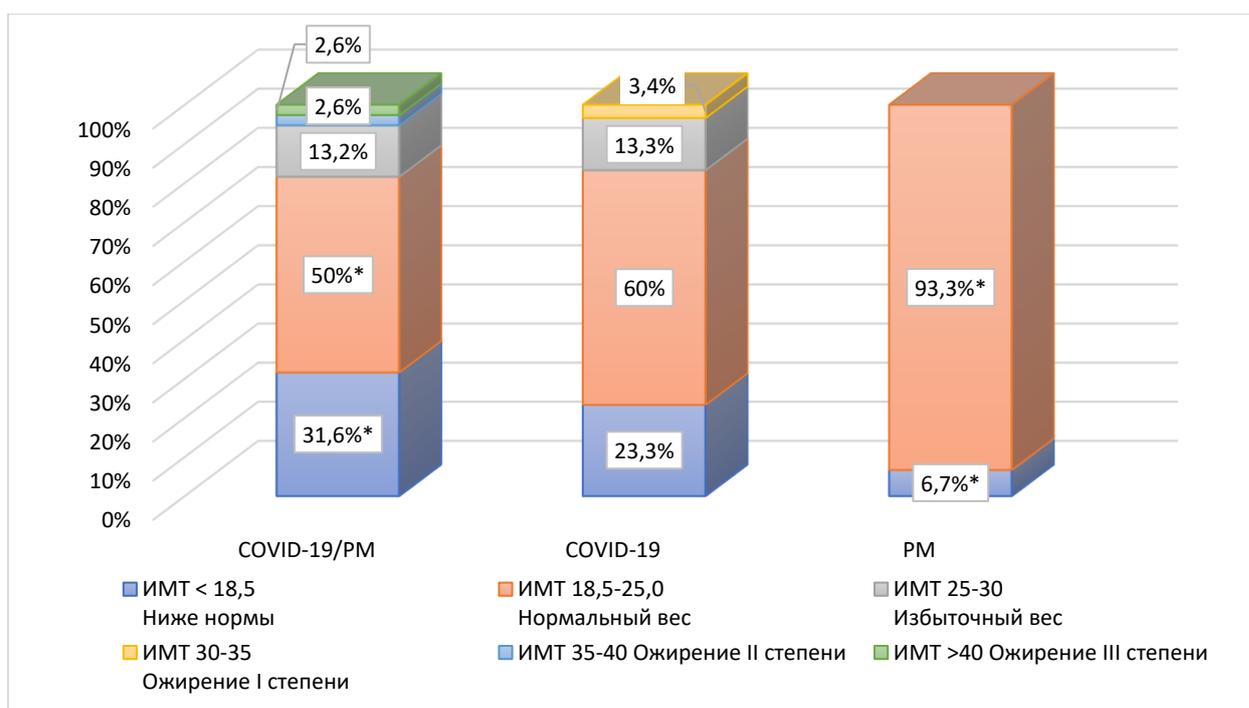


Рисунок 34 – Индекс массы тела у детей в разных группах ($p < 0,05$)

Поражение ВДП в виде ринофарингита при COVID-19 наблюдается достоверно чаще, в 53,3% случаев, в сравнении с группами COVID-19/PM (10,8%) и PM (3,3%). Среди клинических вариантов в группе COVID-19/PM в большем количестве (67,6%) случаев установлена пневмония без ДН, тогда как в группах COVID-19 и PM пневмонии без ДН были зарегистрированы в 30,1% и 36,7% случаев соответственно, что, вероятно, связано с более частым развитием пневмонии у детей, переносивших коинфекцию (Таблица 20) ($p < 0,05$).

В группе COVID-19/PM зафиксирован меньший процент обструктивных бронхитов (2,7%) и пневмоний на фоне обструктивного бронхита (2,7%), тогда как в группе PM обструктивный бронхит регистрировался у 30,1% пациентов, а пневмония на фоне бронхообструкции – у 26,6% детей.

Таблица 20 – Топика поражения респираторного тракта при COVID-19/PM в сравнительном аспекте

	COVID-19/PM		COVID-19		PM	
	%	абс.	%	абс.	%	абс.
Ринофарингит	10,8*	4	53,3*	16	3,3*	1
Фарингит	2,7	1	6,7	2	–	–
Ларинготрахеит	–	–	3,3	1	–	–
Трахеит	–	–	3,3	1	–	–
Острый бронхит	5,4	2	–	–	3,3	1
Обструктивный бронхит	2,7*	1	–	–	30,1*	9
Пневмония без ДН	67,6*	25	30,1*	9	36,7*	11
Пневмония с ДН	8,1	3	–	–	–	–
Пневмония + БОС	2,7*	1	3,3	1	26,6*	8
Всего	100	37	100	30	100	30

* $p < 0,05$

Длительность и выраженность лихорадки была одинаковой в 3 группах сравнения (Рисунок 35). Субфебрильная лихорадка встречалась одинаково часто во всех 3 группах, повышение температуры тела до фебрильных цифр регистрировалось в группах COVID-19/PM и PM в 56,8–63,3% случаев. Средняя продолжительность лихорадки в группе COVID-19/PM составила $6,6 \pm 3,2$ дня, в группе COVID-19 – $6,3 \pm 3,3$ дня, в группе PM – $5,4 \pm 1,9$ дня ($p > 0,05$).

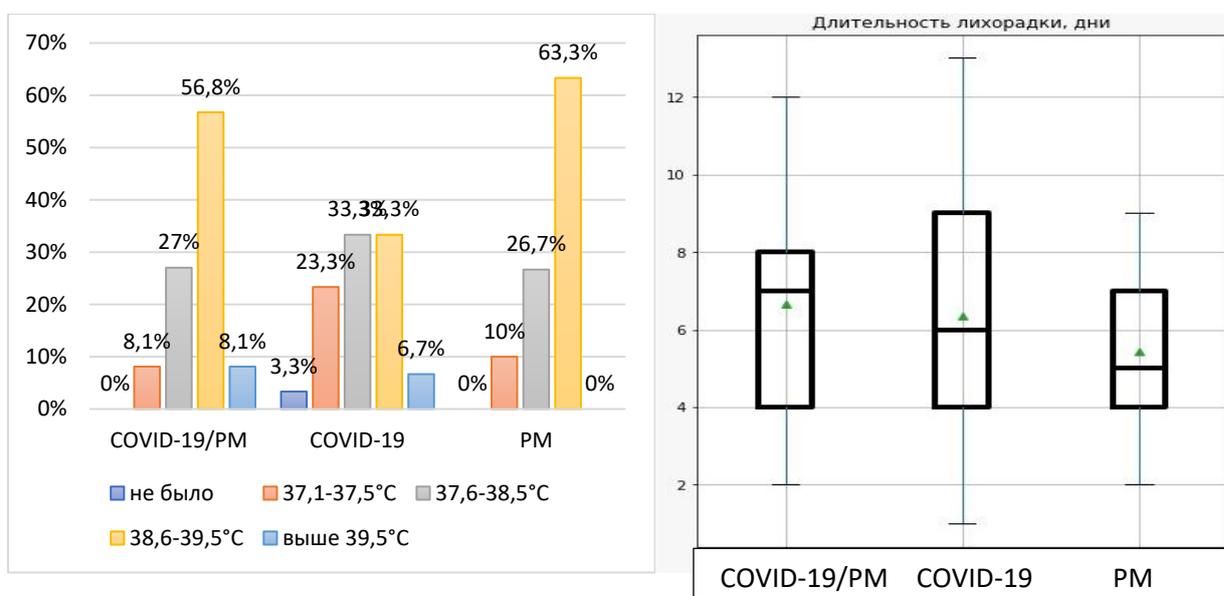


Рисунок 35 – Особенности лихорадки в разных группах у детей, % / дни

(* $p>0,05$)

Синдром интоксикации встречался в исследуемых группах в 53,3–75,7% случаев. Одинаково часто у пациентов как с коинфекцией, так и с моноинфекциями регистрировались симптомы интоксикации (головная боль, снижение аппетита и утомляемость) ($p>0,05$) (Таблица 21).

Таблица 21 – Характеристика и длительность интоксикационного синдрома у детей

Параметр		COVID-19/PM	COVID-19	PM	p
Снижение аппетита	%	75,7	53,3	70	$>0,05$
	Длительность, дни	$5,7\pm 2$	$5,6\pm 3,1$	$5,0\pm 2,1$	$>0,05$
Утомляемость, плохое самочувствие, беспокойство, слабость	%	89,2	76,7	86,7	$>0,05$
	Длительность, дни	$5,3\pm 1,6$	$5,2\pm 2,7$	$4,7\pm 2,1$	$>0,05$
Двигательная активность:					
снижена	%	71,1	66,7	82,3	$>0,05$
выраженная вялость	%	2,8	10	1,2	$>0,05$
	Длительность, дни	$5,2\pm 1,6$	$5,1\pm 2,7$	$4,7\pm 1,8$	$>0,05$

Проявлений в виде ринита и/или фарингита регистрировались у всех пациентов в группах сравнения. В большинстве случаев отмечалась заложенность носа, средняя длительность ринофарингита составляла 6–7,5 дней ($p>0,05$) (Рисунок 36).

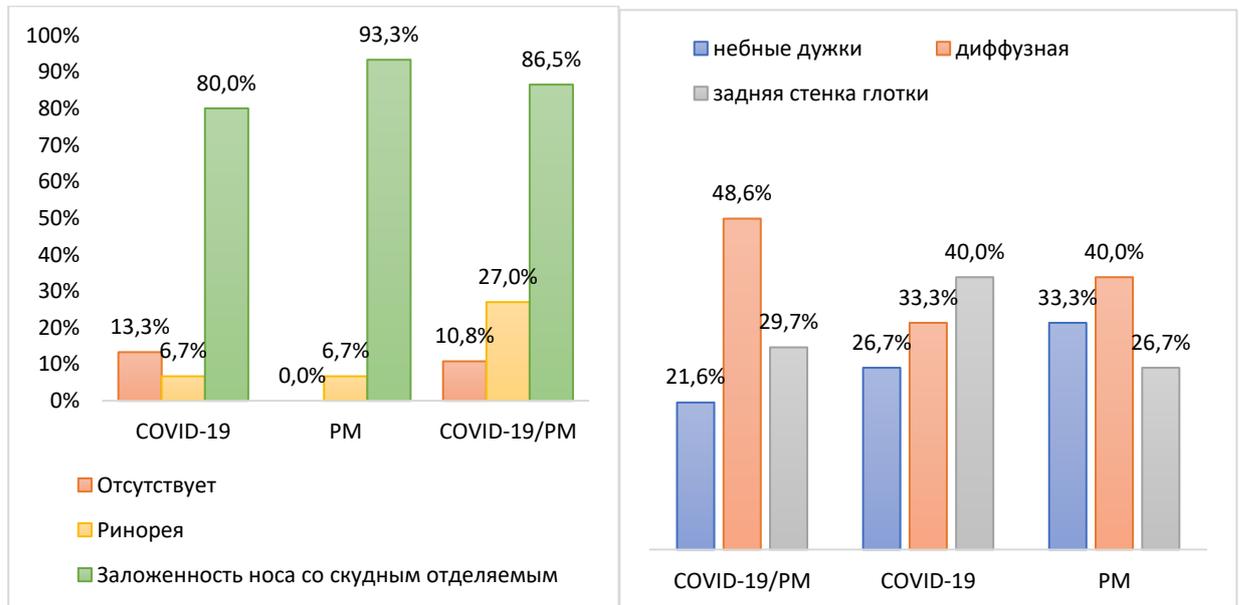


Рисунок 36 – Характеристика поражения носоглотки и ротоглотки в группах сравнения, % ($p>0,05$)

Характер кашля и его продолжительность достоверно не отличались в исследуемых группах. Однако, достоверно чаще прослеживалось отсутствие кашля в группе COVID-19 (43,3%) по сравнению с COVID-19/PM (5,3%) и PM (3,3%). Для коинфекции характерен сухой (45,9%) и малопродуктивный (37,8%) кашель (в группе COVID-19 – 23,3% и 6,7% соответственно), а в группе пациентов с моноинфекцией PM наиболее часто наблюдался малопродуктивный продолжительный кашель (66,7%) ($p<0,05$) (Рисунок 37).

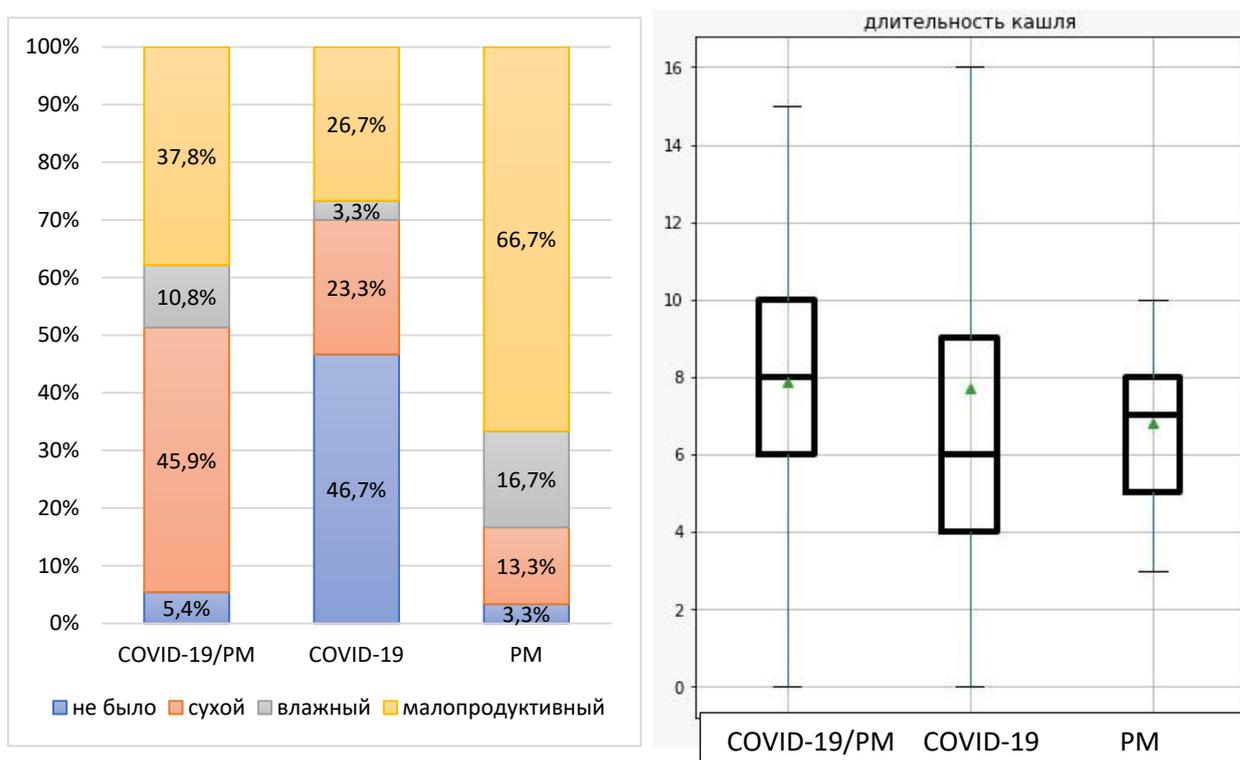


Рисунок 37 – Характеристика кашля в группах сравнения, % ($p > 0,05$) / дни, ($p > 0,05$).

Отмечено, что при COVID-19 аускультативно изменения в легких отсутствуют до 90% случаев всех пневмоний, тогда как при моноинфекции РМ, протекающем с явлениями бронхита, в 50% случаев наблюдаются преимущественно сухие и свистящие хрипы. У больных с микоплазменной пневмонией изменения в легких физикально (сухие и свистящие хрипы) регистрируются у 42,2% пациентов. При COVID-19/PM сухие и свистящие хрипы отмечены у 36,7% пациентов, при этом у 63,3% детей с пневмонией аускультативно изменения в легких отсутствовали, что не отличает их с пневмонией при COVID-19 (Таблица 22).

Таблица 22 – Аускультативные изменения в легких в исследуемых группах

Показатель	COVID-19/PM	COVID-19	PM
Длительность аускультативных изменений, дни	3,6 [2;8]	6,8 [4;10]	5,3 [3; 9]
Сухие хрипы, % (при пневмонии, %)	26,3* (23,3)	6,7* (11,1)	30 (15,8)
Свистящие хрипы, % (при пневмонии, %)	2,6* (0)*	0 (0)	20* (26,4)*
Разнокалиберные влажные хрипы, % (при пневмонии, %)	10,5* (10,5)*	0* (0)*	3,3 (3,3)
Мелкопузырчатые хрипы, % (при пневмонии, %)	5,2 (3,3)	0 (0)	0 (0)
Проводные хрипы, % (при пневмонии, %)	2,6 (0)	6,7 (0)	0 (0)
Отсутствуют, % (при пневмонии, %)	42* (63,3)*	86,6* (88,9)*	46,7 (47,4)

* p<0,05

В общем анализе крови и исследовании маркеров гуморальной активности (СРБ) в группе моноинфекции COVID-19 достоверно чаще регистрировалась анемия легкой тяжести в 26,7% случаев по сравнению с группой COVID-19/PM (анемия легкой степени тяжести – 7,9% пациентов, анемия средней степени тяжести – 5,3% больных) и группой PM – 10% случаев (p=0,002). Во всех 3 группах независимо от клинической формы заболевания одинаково часто отмечались нормальные уровни лейкоцитов, однако в группе COVID-19/PM 23,7% детей имели лейкопению или лейкоцитоз, в группе моноинфекции COVID-19 лейкоцитоз зафиксирован у 30% больных, лейкопения – у 16,7% детей, а в группе PM – у 50% пациентов наблюдался лейкоцитоз (p>0,05). Достоверно низкие средние уровни лейкоцитов отмечены в группе COVID-19/PM $5,8 \pm 3,8 \times 10^9$ в сравнении с $8,3 \pm 5,2 \times 10^9$ в

группе COVID-19 и $11,5 \pm 6,8 \times 10^9$ в группе РМ ($p < 0,05$). При анализе лейкоцитарной формулы в возрастном аспекте нормальные средние показатели нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов чаще встречались в группах COVID-19/РМ и COVID-19, тогда как в группе РМ достоверно чаще регистрировался относительный нейтрофилез ($p = 0,03$). У детей с COVID-19/РМ, как и с COVID-19 наиболее часто фиксировалась тромбоцитопения (в 36,8% и 26,7% случаев соответственно), тогда как при РМ у 26,7% детей встречался тромбоцитоз. Однако у большинства детей всех 3 групп уровни тромбоцитов находились в пределах референсных значений ($p < 0,05$) (Таблица 23).

Таблица 23 – Характеристика показателей клинического анализа крови в исследуемых группах

показатель	интерпретация	COVID-19/РМ	COVID-19	РМ	p
Лейкоциты, $10^9/л$	норма	51,4	50	46,7	$>0,05$
	лейкоцитоз	24,3*	30	50*	$<0,01$
	лейкопения	24,3*	20	3,3*	$<0,01$
	среднее значение	$6,9 \pm 3,8$	$8,6 \pm 5,3$	$10,5 \pm 6,8$	$<0,01$
Тромбоциты, $10^9/л$	норма	56,8	66,7	70	$>0,05$
	тромбоцитоз	8,1*	0	26,7*	$0,02$
	тромбоцитопения	35,1*	33,3	3,3*	$0,02$
	среднее значение	224 ± 86	219 ± 72	329 ± 106	$<0,01$
нейтрофилы с/я, %	среднее значение	$53,9 \pm 18,5$	$55,2 \pm 18,2$	$64,4 \pm 16,5$	$0,03$
Лимфоциты, %	среднее значение	$38,1 \pm 18,1$	$37,9 \pm 18,7$	$26,9 \pm 16,3$	$0,02$
Моноциты, %	среднее значение	$8,2 \pm 6,9$	$6,8 \pm 6,2$	$9 \pm 3,6$	$0,02$
СОЭ, мм/ч	среднее значение	$10,6 \pm 9,1$	$7,7 \pm 6,6$	$15 \pm 14,2$	$>0,05$

При анализе маркеров гуморальной активности в группе COVID-19/РМ зарегистрирован достоверно низкий показатель СРБ – в среднем $13,7 \pm 1,8$ г/л по сравнению с группой COVID-19, в которой средние показатели СРБ составляли $23,7 \pm 3,9$ г/л, и группой РМ – $28,5 \pm 3,9$ г/л ($p = 0,005$). Средние

показатели D-димера в группах COVID-19/PM и COVID-19 не имели достоверных различий, составляя $1230 \pm 277,3$ и $930 \pm 175,8$ нг/л соответственно ($p=1$).

По результатам КТ органов грудной клетки в группе сочетанных инфекций наиболее часто встречается двустороннее поражение легких по типу «матового стекла», объем поражений КТ-1 (Рисунок 38).

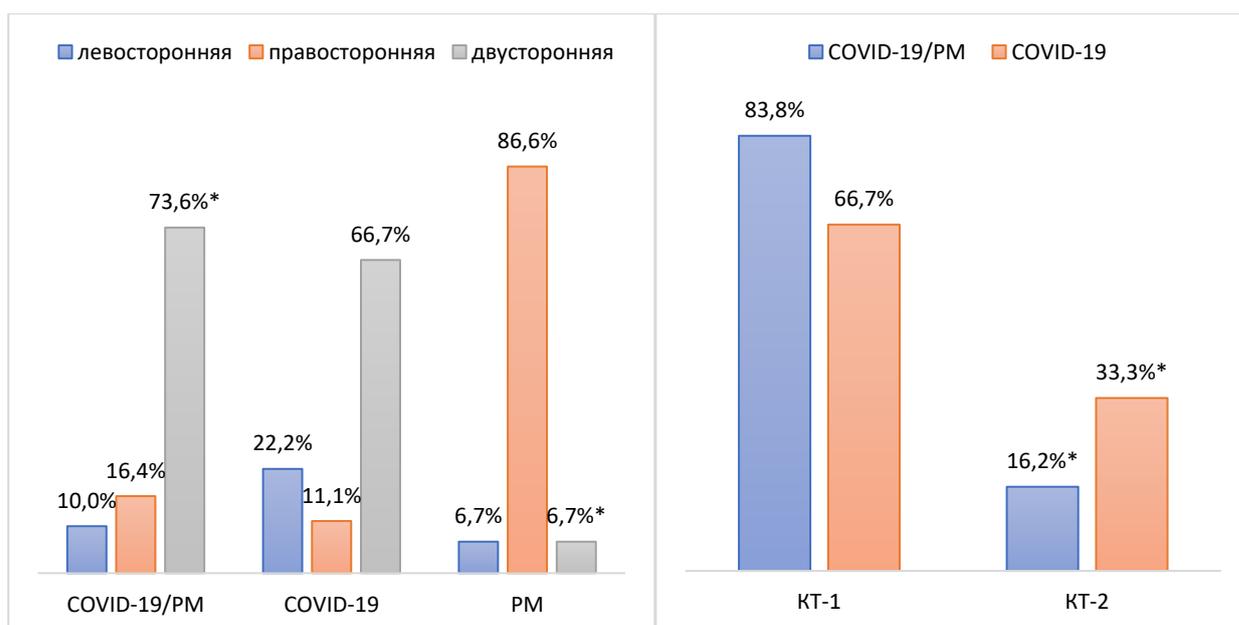


Рисунок 38 – Характеристика локализации пневмонии и данных КТ при COVID-19/PM, COVID-19, PM, % (* $p < 0,05$)

По результатам рентгенографии легких для COVID-19/PM по сравнению с COVID-19 выявлены инфильтративные изменения, однако подобные данные отмечены в 3 раза реже, нежели при PM (* $p < 0,05$) (Рисунок 39).

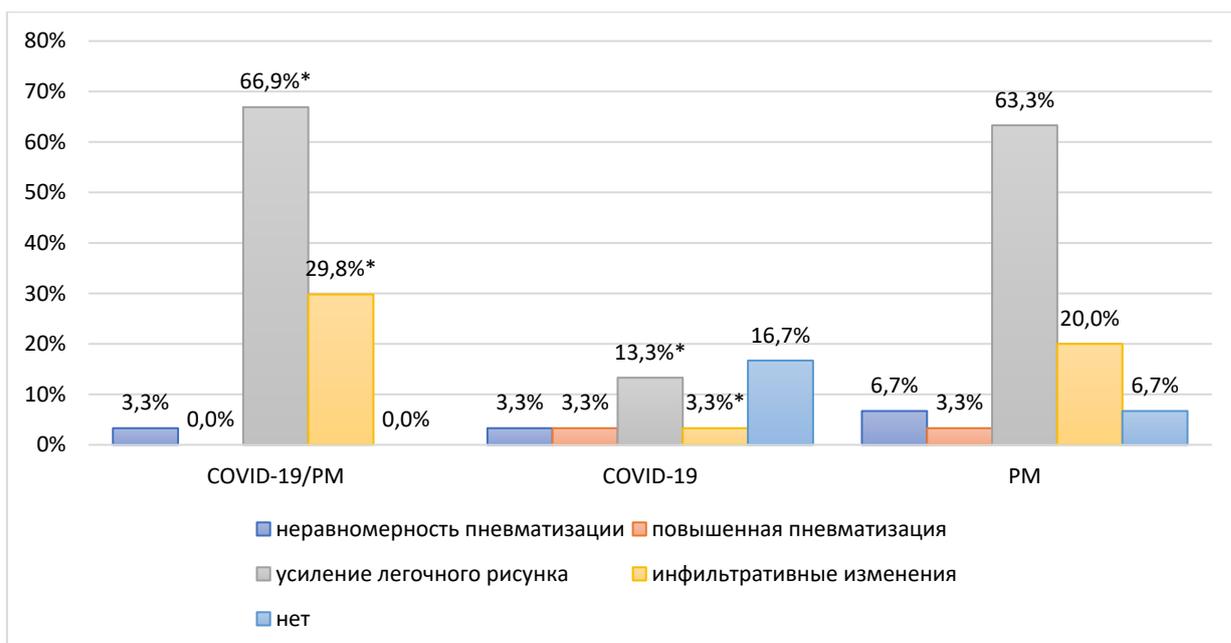


Рисунок 39 – Характеристика данных рентгенологического обследования при COVID-19/PM, COVID-19, PM, %

По данным иммунологического обследования в группе COVID-19/PM отмечены более низкие показатели IgG к SARS-CoV-2 по сравнению с COVID-19 ($p < 0,05$) (Рисунок 40). В отличие от данных зарубежных исследований, указывающих на более тяжелое течение COVID-19/PM у взрослых и ассоциирующих данный феномен с гипериммунным ответом к обеим инфекциям в ранние сроки заболевания, в нашей работе выявлены изменения иммунного ответа с низкими показателями IgG к SARS-CoV-2 на 2-й неделе болезни при COVID-19/PM.

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

Все пациенты с COVID-19/PM получали терапию согласно действующих на период наблюдения временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» и «Клинического протокола лечения детей с новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» ДЗМ.

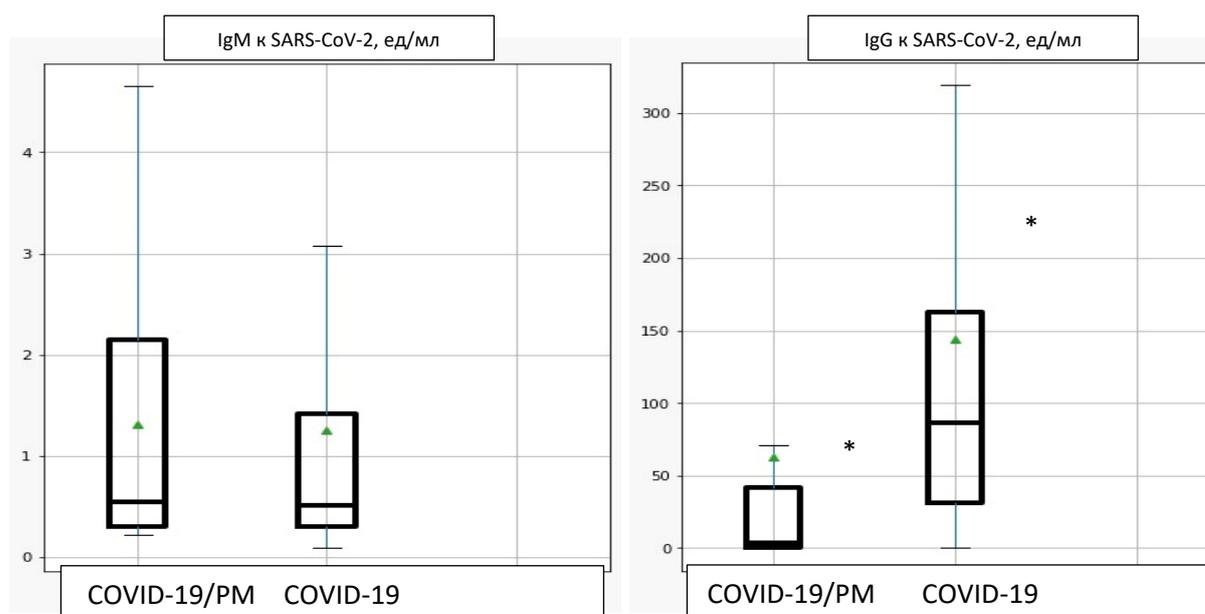


Рисунок 40 – Особенности иммунного ответа при COVID-19/PM и COVID-19
* $p < 0,05$

Длительность вирусовыделения SARS-CoV-2 в данных группах не имела достоверных различий, которая составила для COVID-19/PM 11,3 [3;26] дня, для COVID-19 – 10,7 [3;22] дня.

Подавляющее большинство детей в исследуемых группах были выписаны из стационара на амбулаторное долечивание (группа COVID-19/PM – 81,6%, группа COVID-19 – 66,7%, группа PM – 93,3%), с выздоровлением выписаны около 30% пациентов с COVID-19, около 15,8% детей из группы COVID-19/PM и 6,7% пациентов с PM. Среди остаточных явлений у большинства больных каждой группы к моменту выписки (10–11 день болезни) при отрицательном результате нозофарингеального мазка на SARS-CoV-2 сохранялись умеренные катаральные проявления в ротоглотке, сухой или малопродуктивный кашель, астенический синдром, изменения в легких с объемом поражения КТ 0–1, что требовало дальнейшего диспансерного наблюдения в течение 1 месяца.

Длительность госпитализации и заболевания достоверно больше зарегистрирована для группы COVID-19/PM и составила в среднем 8,2 и 14,2

дня соответственно, тогда как для COVID-19 исследуемые показатели были 6,5 и 12,5 дня, а для РМ – 5,9 и 11,6 дня.

Дифференциальная диагностика коинфекции COVID-19/РМ по характеру и длительности течения представлены в Таблице 24 и Таблице 25.

Таблица 24 – Критерии дифференциальной диагностики сочетанной инфекции COVID-19/РМ

Признак	COVID-19/РМ	COVID-19	РМ
Инкубационный период	6–8 дней (Ме 6,1)	2–14 дней, чаще 5-7 дней	7–12 дней
Возраст	Дети старшего школьного возраста и подростки	Все возрастные группы	Дети дошкольного и школьного возраста
Топика поражения респираторного тракта:			
Ринит	10,8% умеренный	53,4% умеренный	9,3% умеренный
Фарингит	2,7% очень редко	6,7% умеренный	отсутствует
Ларингит	2,7% очень редко	6,6% возможен СГ 0-1	отсутствует
Трахеит	отсутствует	3,3% редко	отсутствует
Бронхит	5,4% редко	отсутствует	9,3% редко
Обструктивный бронхит	2,7% реже	отсутствует	30% часто
Пневмония	67,6% очень часто	33,3% часто	56,5% часто
Клинические симптомы инфекции			
Лихорадка	56,5% фебрильная, 27% субфебрильная	33,3% фебрильная, 33,3% субфебрильная	33,3% фебрильная, до 56,6% субфебрильная
Вялость, слабость, снижение аппетита, головная боль	89,2% преимущественно за счет лихорадки и ДН	76,7% преимущественно за счет лихорадки	86,7% преимущественно за счет ДН
Изменения кожи и слизистых	отсутствует	отсутствует	отсутствует
Миалгии и/или артралгии	отсутствует	отсутствует	отсутствует
Боль в горле	отсутствует	23,3% редко	6,7% очень редко
Гиперемия зева	48,6% разлитая, по 29,7% задняя стенка глотки, умеренная	33,3% разлитая, 40% задняя стенка глотки, умеренная	40% разлитая, 30% небные дужки, умеренная
Кашель	37,8% малопродуктивный, чаще приступообразный, 45,9% сухой	46,7% отсутствует/ першение в ротоглотке, 27% сухой	66,7% малопродуктивный

Продолжение Таблицы 24

Признак	COVID-19/PM	COVID-19	PM
SpO ₂	Норма	Норма	Норма/возможно снижение
Увеличение лимфоцитов	отсутствует	Редко подчелюстные	Редко шейные
Симптомы поражения ЖКТ	6,1% очень редко диарея	16,7% редко диарея	отсутствует
Бессимптомное течение	Не установлено	До 25%	часто
Аускультативные изменения в легких	26,3% сухие и свистящие хрипы, могут отсутствовать у 1/3 больных	Отсутствуют до 90%	50% сухие и свистящие хрипы, 46,7% отсутствуют
Клинический анализ крови	Лейкоцитоз/лейкопения	Чаще лейкопения	Лейкоцитоз
Изменения в легких по данным рентгенологического обследования	Усиление сосудистого рисунка и наличие «матовых стекол», инфильтративные изменения, двусторонний характер поражения	Поражение в виде «матовых стекол» и консолидации, двустороннее поражение легких	Инфильтративные изменения, правосторонний характер
Длительность заболевания	14,2±2,6 P<0,001	12,5±4,5 P<0,001	11,6±2,5 P<0,001

Таблица 25 – Продолжительность основных симптомов болезни COVID-19/PM.

Признак	COVID-19/PM (1)	COVID-19 (2)	PM (3)	P
лихорадка	6,6±3,2	6,3±3,3	5,4±1,9	>0,05
кашель	9,3±2,6	7,7±5,2	7,5±1,9	1 и 2=0,012
насморк	7,5±3,2	6,5±3,6	6±2,0	>0,05
снижение аппетита	5,7±2,0	5,6±3,1	5,0±2,1	>0,05
Диарея	2±1,4	3,6±1,3	–	1 и 2=0,31
снижение активности	5,3±1,6	5,1±2,7	4,7±2,1	>0,05
гиперемия зева	7,5±1,7	6,2±2,6	6,0±2,0	>0,05
Хрипы	8,2±2,3	5,7±1,5	5,9±2,3	=0,628
Длительность вирусывыделения SARS-CoV-2	11,3±4,2	10,4±4,9	–	=0,44

Клиническое наблюдение. Ребенок Т., 15 лет, обратился в ДГКБ им. З.А. Башляевой 19.12.2021 на 4 сутки болезни с направляющим диагнозом «U07.1 COVID-19. Пневмония?» с жалобами на кашель, повышение Т тела до фебрильных значений, боль в области грудной клетки.

Анамнез заболевания: со слов 15.12.2021 отмечалось повышение Т тела до 38°C, сухой кашель; 16-18.12.2021 температура повышалась до 38,7°C, беспокоил частый навязчивый кашель. 16.12.2021 ребенок был осмотрен педиатром, назначен азитромицин 500 мг 1 раз в день внутрь, парацетамол, амбробене, беродуал. ПЦР мазка из носо- и ротоглотки на SARS-CoV-2 – положительный от 16.12.2021 (2 сутки болезни). На фоне лечения 19.12.2021 температура 38°C, сохранялся малопродуктивный кашель, но появилась боль в области груди, разжиженный стул 1–2 раза с 18.12.2021, что в совокупности и послужило поводом для госпитализации.

Эпиданамнез: в семье лабораторно подтвержденная коронавирусная инфекция COVID-19 у родителей.

Анамнез жизни: ребенок от 1 беременности на фоне гестоза, от 1 срочных физиологических родов. При рождении вес 3800 г, рост 52 см. Раннее развитие по возрасту. Наследственные и аллергические заболевания отрицает. Привит по Национальному календарю. Перенесенные травмы: перелом голеностопа. Хронические заболевания: ожирение, артериальная гипертензия?, носовые кровотечения. Перенесенные заболевания: ОРВИ редко, ветряная оспа, отит. В последние месяцы не болел.

При госпитализации рост 178 см, масса тела 120 кг, температура 38,3°C, ИМТ 37,8 кг/кв.м.

Общее состояние при поступлении средней тяжести за счет синдрома интоксикации. Ребенок вялый. Appetit снижен. Конституция гиперстеническая, повышенного питания. Кожные покровы обычной окраски, акне и фолликулит на коже рук, груди, спины. Лимфоузлы мелкие шейные, безболезненные. Умеренная гиперемия задней стенки глотки. ЧДД 25 /мин. SPO₂ 94 %. Аускультативно в легких дыхание ослабленное в нижних отделах с обеих сторон по задней поверхности, хрипов нет. Кашель частый, малопродуктивный. Носовое дыхание затруднено, отделяемое скудное. ЧСС 94 /мин. Тоны сердца звучные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Рвоты не было, стул разжиженный 1–2 раза в сутки. Мочеиспускание не нарушено. Симптом поколачивания отрицательный с двух сторон.

Учитывая данные жалоб (малопродуктивный кашель, фебрильная лихорадка), анамнеза заболевания (4 сутки заболевания, эпиданамнез – контакт по COVID-19 в семье), объективного осмотра (фебрильная лихорадка, синдром интоксикации, гипоксемия по

данным сатурации, ослабление дыхания в нижних отделах легких с 2-х сторон, малопродуктивный кашель, затруднение носового дыхания), ПЦР исследования мазка из носо- и ротоглотки на SARS-CoV-2 у ребенка установлен диагноз: U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован. Пневмония? Ожирение 2 степени.

В общем анализе крови от 19.12.2021: гемоглобин 149 г/л, эритроциты $5,17 \times 10^{12}$ / л, умеренная лейкопения $3,0 \times 10^9$ /л, тромбоцитопения 152×10^9 /л, лимфоцитоз 45,8%, моноциты 4%, нейтрофилы 50,2%, СОЭ 3 мм/ч.

В биохимическом анализе крови от 20.12.2021: общий белок 69,7 г/л, мочевины 3,3 ммоль/л, креатинин 93 мкмоль/л, АСТ 26,8 ЕД/л, АЛТ 21,7 ЕД/л, СРБ 0,13 мг/л, общий билирубин 8,6 мкмоль/л, КФК 328 ЕД/л, КФК-МВ 12,3 ЕД/л, ЛДГ 197 ЕД/л.

Общий анализ мочи без особенностей.

Исследование мазка из носо- и ротоглотки на вирус SARS-CoV-2 методом ПЦР от 20.12.2021 – РНК SARS-CoV-2 обнаружено. Исследование антител к *M. pneumoniae*: IgA – 5,30 МЕ/мл, IgM – 2,23 МЕ/мл, IgG – 0,27 МЕ/мл, что позволило верифицировать данный случай как пример сочетанной инфекции COVID-19 и респираторного микоплазмоза.

Коагулограмма от 20.12.2021 – показатели в пределах референсных значений, D-димер – 984 нг/мл.

Определение антител к SARS-CoV-2 в цельной крови методом ИФА от 20.12.2021: IgG – 70,65, IgM – 3,75.

По данным КТ органов грудной клетки от 20.12.2021: в задних отделах S9-10, S6 с обеих сторон определяются участки снижения пневматизации лёгочной ткани по типу "матового стекла" с тенденцией к консолидации, объём поражения справа до 25%, слева до 10%. Пневмония КТ-1-2. ЭКГ от 22.12.2021: в пределах возрастной нормы (Рисунок 41).

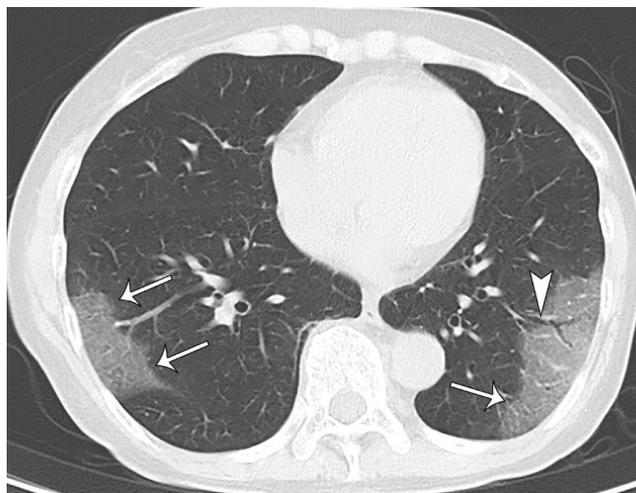


Рисунок 41 – КТ-картина изменений в легких при COVID-19/PM

На основании вышеизложенных данных выставлен заключительный клинический диагноз: U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, двусторонняя пневмония, КТ-1-2, ДН 1 ст., средней тяжести. A49.3 Респираторный микоплазмоз. Ожирение 2 степени (ИМТ 37,8 кг/кв.м.).

Во время лечения ребенок получал противовирусную терапию (умифеновир) 200 мг 4 р/день внутрь 5 дней, антибактериальную терапию с учетом чувствительности *M. pneumoniae* к макролидам (кларитромицин) 250 мг 2 р/день внутрь 7 дней, антиагрегантную терапию (гепарин) и противовоспалительную терапию системными глюкокортикостероидами (дексаметазон) с постепенной отменой (8 мг 2 р/д в/в 2 дня; 6 мг 2 р/д в/в 2 дня; 4 мг 2 р/д в/в 2 дня; 4 мг 1 р/д в/в 1 день), инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами с целью дезинтоксикации 7 дней, муколитики, симптоматическое лечение (деконгестанты, местные антисептики).

На фоне проводимой терапии состояние ребенка с положительной динамикой. Катаральные симптомы купированы на 7 день госпитализации, не лихорадит. Лабораторные показатели нормализовались. В динамике ПЦР назофарингеального мазка от 26.12.2021 РНК SARS-CoV-2 не обнаружено. По данным контрольной КТ легких от 30.12.2021: КТ-картина двусторонней пневмонии, вероятно вирусной этиологии, с положительной динамикой (объем поражения по типу «матового стекла» менее 25%, усиление легочного рисунка за счет интерстициального компонента). Ребенок выписан на амбулаторное долечивание на 11 сутки госпитализации с улучшением с остаточными явлениями в виде покашливания, недомогания.

Данный клинический пример демонстрирует течение сочетанной инфекции COVID-19/PM средней степени тяжести у ребенка с коморбидной патологией (группа риска развития тяжелого течения COVID-19), осложненной пневмонией, которая характеризуется наличием длительного интоксикационного синдрома, дыхательной недостаточности 1 степени при ослаблении дыхания в нижних отделах без хрипов на фоне высокой лихорадки, что потребовало назначения антибактериальной терапии, системных глюкокортикостероидов и гепаринотерапии.

5.2. Особенности течения COVID-19 в сочетании с респираторным хламидиозом у детей

За период наблюдения с октября 2021 г. по май 2022 г. на респираторный хламидиоз методом ИФА был обследован 391 пациент с COVID-19. Удельный вес COVID-19/PX составил 12% (N=47), среди которых 10 детей переносили заболевание в тяжелой форме и имели сопутствующую коморбидную патологию и 5 детей поступили после 7 дня от начала клинических проявлений.

Согласно критериям включения пол наблюдением находилось 32 пациентов с COVID-19/PX со среднетяжелой формой заболевания. В контрольные группы входили 30 детей с моноинфекцией COVID-19 и 30 больных с моноинфекцией PX

Возрастная структура детей с COVID-19/PX представлена на Рисунке 42. Наиболее часто PX встречался в старшей возрастной группе: в 27,3% случаев у детей в возрасте 7–13 лет и в 42,4% случаев у детей 14–17 лет.

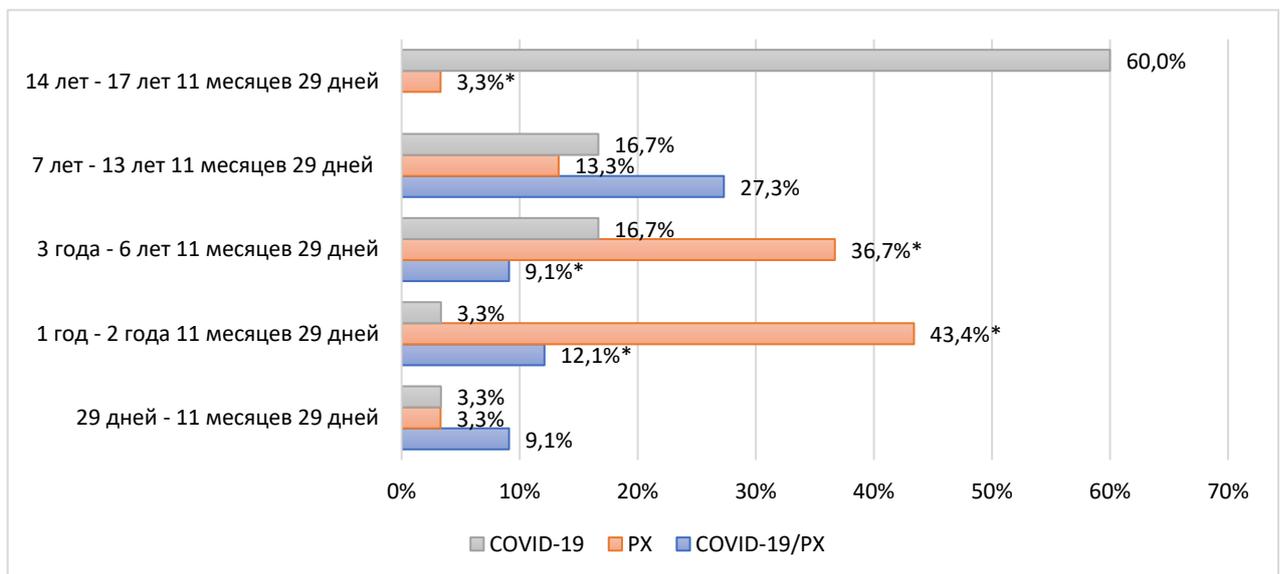


Рисунок 42 – Возрастная структура детей в этиологических группах, %, (p<0,05)

Все дети из трех исследуемых групп поступали в среднем на 4–5 день от момента начала клинических симптомов респираторного заболевания (группа

COVID-19/PX – 5,2 суток [2;7], группа COVID-19 – 6 суток [1;7] и группа PX 5,2 суток [2;13]) ($p=0,25$).

В большинстве случаев в 3 исследуемых группах эпидемиологический очаг инфекции не был установлен. При COVID-19/PX и COVID-19 наиболее часто отмечен семейный очаг в сравнении с PX. Однако более 1/3 пациентов с COVID-19/PX контактировали с больными членами семьи с клиническими симптомами ОРВИ, протекающей с длительным кашлем (Рисунок 43).

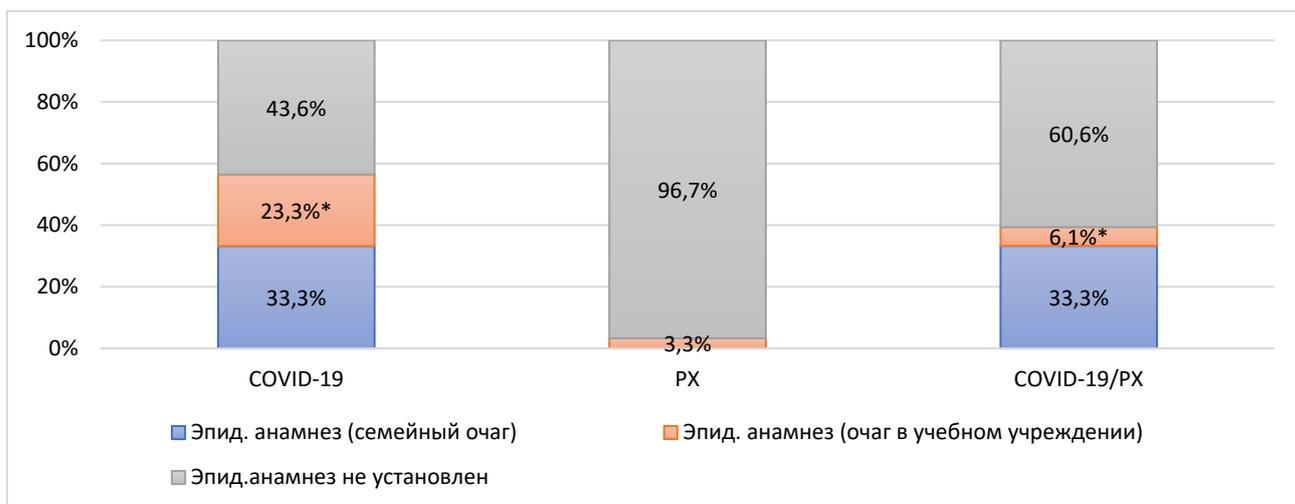


Рисунок 43 – Эпидемиологический анамнез детей в группах сравнения, % ($p<0,05$)

В группе сочетанных инфекций достоверно чаще встречался ИМТ ниже нормы в сравнении с моноинфекциями (Рисунок 44).

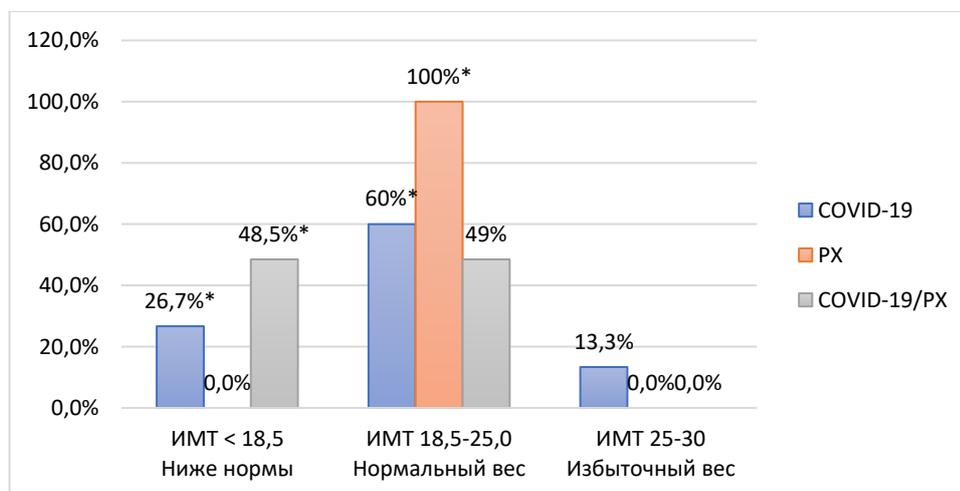


Рисунок 44 – Индекс массы тела в группах сравнения ($p<0,05$)

Были проанализированы клинические симптомы поражения ВДП и НДП, выраженность и длительность лихорадки и интоксикационного синдрома, острота заболевания, данные лабораторных и параклинических методов обследования. Острое начало заболевания с повышения температуры тела и появления катаральных проявлений респираторного тракта было зарегистрировано в группах COVID-19/PX и COVID-19 у всех детей, тогда как в группе PX у 16,7% (5 детей) отмечалось подострое начало заболевания на фоне нормальной температуры тела с появления кашля и умеренных проявлений ринофарингита. Как показано в Таблице 26, в группах COVID-19/PX и COVID-19 преобладали явления ринофарингита, которые реже наблюдались в группе PX. В группе COVID-19/PX у 15% детей зарегистрированы явления острого бронхита, тогда как в группе COVID-19 ни у одного ребенка клинических проявлений острого бронхита не наблюдалось. Аналогичная сочетанной инфекции тенденция отмечена в группе PX, где у 20% детей зарегистрирован острый бронхит.

Таблица 26 – Топика поражения респираторного тракта при COVID-19/PX в сравнительном аспекте

	COVID-19/ PX (32)		COVID-19 (30)		PX (30)	
	%	абс.	%	абс.	%	абс.
Ринофарингит	82*	26	80	16	60,2*	18
Фарингит	3	1	10	2	6,6	2
Ларинготрахеит	–	–	5	1	3,3	1
Трахеит	–	–	5	1	–	–
Острый бронхит	15*	5	–	–	20*	6
Обструктивный бронхит	–	–	–	–	9,9	3
ВСЕГО	100	32	100	30	100	30
% пневмоний от числа всех детей	78,1*	25	33,3*	10	53,3*	16
Пневмония без ДН	72	18	90	9	56,2*	9
Пневмония с ДН	20	5	–	–	31,3	5
Пневмония + БОС	8	2	10	1	12,5	2
ВСЕГО	100	25*	100	10*	100	16*

* $p < 0,05$

Достоверно частое поражение легких отмечалось в группе COVID-19/PX в 78,1% случаев, тогда как в группе COVID-19 пневмонии составили 33,3% случаев, а в группе PX – 53,3% случаев. У детей с COVID-19/PX в 72% случаев выявлены пневмонии без признаков ДН.

В проявлениях выраженности и длительности повышения температуры тела достоверных различий не было зарегистрировано. В группе сочетанных инфекций у 45,5% детей отмечалась фебрильная лихорадка и у 33,3% детей – повышение температуры тела до субфебрильных цифр, что не отличалось от температурной кривой пациентов из групп моноинфекций. Температура в группе COVID-19/PX была выше, чем при PX, и гипертермический синдром до 39,5°C чаще встречался у детей с сочетанными инфекциями, доминировала фебрильная лихорадка. Средняя длительность повышения температуры тела составляла для группы COVID-19/PX – 5,2±1,8 дня, для группы COVID-19 – 6,3±3,3 дня, для группы PX– 5,2±2,6 дня (Рисунок 45).

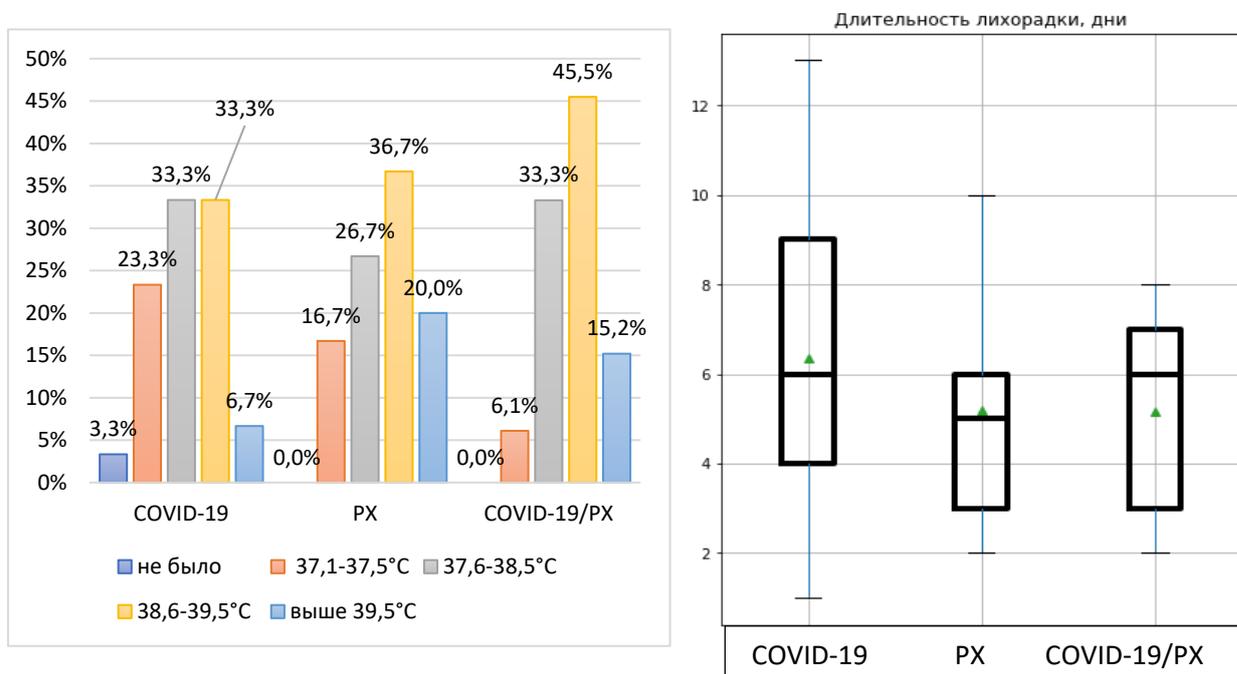


Рисунок 45 – Характеристика и длительность лихорадки у детей в исследуемых группах, % (p=0,14) / дней (p<0,28)

Интоксикационный синдром в 3 исследуемых группах оценивался по следующим параметрам: утомляемость, плохое самочувствие, беспокойство, слабость, снижение аппетита, двигательная активность (Таблица 27). Достоверных различий по частоте проявлений симптомов интоксикации нами получено не было. Однако в группе COVID-19/PX средняя продолжительность симптомов интоксикации составила 5,4 дня, что достоверно длиннее, чем при PX, и не отличалась от COVID-19 ($p=0,03$).

Таблица 27 – Характеристика и длительность интоксикационного синдрома у детей

Параметр		COVID-19/PX	COVID-19	PX	p
Снижение аппетита	%	60,6	53,3	73,3	0,27
	Длительность, дни	5,9±2,2	5,6±3,1	4,5±2,2	0,031
Утомляемость, плохое самочувствие, беспокойство, слабость	%	84,8	76,7	86,7	0,55
	Длительность, дни	5,4±1,8	5,2±2,7	4,4±2	0,038
Двигательная активность:					
Снижена	%	69,7	66,7	86,7	0,5
выраженная вялость	%	15,2	10	0	0,5
	Длительность, дни	5,4±1,8	5,1±2,7	4,4±2	0,037

Ринит и/или фарингит зарегистрированы у всех пациентов в группах исследования, что легло в основу клинического топического диагноза ринофарингита.

Установлена одинаковая частота регистрации затрудненного носового дыхания за счет отека слизистой носоглотки. Однако выявлены отличия по длительности проявления ринита. Так, длительность ринита была выше в группе COVID-19/PX и составила в среднем 10,6±2,9 дня, тогда как в группы

COVID-19 она составляла $6,5 \pm 3,6$ дня, а в группе РХ – $9,1 \pm 1,9$ дня ($p < 0,0001$) (Рисунок 46).

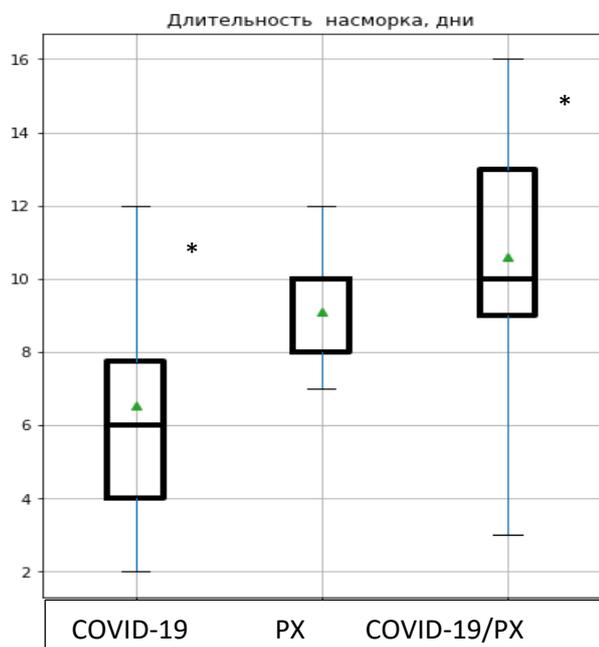


Рисунок 46 – Длительность поражения носоглотки у детей в исследуемых группах, дни ($p < 0,0001$)

У всех детей с сочетанием COVID-19/РХ при поступлении отмечался кашель (Рисунок 47). Оценивалась характеристика и длительность кашля. Установлено, что только у детей с COVID-19/РХ кашель был характерным симптомом, а в группе с COVID-19 кашель встречался у 53,3% детей. В группе COVID-19/РХ, как и в группе РХ, у детей наиболее часто встречался малопродуктивный, характерный для РХ кашель, иногда переходящий в навязчивый. Отмечена достоверно большая продолжительность кашля в группе COVID-19/РХ, которая составила $11,8 \pm 3,7$ дня, в группе COVID-19 она составила $7,7 \pm 1,2$ дня, а в группе РХ – $10,5 \pm 2,4$ дня.

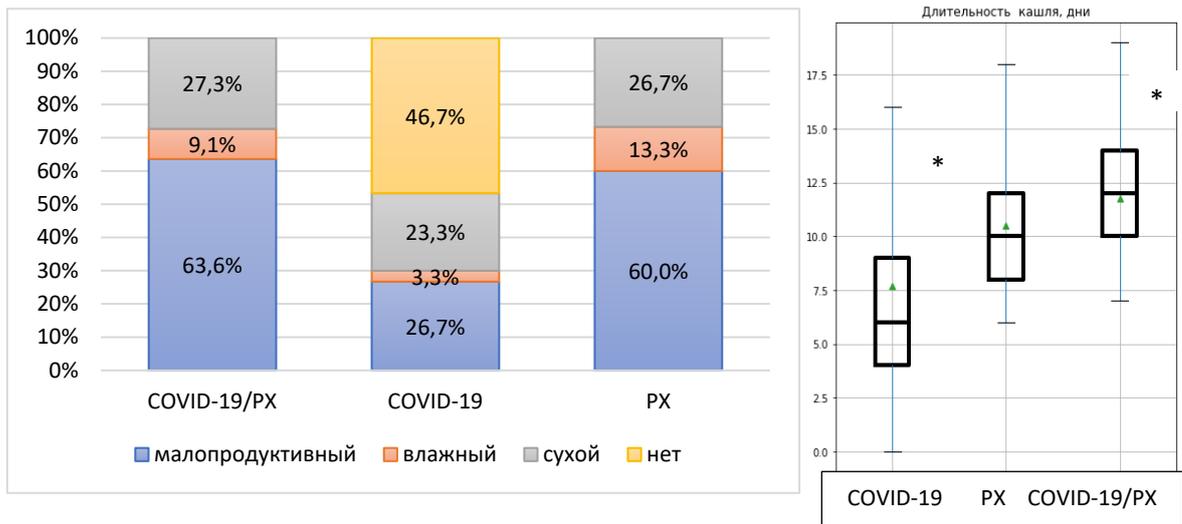


Рисунок 47 – Характеристика и длительность кашля у детей при COVID-19/PX, COVID-19, PX, % ($p=0,55$) / дней ($p=0,006$)

При осмотре ротоглотки до 30% детей в 3 исследуемых группах имели изменения в виде умеренной гиперемии небных дужек, примерно в одинаковом проценте наблюдений в группах COVID-19/PX и COVID-19 встречалась умеренная разлитая гиперемия зева и задней стенки глотки. В группе PX у большинства детей (56,7%) отмечалась разлитая гиперемия зева и в 13,3% случаев зернистость задней стенки глотки. Достоверно дольше средняя продолжительность катаральных изменений ротоглотки наблюдалась в группе COVID-19/PX – $9,3 \pm 3,3$ дня и в группе PX – $9,2 \pm 2,8$ дня, тогда как в группе COVID-19 – $6,3 \pm 2,6$ дня ($p < 0,001$) (Рисунок 48).

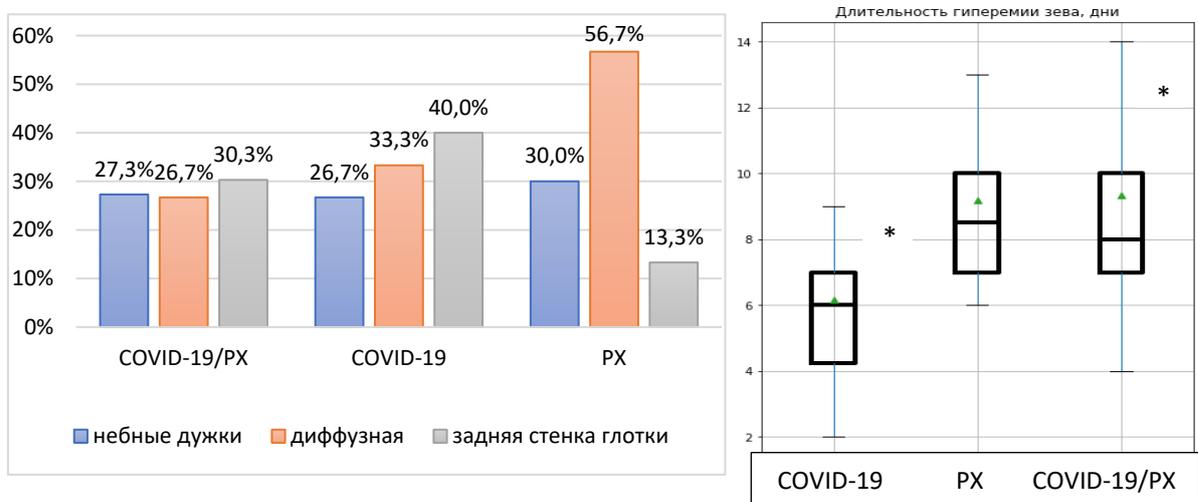


Рисунок 48 – Характеристика катаральных проявлений в ротоглотке при COVID-19/PX, COVID-19, PX у детей, % ($p=0,29$) /дни ($p < 0,001$)

Проанализировано соответствие физикальных изменений в легких и данных параклинических методов обследования. У детей с COVID-19/PX в 56% случаев физикальных изменений в легких не выявлено.

Были проанализированы характер и продолжительность аускультативных изменений в легких в группах сравнения. Отмечено, что при COVID-19 аускультативные изменения в легких отсутствуют практически у 88,9% детей, в т.ч. с пневмонией, тогда как при PX, протекающем с явлениями бронхита, в половине случаев встречаются преимущественно сухие хрипы. При сочетанных вариантах COVID-19/PX у 69,7% детей с различными клиническими формами в легких отмечалось жесткое дыхание, при этом до 80% детей в этой группе были с пневмонией (Таблица 28, Таблица 29). У 56% детей с пневмонией при COVID-19/PX отсутствуют аускультативные проявления в легких, что роднит их с пневмонией при COVID-19 и свидетельствует о преобладании в клинической картине влияния вируса SARS-CoV-2.

Таблица 28 – Характеристика физикальных изменений в легких в исследуемых группах

Показатель	COVID-19/PX	COVID-19	PX
Жесткое дыхание, % (при пневмонии, %), p=0,71	69,7 (80)	53,3 (80)	80 (81,2)
Ослабление дыхания, % (при пневмонии, %), p=0,71	24,2 (20)	13,3 (20)	16,7 (18,8)
Сухие хрипы, % (при пневмонии, %), p=0,46	15,2 (20)	6,7 (11,1)	26,7 (25)
Свистящие хрипы, % (при пневмонии, %), p=0,46	9,1 (8)*	0 (0)	23,3 (43,8)*
Разнокалиберные влажные хрипы, % (при пневмонии, %), p=0,46	10,5 (4)	0 (0)	3,3 (3,3)
Мелкопузырчатые хрипы, % (при пневмонии, %), p=0,46	3 (12)	0 (0)	0 (0)
Проводные хрипы, % (при пневмонии, %), p=0,46	3 (0)	3,3 (0)	0 (0)
Отсутствуют, % (при пневмонии, %), p=0,46	63,6* (56)*	86,7 (88,9)*	40* (31,3)*

Таблица 29 – Длительность аускультативных изменений в легких в исследуемых группах, дни

Аускультативные данные в легких	Q1	Ср.	Q3	Q1	Ср.	Q3	Q1	Ср.	Q3
Длительность аускультативных изменений, $p=0,0007$	7	8,6±2,9*	10	5	7±3,7*	7	7	9,4±2,9	12
Длительность аускультативных изменений (наличие хрипов), $p=0,07$	6	7,5±3,5*	10	5	5,7±1,5*	6,5	5	6,1±1,3	7

* $p<0,05$

У детей с сочетанной инфекцией гастроинтестинальные явления (тошнота и/или рвота, диарея, боли в животе) отмечались, лишь в 6,1% случаев на фоне течения пневмонии, в то время как в группе моноинфекции COVID-19 регистрировались в 16,7% случаев.

При изучении общего анализа крови и маркеров воспалительной активности (СРБ) у большинства пациентов со среднетяжелым течением инфекции в 3 исследуемых группах отмечалось отсутствие изменений (Таблица 30).

При исследовании показателей клинического анализа крови в возрастном аспекте достоверно чаще (в 33,4% случаев) лейкопения регистрировалась в группе COVID-19/РХ по сравнению с другими группами. Аналогичная тенденция прослеживалась для тромбоцитопении. Однако у большинства детей всех 3 групп уровни тромбоцитов находились в пределах референсных значений ($p<0,05$). Достоверных различий в изменениях лейкоцитарной формулы в 3 группах не выявлено независимо от клинической формы заболевания.

Таблица 30 – Характеристика показателей клинического анализа крови в исследуемых группах

Показатель	интерпретация	COVID-19/PX	COVID-19	PX	p
Лейкоциты, 10^9 /л	норма	63,6	50	56,7	
	лейкоцитоз	3*	30*	40*	p<0,0001
	лейкопения	33,4*	20	3,3*	p<0,0001
	среднее значение	6,2±2,7	8,6±5,3	10,3±3,9	p=0,0004
Тромбоциты, 10^9 /л	норма	60,6	66,7	80	
	тромбоцитоз	0	0	10	p=0,002
	тромбоцитопения	39,4*	33,3	10*	p=0,002
	среднее значение	202±83	219±72	331±125	p<0,001
нейтрофилы с/я, %	среднее значение	57,2±18	55,2±18,2	60,8±20,1	p=0,48
Лимфоциты, %	среднее значение	36,4±17,2	37,9±18,7	33,4±25,6	p=0,33
Моноциты, %	среднее значение	6,4±5,2	6,8±6,2	9,9±4,6	p=0,004
СОЭ, мм/ч	среднее значение	8,1±8,4	7,7±6,6	11,7±10,2	p=0,09

Были проанализированы маркеры гуморальной активности в зависимости от формы заболевания и возраста. В группе COVID-19/PX регистрировались достоверно низкие показатели СРБ, которые составили $13,8 \pm 15,2$ мг/л, тогда как в группах COVID-19 и PX показатель СРБ составлял $20,1 \pm 25,9$ мг/л и $28,5 \pm 30,1$ мг/л соответственно ($p=0,025$). Обратная ситуация была характерна для уровня D-димера: в группе COVID-19/PX средние уровни D-димера были достоверно выше, чем в группе COVID-19, и составили 1144 ± 1038 нг/л и 653 ± 799 нг/л соответственно ($p=0,012$).

Были проанализированы результаты рентгенологического обследования и КТ у детей в группах сравнения. Достоверно часто поражение легких отмечалось в группе COVID-19/PX в 78,1% случаев, тогда как в группе COVID-19 пневмонии составили 33,3% случаев, а в группе PX – 53,3% случаев. До 75% у детей с COVID-19/PX составили пневмонии без ДН.

При сочетанных формах по данным КТ выявлено двустороннее поражение легких по типу «матового стекла» у 45,5% детей. Объем поражения у 75% пациентов соответствовал КТ-1, не превышая 25% (Рисунок 49).

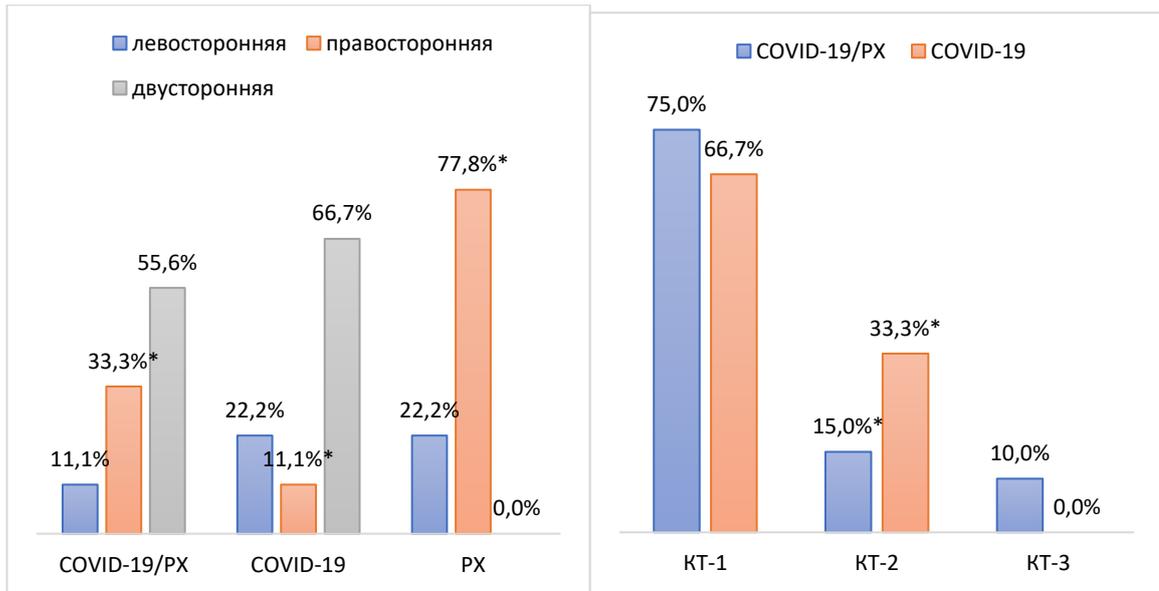


Рисунок 49 – Характеристика локализации пневмонии и результатов КТ в группах сравнения, $p < 0,05$

По данным рентгенографии легких при сочетанных формах и COVID-19 изменений в легких не прослеживалось, тогда как в группе PX достоверно чаще наблюдались изменения в виде инфильтрации у 46,7% детей и усиления сосудистого рисунка в 40% случаев ($p < 0,05$) (Рисунок 50).

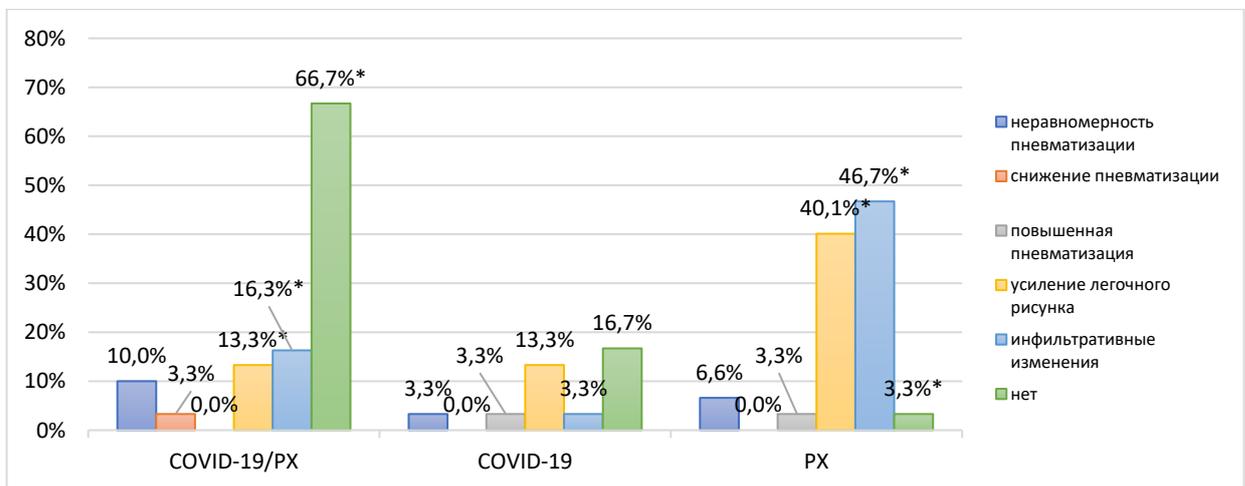


Рисунок 50 – Характеристика результатов рентгенологического обследования при COVID-19/PX, COVID-19, PX у детей, % ($p < 0,05$)

По результатам серологического обследования с определением гуморального ответа к исследуемым инфекциям в группе COVID-19/PX отмечались более низкие показатели уровня антител классов IgM и IgG к SARS-CoV-2 по сравнению с группой COVID-19 (Рисунок 51). Так, средние

уровни IgG к SARS-CoV-2 в группе COVID-19/PX составили 17 ± 26 против 144 ± 177 в группе COVID-19 ($p < 0,001$). Средние уровни IgM к SARS-CoV-2 для групп COVID-19/PX и COVID-19 составили $1,3 \pm 1,6$ и $1,7 \pm 5,6$ соответственно ($p = 0,01$).

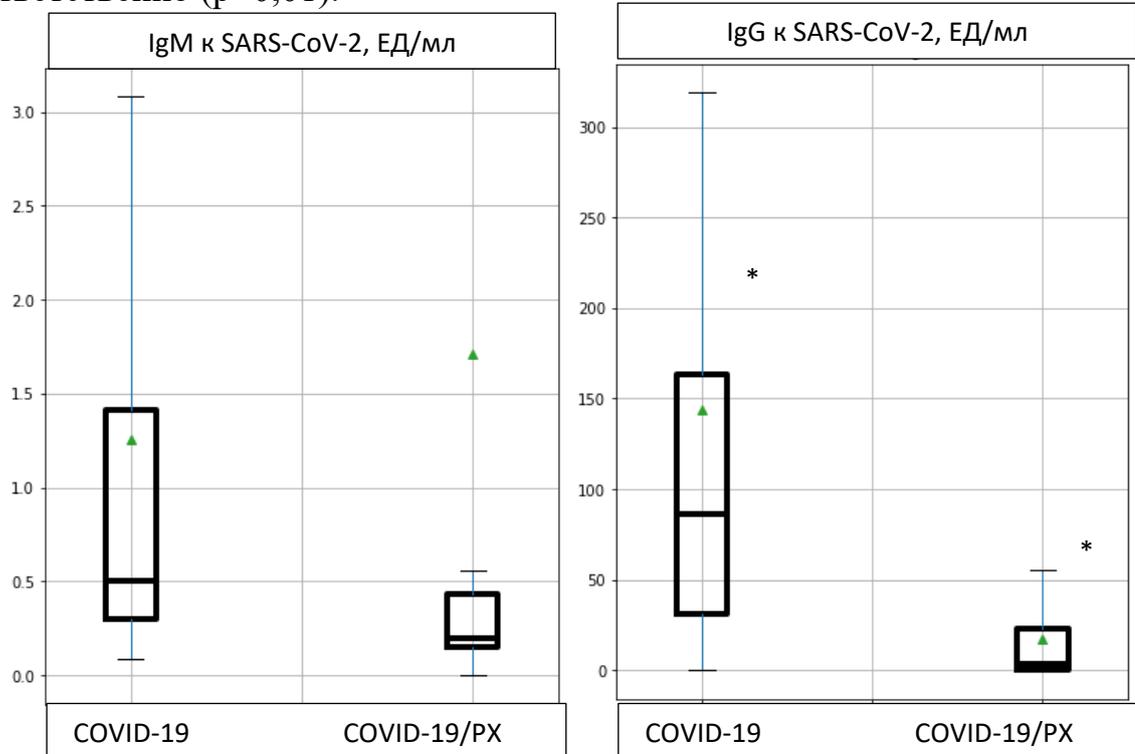


Рисунок 51 – Особенности иммунного ответа к SARS-CoV-2 в исследуемых группах

Все пациенты с COVID-19/PX получали терапию согласно действующим на период наблюдения временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» и «Клиническому протоколу лечения детей с новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» ДЗМ.

Отмечена одинаковая длительность вирусывыделения SARS-CoV-2, которая составила для группы сочетанных инфекций $9,3 \pm 2,7$ дня, для группы COVID-19 – $10,4 \pm 4,9$ дня ($p = 0,65$).

На амбулаторное долечивание были выписаны 80,2% детей из группы COVID-19/PX, 66,7% пациентов из группы COVID-19 и 91% больных из группы PX. С выздоровлением были выписаны 33,3% пациентов из группы

COVID-19, 19,8% детей из группы COVID-19/PX и 9% пациентов из группы PX. Среди остаточных явлений у большинства больных каждой группы к моменту выписки (10–11 день болезни) при отрицательном результате анализа назофарингеального мазка на SARS-CoV-2 методом ПЦР сохранялись умеренные катаральные проявления в ротоглотке, сухой или малопродуктивный кашель, астенический синдром, преимущественно у детей из группы PX.

Большая длительность заболевания и госпитализации отмечена для группы COVID-19/PX и составила в среднем 15,5 и 9,0 дней соответственно, тогда как для группы COVID-19 эти показатели составили 12,5 и 6,5 дня, а для группы PX – 11,4 и 6,5 дней соответственно ($p > 0,05$).

Критерии дифференциальной диагностики сочетанной инфекции COVID-19/PX по характеру и длительности течения представлены в Таблице 31 и Таблице 32.

Таблица 31 – Дифференциальная диагностика сочетанной инфекции COVID-19/PX

Признак	COVID-19/PX	COVID-19	PX
Инкубационный период	4–5 дней (Me 6,1)	2–14 дней, чаще 5–7 дней	5–13 дней
Возраст	Дети старшего возраста и подростки	Все возрастные группы	Дети дошкольного и школьного возраста
Топика поражения респираторного тракта:			
Ринит	82% умеренный	53,4% умеренный	60,2% умеренный
Фарингит	3% редко	6,7% умеренный	6,6% редко
Ларингит	отсутствует	6,6% возможен СГ 0-1	3,3% редко
Трахеит	отсутствует	3,3% редко	отсутствует
Бронхит	15% реже	отсутствует	20% преимущественно у дошкольников
Обструктивный бронхит	отсутствует	отсутствует	9,9% часто у детей дошкольного возраста
Пневмония	78,1% часто	33,3% часто	53,3%

Продолжение Таблицы 31

Признак	COVID-19/PX	COVID-19	PX
Клинические симптомы инфекции			
Лихорадка	45,5% фебрильная, 33,3% субфебрильная	33,3% фебрильная, 33,3% субфебрильная	36,7% фебрильная, 26,7% субфебрильная
Вялость, слабость, снижение аппетита, головная боль	84,8% преимущественно за счет лихорадки и ДН	76,7% преимущественно за счет лихорадки	86,7% преимущественно за счет ДН
Изменения кожи и слизистых	отсутствует	отсутствует	отсутствует
Миалгии и/или артралгии	отсутствует	отсутствует	отсутствует
Боль в горле	отсутствует	23,3% редко	6,7% очень редко
Гиперемия зева	42,4% разлитая, по 30,3% задняя стенка глотки, умеренная	33,3% разлитая, 40% задняя стенка глотки, умеренная	30,3% разлитая, по 40% задняя стенка глотки, умеренная
Кашель	63,6% малопродуктивный, 27,3% - сухой	46,7% отсутствует/ першение в ротоглотке, 27% сухой	60% малопродуктивный, 26,7% сухой
SpO ₂	Норма	Норма	Норма/ снижение
Увеличение лимфоузлов	отсутствует	Редко подчелюстные	Редко шейные
Симптомы поражения ЦНС	отсутствуют	6,6% редко в виде цереброастении	отсутствуют
Симптомы поражения ЖКТ	6,1% очень редко диарея	16,7% редко диарея	отсутствует
Бессимптомное течение	Не установлено	До 25%	часто
Аускультативные изменения в легких	69,7% жесткое дыхание, отсутствие хрипов у 63,6%	Отсутствуют до 90%	80% жесткое дыхание, 40% сухие и свистящие хрипы
Клинический анализ крови	Норма/лейкопения	Чаще лейкопения	Норма/лейкоцитоз
Изменения в легких по данным рентгенологичес- кого обследования	Усиление сосудистого рисунка и наличие «матовых стекол», правостороннее или двустороннее поражение	Поражение в виде «матовых стекол» и консолидации, двустороннее поражение легких	Усиление сосудистого рисунка и инфильтративные изменения в легких, правосторонний характер
Длительность заболевания	15,5±2,0 P>0,05	12,5±4,5 P>0,05	11,4±1,5 P>0,05

Таблица 32 – Продолжительность основных симптомов болезни COVID-19/РХ, дни

Признак	COVID-19/ РХ (1)	COVID-19 (2)	РХ (3)	Р
Лихорадка	3,6±2	6,3±3,3	4,1±2,9	1 и 2=0,0015
Кашель	11,8±3,7	7,7±5,2	10,5±3,4	=0,006
Насморк	10,6±2,9	6,5±3,6	9,1±1,9	<0,001
Одышка	2,6±1,2	4,5±1,3	3,7±1,5	=0,09
снижение аппетита	5,9±2,2	5,6±3,1	4,5±2,2	1 и 2=0,031
Диарея	2±1,4	3,6±1,3	–	1 и 2=0,31
снижение активности	5,4±1,8	5,1±2,7	4,4±2,0	1 и 3=0,037
гиперемия зева	9,3±3,3	6,2±2,6	9,2±2,8	<0,001
Хрипы	7,5±3,5	5,7±1,5	6,1±1,3	=0,07
Длительность вирусывыделения SARS-CoV-2	9,3±2,7	10,4±4,9	–	=0,44

Клиническое наблюдение. Ребенок Г., 13 лет, поступил на 5 сутки заболевания с направляющим диагнозом «ОРВИ, острый трахеобронхит. Синусит» с жалобами на кашель, насморк, повышение температуры тела до 38,7°C, головную боль в лобной области.

Из анамнеза заболевания: со слов мамы болен с 18.10.21 с повышения температуры тела до 37,5–37,8°C (2 дня), появления болей в горле. Осмотрен педиатром, назначены мирамистин, капли в нос, гербион. 20.10.21 температура до 38,5°C, далее 37,1–37,2°C, насморк, кашель. 24.10.21 температура повышалась до 38,0°C, головная боль в лобной области. 25.10.21 повышение температуры до 38,7°C, насморк, кашель сухой. Родители вызвали БСМП, на догоспитальном этапе экспресс-тест на SARS-CoV-2 – положительно. Эпиданамнез: контактов с инфекционными больными не было.

Из анамнеза жизни: Раннее развитие по возрасту. Пищевая аллергия на молоко. Перенесенные травмы: перелом левого предплечья. Хронические заболевания: ожирение 1 степени. Перенесенные заболевания: ОРВИ, ветряная оспа.

При госпитализации рост 160 см, вес 83 кг, температура 37,3°C, ИМТ – 32,4 кг/кв.м.

Общее состояние при поступлении средней тяжести за счет синдрома интоксикации. Ребенок вялый. Аппетит снижен. Конституция гиперстеническая, повышенного питания. Кожные покровы обычной окраски, чистые от сыпи. Лимфоузлы мелкие шейные, безболезненные. Умеренная диффузная гиперемия ротоглотки. ЧДД 20 /мин. SPO₂ 97%, АД 110/75 мм рт.ст. Аускультативно в легких дыхание жесткое, рассеянные сухие хрипы с 2

сторон. Кашель частый, сухой. Носовое дыхание затруднено, отделяемое скудное. ЧСС 100 /мин. Тоны сердца звучные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Рвоты не было, стул оформленный, 1–2 раза в сутки. Мочеиспускание не нарушено. Симптом поколачивания отрицательный с двух сторон.

Учитывая данные жалоб (сухой кашель, насморк, головная боль в правой лобной области, фебрильная лихорадка), анамнеза заболевания (7 сутки заболевания), объективного осмотра (субфебрильная лихорадка, синдром интоксикации, аускультативно жесткое дыхание и сухие хрипы в легких с 2 сторон, сухой кашель, затруднение носового дыхания, диффузная гиперемия ротоглотки) у ребенка при поступлении установлен диагноз: U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, о. трахеобронхит. Ожирение 1 степени. Синусит?

В клиническом анализе крови от 25.10.2021: гемоглобин 116 г/л, эритроциты $5,04 \times 10^{12}$ /л, умеренный нейтрофильный лейкоцитоз $9,7 \times 10^9$ /л, тромбоциты 261×10^9 /л, лимфоциты 20,8%, моноциты 7,2%, нейтрофилы 72%, СОЭ 3 мм/ч.

В биохимическом анализе крови от 26.10.2021: общий белок 63,4 г/л, мочевины 2,2 ммоль/л, креатинин 43,5 мкмоль/л, АСТ 18,9 ЕД/л, АЛТ 16,8 ЕД/л, СРБ 41,41 мг/л, общий билирубин 9,9 мкмоль/л, КФК 40,9 ЕД/л, КФК-МВ 13,4 ЕД/л, ЛДГ 377,7 ЕД/л.

Общий анализ мочи без особенностей.

Исследование мазка из носо- и ротоглотки на SARS-CoV-2 методом ПЦР от 25.10.2021 – РНК SARS-CoV-2 обнаружено, в динамике от 03.11.2021 РНК SARS-CoV-2 не обнаружено. Исследование антител к *S. pneumoniae*: IgA – 0,97 МЕ/мл, IgM – 2,04 МЕ/мл, IgG – 0,7 МЕ/мл, что позволило верифицировать данный случай как пример сочетанной инфекции COVID-19 и РХ.

Коагулограмма от 26.10.2021 – показатели в пределах референсных значений, D-димер – 2395 нг/мл.

По данным рентгенологического обследования легких от 25.10.2021: Легочный рисунок усилен. КТ от 28.10.2021: Пневматизация легких диффузно снижена. В левом легком в S10 субсегментарно, около S9 уплотнение легочной ткани по типу плотной, довольно однородной консолидации, при этом слабо прослеживается воздушность бронхов. По объему около 5%. В правом легком в заднем субплевральном отделе размытые очаги уплотнения по типу «матового стекла», небольших размеров. Значительно усилен сосудистый рисунок в нижних отделах. КТ-картина правостороннего сегментарного интерстициального поражения легких, левосторонней сегментарной пневмонии КТ-1.

ЭКГ от 26.10.2021: в пределах возрастной нормы.

На основании вышеизложенных данных у ребенка выставлен заключительный клинический диагноз сочетанной инфекции: U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, двусторонняя пневмония, КТ-1, ДН 0 ст., средней тяжести. A74.8 Респираторный хламидиоз. Ожирение 1 степени (ИМТ 32,4 кг/кв.м.).

Ребенок получал противовирусную терапию (умифеновир) 200 мг 4 р/день внутрь 5 дней, антибактериальную терапию (изначально эмпирически цефтриаксон 1 г 2 р/день в/в), затем после подтверждения РХ с учетом чувствительности *S. pneumoniae* к макролидам (кларитромицин) по 250 мг 2 р/день внутрь 10 дней, антиагрегантную терапию (гепарин) и противовоспалительную терапию системными глюкокортикостероидами (дексаметазон) с постепенной отменой (5 дней), инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами с целью дезинтоксикации (7 дней), муколитики, симптоматическое лечение (деконгестанты, местные антисептики).

На фоне проводимой терапии состояние ребенка с положительной динамикой. Катаральные симптомы и лихорадка купированы на 15 день заболевания. Лабораторные показатели нормализовались. По данным контрольной КТ легких 02.11.2021: КТ картина двусторонней пневмонии, с положительной динамикой (объем поражения по типу «матового стекла» и консолидации менее 5%, усиление легочного рисунка за счет интерстициального компонента). Ребенок выписан на амбулаторное долечивание на 10 сутки госпитализации с улучшением.

Цель демонстрации: показать особенности течения и диагностики сочетанной инфекции COVID-19/РХ средней степени тяжести у ребенка 15 лет с коморбидной патологией (группа риска развития тяжелого течения), осложненной пневмонией, выявленной на КТ при отсутствии дыхательной недостаточности, и незначительно выраженных аускультативных изменениях в легких на фоне высокой лихорадки.

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

Актуальность определения наличия сочетанной инфекции COVID-19 с РМ и/или РХ на догоспитальном этапе обусловлена необходимостью ранней диагностики заболевания при подозрении на сочетанную инфекцию по данным комплексного обследования до получения лабораторных результатов исследования на атипичные возбудители с целью своевременного назначения

этиотропной терапии. Исследование основывалось на ранее запатентованном изобретении д.м.н., профессора, ведущего научного сотрудника, руководителя отдела респираторных инфекций ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, профессора кафедры инфекционных заболеваний у детей Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Бабаченко И.В. «Способ диагностики активности сочетанной инфекции у детей с острыми респираторными инфекциями».

Разработку математико-статистической модели прогноза вариантов течения заболевания осуществляли с использованием пакета прикладных программ Statistica 12,0 путем выявления взаимосвязанных признаков (предикторов), значимо влияющих на отнесение конкретного больного к одной из двух групп, и вычисления коэффициентов для этих признаков. Решающие правила построения прогноза выражали в виде линейных дискриминантных (классификационных) функций (ЛДФ): ЛДФ₁ (отсутствие сочетаний) и ЛДФ₂ (наличие сочетаний).

Для создания индивидуального прогноза вариантов течения коронавирусной инфекции COVID-19 в сочетании с респираторным микоплазмозом и/или хламидиозом у детей использован метод дискриминантного анализа данных наблюдения, обследования и лечения 78 пациентов в возрасте от 1 месяца до 17 лет, госпитализированных в стационар. 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 респираторным микоплазмозом или респираторным хламидиозом (n=46; 59%).

Дети с моно- и сочетанной коронавирусной инфекцией COVID-19 на момент поступления в стационар продемонстрировали однородность по большинству изучаемых показателей, что затрудняло разделение пациентов на группы. С учетом закономерностей, установленных на предыдущих этапах исследования, проведено пошаговое выделение наиболее информативных анамнестических, эпидемиологических и клинико-лабораторных признаков

различных вариантов течения коронавирусной инфекции COVID-19, в результате которого была создана информативная дискриминантная модель прогноза ($p < 0,0001$).

Для модели были выбраны 12 признаков, характеризующих неблагоприятные факторы анамнеза болезни, эпидемиологического анамнеза, анамнеза жизни, особенности гемограммы на момент поступления больных в стационар. Каждый отдельный признак не имеет достаточной чувствительности для прогнозирования наличия коинфекции COVID-19 с РМ или с РХ, однако комплекс этих признаков, пошагово отобранных методом дискриминантного анализа, позволяет создать модель, имеющую высокие показатели чувствительности (91,7%), специфичности (93,3%). Классификационная способность модели составила 93,5%.

Признаки, вошедшие в модель прогноза развития сочетанных форм COVID-19 с РМ или РХ и оценка их информативности, представлены в Таблице 33.

Таблица 33 – Признаки, вошедшие в модель прогноза развития сочетанных форм COVID-19 с РМ или РХ у детей, их коэффициенты и уровни значимости

Наименование признаков и степень их выраженности	Коды признаков	Коэффициенты модели		Уровень значимости, р
		ЛДФ ₁	ЛДФ ₂	
Возрастная группа (До 1 года; 1–3 года; 3–7 лет; 7–14 лет; 14–17 лет)	X ₁	3,86	3,36	0,28
Наличие одышки при поступлении (0 = нет; 1 = да)	X ₂	-0,16	-2,2	0,16
Уровень IgG к SARS-CoV-2 (количественный показатель)	X ₃	0,01	-0,004	0,0005

Продолжение Таблицы 33

Наименование признаков и степень их выраженности	Коды признаков	Коэффициенты модели		Уровень значимости, р
		ЛДФ ₁	ЛДФ ₂	
Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (количественный показатель)	X ₄	0,79	0,96	0,4
Частота кашля (0 = редкий; 1 = частый; 2 = навязчивый)	X ₅	2,14	3,02	0,31
Лихорадка (0 = нет; 1 = 37,1–37,5°C; 2 = 37,6–38,5°C; 3 = 38,6–39,5°C; 4 = выше 39,5°C)	X ₆	3,88	5,88	0,005
Контакт с COVID-19 (0 = нет; 1 = в семье; 2 = в учебном заведении)	X ₇	0,15	2,21	0,004
Индекс массы тела (1 = ИМТ < 18,5; 2 = ИМТ 18,5–25,0; 3 = ИМТ 25–30; 4 = ИМТ 30–35; 5 = ИМТ 35–40; 6 = ИМТ > 40)	X ₈	1,96	0,45	0,019
Оценка количества лейкоцитов в гемограмме: 0 = нормальное; 1 = лейкопения; 2 = лейкоцитоз	X ₉	-0,19	0,55	0,028
Хрипы (0 = нет; 1 = сухие; 2 = проводные; 3 = влажные; 4 = крепитация; 5 = мелкопузырчатые; 6 = свистящие)	X ₁₀	-0,8	-0,81	0,97
Ринофарингит (0 = нет; 1 = да)	X ₁₁	-1,56	-5,37	0,017
Пол ребенка (0 = девочка; 1 = мальчик)	X ₁₂	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 (Таблица 32).

По результатам расчета ЛДФ определяют более вероятный прогноз течения COVID-19: при $\text{ЛДФ}_1 > \text{ЛДФ}_2$ более вероятным считают отсутствие риска сочетанной инфекции; в случае $\text{ЛДФ}_1 < \text{ЛДФ}_2$ делается противоположный вывод.

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.

Приводим конкретные клинические примеры:

Пример 1.

Ребенок Д., 15 лет, поступил в стационар на 3 сутки болезни с жалобами на лихорадку, кашель. Из анамнеза известно, что в школе был контакт с больным коронавирусной инфекцией COVID-19. ПЦР тест на SARS-CoV-2 при поступлении положительный. При расчете по предложенной модели получили следующие значения:

$$\text{ЛДФ}_1 = -20,53 + 3,86 \times 4 - 0,16 \times 0 + 0,01 \times 0,16 + 2 \times 0,79 + 2,14 \times 0 + 3,38 \times 3 + 0,15 \times 2 + 1,96 \times 2 - 0,19 \times 0,37 - 0,8 \times 0 - 1,56 \times 0 + 2,5 \times 1 = 13,28;$$

$$\text{ЛДФ}_2 = -21,37 + 3,36 \times 4 - 2,2 \times 0 - 0,004 \times 0,16 + 0,96 \times 2 + 3,02 \times 0 + 5,88 \times 3 + 2,21 \times 2 + 0,45 \times 2 + 0,55 \times 0,37 - 0,81 \times 0 - 5,37 \times 0 + 4,67 \times 1 = 21,8.$$

Таким образом, у данного пациента $\text{ЛДФ}_1 < \text{ЛДФ}_2$, что свидетельствует о риске инфицированности микоплазменной и /или хламидийной инфекцией.

Действительно, при обследовании у мальчика были выявлены антитела классов IgA и IgM к *M. pneumoniae*.

Пример 2.

Девочка В., 13 лет, поступила в стационар на 3 сутки болезни с жалобами на лихорадку, боли в горле. ПЦР тест на SARS-CoV-2 при поступлении положительный. При использовании модели прогнозирования выявили следующие результаты:

$$\text{ЛДФ}_1 = -20,53 + 3,86 \times 5 - 0,16 \times 0 + 0,01 \times 3,65 + 0,79 \times 1 + 2,14 \times 0 + 3,88 \times 4 + 0,15 \times 0 + 1,96 \times 3 - 0,19 \times 1,73 - 0,8 \times 1 - 1,56 \times 1 + 2,5 \times 0 = 18,3;$$

$$\text{ЛДФ}_2 = -21,37 + 3,36 \times 5 - 2,2 \times 0 - 0,004 \times 3,65 + 0,96 \times 1 + 3,02 \times 0 + 5,88 \times 4 + 2,21 \times 0 + 0,45 \times 3 + 0,55 \times 1,73 - 0,81 \times 1 - 5,37 \times 1 + 4,67 \times 0 = 16,02.$$

Таким образом, учитывая данные модели $\text{ЛДФ}_1 > \text{ЛДФ}_2$, у ребенка не получено данных о риске инфицированности РМ или РХ, что было подтверждено специфическими лабораторными тестами (отрицательные анализы крови на IgA, IgM, IgG к возбудителям данных инфекций).

Представленная модель прогнозирования риска коинфицированности пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 РМ или РХ позволяет своевременно и рационально назначать антибактериальную терапию, что в свою очередь сокращает сроки пребывания пациентов в стационаре, снижает риски генерализации бактериальной инфекции и хронизации.

Основная сложность прогнозирования состоит в том, что по большинству признаков исследуемые группы были сопоставимы. Для этого была разработана математическая модель, в которой учитывается множество признаков, и именно совокупность данных параметров позволяет предсказать риск инфицированности РМ или РХ.

Таким образом, данная модель разработана для оптимизации терапии инфекций, вызываемых атипичными возбудителями, на догоспитальном этапе до получения результатов лабораторного подтверждения РМ и РХ.

На основании результатов исследования разработан алгоритм ранней дифференциальной диагностики сочетанных с COVID-19 острых респираторных инфекций различной этиологии (Рисунок 52).

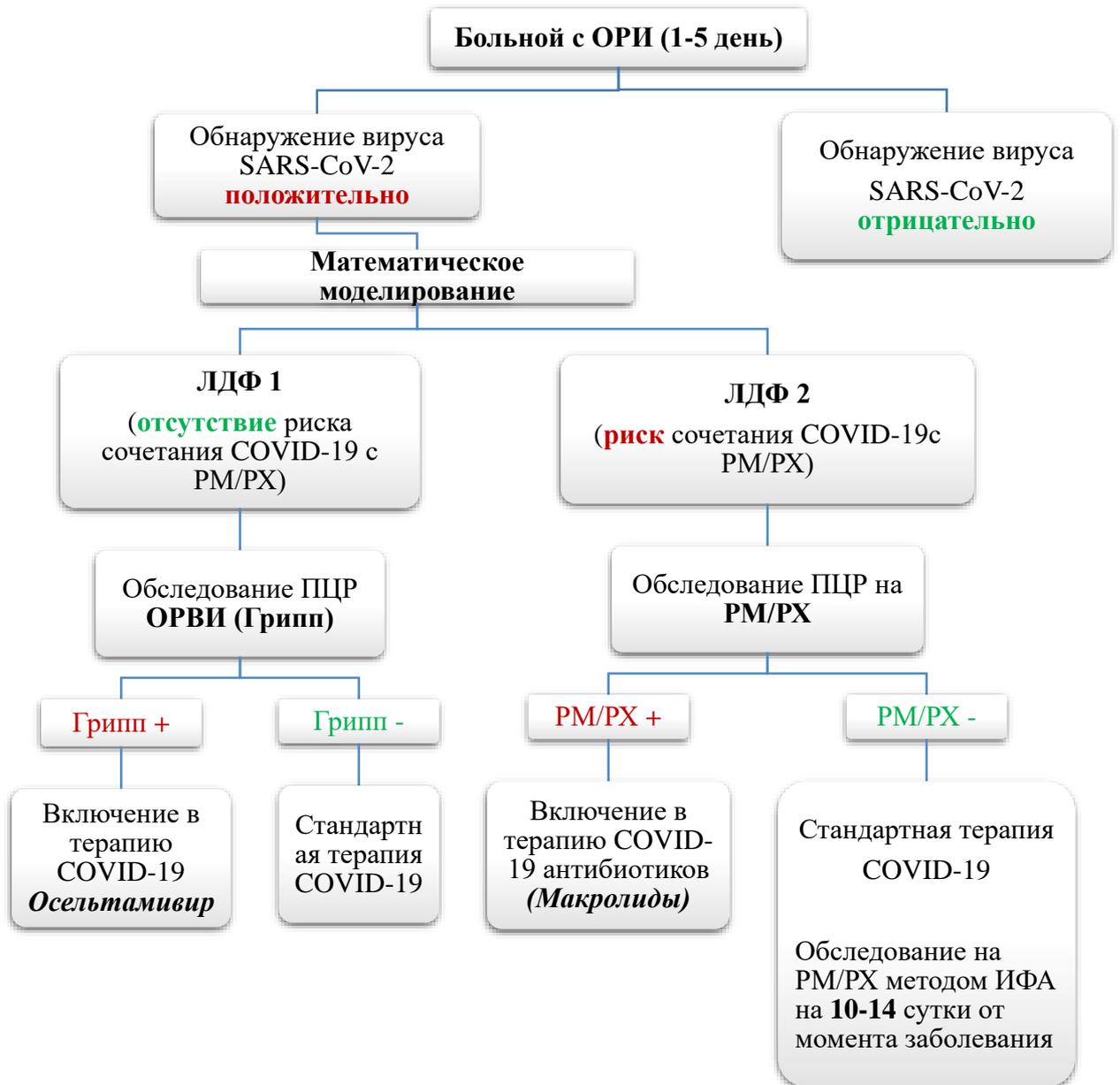


Рисунок 52 – Алгоритм ранней дифференциальной диагностики сочетанных с COVID-19 ОРИ различной этиологии

ГЛАВА 6. КАТАМНЕСТИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Проводилось катамнестическое наблюдение 162 детей, которые переносили сочетанную инфекцию COVID-19 с ОРИ различной этиологии, и 180 пациентов с перенесенной моноинфекцией (COVID-19, РИ, гриппом, РСВИ, РМ и РХ) средней степени тяжести в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев 29 дней. Проводился анализ медицинской документации с использованием ЕМИАС «Поликлиника» и телефонное анкетирование родителей пациентов по утвержденной анкете (Таблица 34). Состояние здоровья детей оценивалось на 14–16 дни после выписки и в течение 6 мес. после перенесенного заболевания.

Таблица 34 – Анкета для родителей детей, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ»

Задаваемые вопросы	Ответ
1. Имеются ли у Вашего ребенка жалобы на кашель, насморк, боль в горле?	Да/Нет
2. Имеются ли у Вашего ребенка жалобы на усталость, слабость, снижение памяти, внимания, концентрации, головную боль?	Да/Нет
3. Имеются ли у Вашего ребенка жалобы на боль в мышцах и суставах?	Да/Нет
4. Имеются ли у Вашего ребенка жалобы на тревогу или снижение настроения?	Да/Нет
5. После перенесенного COVID-19 отмечалось ли появление новых заболеваний и/или обострение сопутствующей патологии?	Да/Нет
6. Отмечались ли у ребенка признаки аллергических заболеваний, поллиноз и/или другие симптомы? Какие?	Да/Нет
7. Принимал ли Ваш ребенок препараты после перенесенного COVID-19? Какие?	Да/Нет

При анализе постинфекционных проявлений оценивались следующие параметры: наличие симптомов усталости, повышенной утомляемости, головной боли, нарушение когнитивных функций и внимания, присутствие тревоги и/или снижение настроения, появление артралгии и/или миалгии, длительное сохранение

кашля. Один или несколько симптомов регистрировались в группе COVID-19 у 40,1% пациентов, в группе COVID-19/PM – у 57,1% детей ($p>0,05$), в группе COVID-19/PX – у 63,7% детей ($p<0,05$), в группе COVID-19/грипп – у 25,1% ($p<0,05$) пациентов и в группе COVID-19/ПИ – у 36,4% детей ($p<0,05$). В группах PM, РСВИ и ПИ ни у одного ребенка не выявлено исследуемых симптомов, в группе PX отмечались психоневрологические жалобы у 14,3% детей, в группе гриппа – у 66,7% детей ($p<0,05$).

По результатам исследования (Рисунок 53) в группе COVID-19 симптом длительного кашля регистрировался у 20% больных, в единичных случаях регистрировались артралгии и миалгии (6,7%), неврологические проявления (цефалгии, повышенная утомляемость) (6,7%) и нарушение когнитивных функций (6,7%).

В группе COVID-19/PM длительный кашель и неврологические проявления зафиксированы у 14,3% больных. Реже встречались миалгический и артралгический симптомы (7,1%), нарушение концентрации внимания и памяти (6,7%), и тревожно-депрессивные реакции (7,1%).

В группе COVID-19/PX длительный кашель наблюдался у 27,3% детей в периоде реконвалесценции. Неврологические жалобы на усталость, повышенную утомляемость и цефалгии встречались в постинфекционном периоде в 18,2% случаев, а когнитивные нарушения – у 14,3% детей. В единичных случаях у 9,1% больных отмечалось развитие тревожно-депрессивных реакций в периоде реконвалесценции.

В группе COVID-19/РСВИ длительный кашель регистрировался у 16,7% детей. Другие исследуемые симптомы в данной когорте выявлены не были.

Длительный кашель после перенесенной сочетанной инфекции COVID-19/грипп встречался в 12,5% случаев. Реже отмечены снижение концентрации внимания и памяти и повышенная утомляемость (по 6,3%).

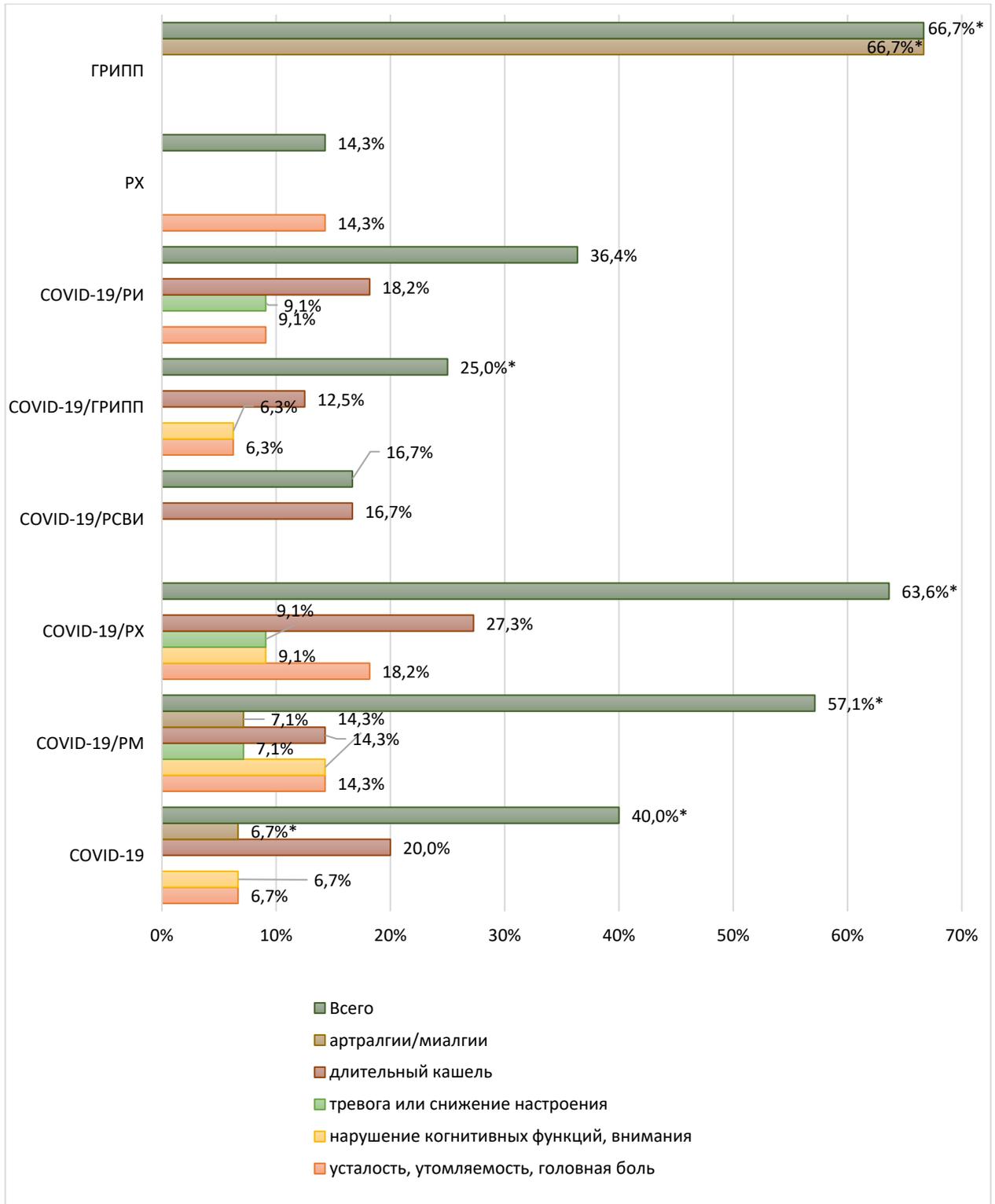


Рисунок 53 – Постковидные симптомы в исследуемых группах, % ($p < 0,05$)

При COVID-19/РИ длительный кашель отмечался у 18,2% детей. Редко отмечены нарушение высшей нервной деятельности в виде снижения концентрации внимания и памяти и тревожно-депрессивные проявления – по 6,7% детей соответственно.

Обращает на себя внимание длительное сохранение артралгического и миалгического синдромов у 66,7% детей, перенесших грипп. В группе РХ у 14,3% детей отмечалось длительное сохранение симптомов усталости, вялости, снижения двигательной активности.

У детей в течение 6 месяцев после перенесенной инфекции отмечался дебют заболевания или обострение хронической патологии в следующей последовательности: у более 50% детей в группах РСВИ (53,3%), РМ (56,7%), COVID-19/грипп (53,3%), COVID-19 (50%) (Рисунок 54). В остальных группах обострение/дебют коморбидной патологии отмечены в 23,3–37,8% случаев: в группе COVID-19/РМ – 37,8%, COVID-19/РХ – 34,4%, COVID-19/РСВИ – 36,4%, COVID-19/РИ – 36,7%, РХ – 23,3%, РИ – 23,3%. В структуре коморбидной патологии более 50% случаев преобладали аллергические заболевания (БА, поллиноз, пищевая аллергия и др.) и ЛОР-патология (отиты, синуситы и др.).

В группе COVID-19 аллергические заболевания регистрировались наиболее часто (20%). В группах COVID-19/РМ и COVID-19/РХ аллергические заболевания встречались по 27,3% соответственно. Реже отмечено появление ЛОР-патологии, функциональные нарушения ЖКТ и др.

Наиболее часто аллергические заболевания встречались в группах детей с сочетанием COVID-19/грипп (43,8%), COVID-19/РСВИ (25%), а также в группах моноинфекций РИ (28,6%), РСВИ (56,3%), РХ (28,6%). ЛОР-патология регистрировалась во всех исследуемых группах, составляя от 14,3 до 58,8%.

Преобладание функциональных нарушений ЖКТ отмечено в группе моноинфекции гриппа в 55,6% случаев, что несколько выше, чем в группе COVID-19/грипп (6,3% детей).

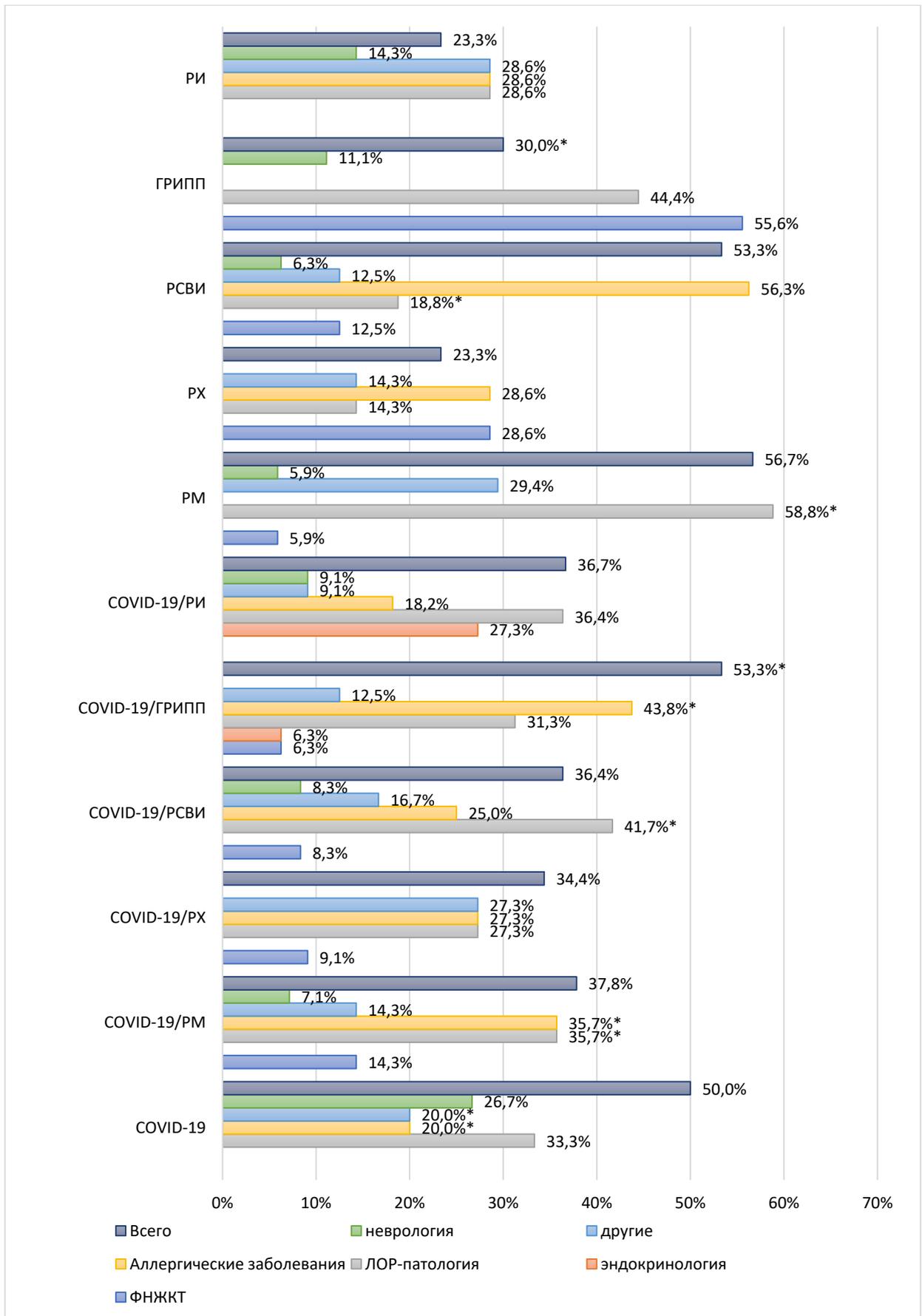


Рисунок 54 – Обострения и дебют коморбидной патологии в исследуемых группах (p<0,05)

Наиболее часто почти у 1/3 детей декомпенсация эндокринной патологии (СД 1 и 2 типов, гипергликемия и др.) наблюдалась после перенесенного COVID-19/РИ (27,3%). В единичных случаях встречались неврологические заболевания (эпилепсия, фебрильные судороги и др.).

Преобладание церебро-астенического синдрома в катamnестическом наблюдении прослеживалось наиболее часто после COVID-19/грипп, а также в группах COVID-19/PM и COVID-19/PX. Наиболее частыми симптомами в этих группах были усталость, повышенная утомляемость и головная боль. Сохраняющийся длительный кашель отмечен во всех группах COVID-19/ОРИ и в моногруппе COVID-19, тогда как не совсем встречался в группах монореспираторных инфекций. Дебют или обострение хронической патологии регистрировались примерно с одинаковой частотой во всех исследуемых группах, что косвенно свидетельствует о триггерном влиянии респираторных патогенов, в том числе SARS-CoV-2, на обострение коморбидной патологии у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с высокой распространенностью респираторных инфекций в период эпидемии коронавирусной инфекции приобретает актуальность проблема сочетанной инфекции COVID-19 с ОРИ различной этиологии.

Распространенность сочетанных инфекций COVID-19 с ОРИ по данным литературы варьирует от 0,6 до 45%. В отечественной литературе ограничена информация по частоте встречаемости сочетанных инфекций у детей, что не позволяет сделать вывод об их распространенности. В реализации сочетанной инфекции COVID-19 в настоящее время преобладают вирусы гриппа, РСВ и риновирус, а также атипичные респираторные патогены, особенно в период смены геновариантов вируса SARS-CoV-2 с волнообразным подъемом заболеваемости коронавирусной инфекцией.

Клинические особенности сочетанной инфекции у детей представлены единичными наблюдениями, большинство из которых не включает

подробного описания и выявления опорных клинических симптомов заболевания.

Диссертационная работа проведена на базе многопрофильного стационара ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ», который во время пандемии COVID-19 работал как специализированный детский госпиталь для пациентов с COVID-19, и представляла наблюдательное одноцентровое ретроспективно-проспективное научное исследование, выполненное в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации.

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 исследования и математической модели прогноза.

В период с октября 2021 г. по май 2022 г. в стационар было госпитализировано 3983 пациента с подтвержденным диагнозом COVID-19 среднетяжелого течения. У всех пациентов анализировались данные эпиданамнеза, анамнеза заболевания, клинико-лабораторные и инструментальные результаты обследования детей, наблюдения в динамике и ведение пациентов в период стационарного лечения. Проведен анализ этиологической структуры сочетанных респираторных инфекций. Вирусологическая верификация возбудителя включала в себя обнаружение РНК SARS-CoV-2 в мазках из рото- и носоглотки методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ОТ-ПЦР) и выявление антигенов SARS-CoV-2 иммунохроматографическим методом.

У всех пациентов проводилась диагностика 13 распространенных сезонных респираторных вирусов в назофарингеальном мазке с помощью ОТ-ПЦР: 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-NKU-1) с использованием набора реагентов АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL. Вирусная ДНК/РНК была экстрагирована из 100 мкл образца, с применением комплекта реагентов «РИБО-преп» (АмплиСенс, Россия).

Серологические исследования для определения уровней иммуноглобулинов классов IgM (отрицательно <2 ВАУ/мл) и IgG (отрицательно <10 ВАУ/мл) к SARS-CoV-2 проводились с использованием наборов реагентов для количественного определения антител методом ИФА. Для выявления *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* определяли уровни иммуноглобулинов классов IgA, IgM, IgG в сыворотке крови методом ИФА на 7–10 день от начала заболевания.

Статистическую обработку проводили 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 r -критерий Пирсона. При создании математической модели использовали дискриминантный анализ. Достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

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/ОРВИ была выявлена у 269 детей, что составило 6,8%. На атипичные

возбудители обследован 391 ребенок. Разделение на группы проводилось на основании этиологии и тяжести течения сочетанной инфекции. 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) и моноинфекция ОРИ (150 пациентов). Проводилось катамнестическое наблюдение 162 детей, которые перенесли сочетанную инфекцию COVID-19 с ОРИ различной этиологии, и 180 пациентов с перенесенной моноинфекцией (COVID-19, РИ, грипп, РСВИ, РМ и РХ), 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.

По результатам обследования установлено, что наиболее часто встречаются сочетания COVID-19/грипп в 20,8–45,5% случаев, COVID-19/РСВИ – до 31% случаев, COVID-19/РИ – до 31,8% случаев, а также COVID-19/АИ – до 33,3% случаев, распространенность которых повторяет уровень заболеваемости респираторными вирусами в моноварианте и их сезонность вне зависимости от доминирующего геноварианта SARS-CoV-2 и подъема заболеваемости COVID-19. Сочетание COVID-19 с *M. pneumoniae* (COVID-19/РМ) или *S. pneumoniae* (COVID-19/РХ) установлено у 132 детей (33,8%), среди которых преобладала коинфекция COVID-19/РМ (56,8%), реже встречалось сочетание COVID-19/РХ (у 35,6%).

Для сочетанных форм COVID-19/грипп характерно вовлечение в эпидемический процесс детей раннего и дошкольного возраста с различными уровнями поражения респираторного тракта, тогда как COVID-19 встречается достоверно чаще у подростков. При анализе поражения респираторного тракта явления бронхита в группе COVID-19/грипп были установлены в 26,7% случаев, что не отличается от моноинфекции гриппа (23,3%), тогда как при COVID-19 явлений бронхита не наблюдалось. Отмечена меньшая частота

развития пневмоний в группе COVID-19/грипп (до 20%) по сравнению с COVID-19 (33,3%), с преимущественным поражением ВДП и бронхов. Имеется корреляция с выраженностью и продолжительностью синдрома интоксикации. Длительность лихорадки при сочетании COVID-19/грипп достоверно меньше в сравнении с моноинфекцией COVID-19 и несколько превышает данный показатель группы гриппа. При оценке катаральных проявлений и выраженности основных респираторных симптомов, данных объективного осмотра достоверно значимых различий в группе сочетанных инфекций относительно групп сравнения не зарегистрировано. Однако отмечена большая длительность основных респираторных симптомов в группе COVID-19/грипп в сравнении с группами моноинфекций COVID-19 и гриппа. При исследовании клинического анализа крови отмечен более выраженный характер изменений в лейкоцитарной формуле вирусного генеза в виде относительной нейтропении и лимфоцитоза в группе COVID-19/грипп по сравнению с гриппом. При анализе иммунного ответа при COVID-19/грипп достоверно зарегистрированы низкие показатели IgM, IgG к SARS-CoV-2 по сравнению с коронавирусной моноинфекцией, что, вероятно, может быть связано с процессами конкуренции респираторных вирусов при инфицировании эпителия бронхолегочной системы и требует дальнейшего изучения. При анализе рентгенологических изменений в легких в группе сочетанных инфекций отмечалось усиление легочного рисунка за счет сосудистого и интерстициального компонентов при бронхите, что не встречалось при моноинфекции COVID-19 и демонстрирует ведущую роль вируса гриппа в развитии заболевания. Для групп COVID-19/грипп и COVID-19 наиболее часто встречалось поражение легких по данным компьютерной томографии КТ-1.

Сочетание COVID-19/РСВИ наиболее часто встречается у детей раннего возраста, в отличие от группы COVID-19, где преобладают дети подросткового возраста. Сочетанные формы COVID-19/РСВИ по основным клинико-лабораторным и параклиническим симптомам, в т.ч. КТ легких,

отличаются от COVID-19. К отличительным признакам сочетанной инфекции можно отнести меньшую длительность лихорадки, более частое развитие синдрома бронхиальной обструкции и симптомов ДН по смешанному типу, более продолжительный период сохранения респираторных симптомов, а также наличие аускультативных изменений в легких в виде сухих и свистящих хрипов, обусловленных более частым развитием обструктивного бронхита и реже пневмонии в сопоставление группам сравнения. При исследовании лабораторных показателей ОАК достоверно чаще отмечены нормальные значения лейкоцитов в группе COVID-19/РСВИ в сравнении с COVID-19. По результатам иммунологического обследования в обеих группах сравнения наблюдалось повышение титра антител класса IgG к вирусу SARS-CoV-2 выше референсных значений, однако в группе детей с сочетанной инфекцией показатели уровня антител класса IgG к SARS-CoV-2 были в 2,5 раза меньше, чем у детей с COVID-19. При анализе рентгенологических изменений в легких в группе сочетанных инфекций наблюдалось усиление сосудистого рисунка за счет интерстициального компонента у всех детей с выраженными явлениями бронхообструкции. По результатам КТ для групп сочетанных инфекций и COVID-19 достоверных различий не отмечено.

Частота встречаемости сочетанных инфекций COVID-19/РИ преобладала среди детей раннего и грудного возраста. Зарегистрировано более частое развитие ринофарингита в группе COVID-19/РИ (53,3%) и меньший процент пневмоний (23,3%), преимущественно без признаков ДН. Выявлена меньшая длительность основных симптомов таких, как лихорадка, синдром интоксикации, продолжительность аускультативных изменений в легких в группе сочетанных инфекций, отсутствие специфических изменений в клиническом анализе крови и при исследовании маркеров воспаления. Более низкие титры IgG к вирусу SARS-CoV-2 в группе сочетанных инфекций могут свидетельствовать о меньшем влиянии SARS-CoV-2 на развитие заболевания. Данные рентгенологического обследования указывают на более частое обнаружение усиления сосудистого рисунка и правосторонний характер

поражения при пневмонии, что аналогично данным при риновирусной инфекции.

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

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 группах моноинфекций COVID-19 (23,3%) и PM (6,7%). ИМТ в пределах нормальных значений зарегистрирован в 50% случаев, что достоверно реже, чем в группах PM (93,3%) и COVID-19 (60%).

Для сочетанных форм COVID-19/PM и COVID-19/PX характерны различные уровни поражения респираторного тракта у детей и преобладание удельного веса пневмоний с двусторонней локализацией и изменениями на КТ до 25%. Поражение верхних дыхательных путей в виде ринофарингита при сочетанной инфекции встречается в 5 раз реже (10,8% случаев), чем при COVID-19 (53,3%), что связано с влиянием *M. pneumoniae* на течение COVID-19. Подобная тенденция прослеживалась и для пневмонии при COVID-19/PM: у детей с сочетанной инфекцией преобладала (67,6%) пневмония без признаков ДН, тогда как у детей с моноинфекциями COVID-19 и PM данный показатель составил 30,1% и 36,7% соответственно ($p < 0,05$). Также отмечено сходство клинической симптоматики поражения ВДП по основным симптомам при сочетанных формах COVID-19/PM с ОРВИ, что затрудняет проведение дифференциальной диагностики без целенаправленной лабораторной верификации с применением ИФА и ПЦР методов. По данным ОАК в группе сочетанных инфекций достоверно чаще отмечалась лейкопения в сравнении с моноинфекциями. При проведении рентгенологического исследования легких у половины детей с сочетанной инфекцией наблюдались изменения в виде «матового стекла» с явлениями консолидации при отсутствии физикальных изменений. Выявлены низкие показатели IgG к SARS-CoV-2 на 2-й неделе болезни при COVID-19/PM и COVID-19/PX по сравнению с группой моноинфекции COVID-19. Учитывая отсутствие ярких

отличительных симптомов в клинической картине сочетанных инфекций в сравнении с COVID-19, была разработана модель прогноза вариантов течения инфекции (моноинфекция COVID-19 или COVID-19/PM и/или COVID-19/PX) с использованием метода дискриминантного анализа данных 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 PM или PX (n=46; 59%). Решающие правила построения прогноза выражали в виде линейных дискриминантных (классификационных) функций (ЛДФ): ЛДФ₁ (отсутствие сочетанной инфекции) и ЛДФ₂ (наличие сочетанной инфекции). 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 PM или PX, 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.

При катамнестическом наблюдении сочетания COVID-19 с ОРВИ характеризуются высокой частотой развития постковидного синдрома от 57,1% при COVID-19/PM до 63,7% при COVID-19/PX, реже при COVID-19/грипп – 25,1% в сравнении с COVID-19 – 4%. Симптомы, ассоциированные с сочетанием COVID-19/PX и COVID-19/PM в виде длительного кашля, регистрировались в 14,3% и 27,3% случаев соответственно, что значительно превышает данный показатель в других группах. Церебро-астенический синдром и тревожно-депрессивные состояния в исходе сочетанных инфекций COVID-19/PM и COVID-19/PX регистрировались в 14,3% и 18,2% случаев соответственно, при COVID-19/грипп – в 6,3%.

На основании результатов исследования разработаны клинические дифференциально-диагностические критерии COVID-19 в сочетании с ОРВИ 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. В связи со схожестью клинической картины пневмонии при COVID-19 и сочетанных формах COVID-19/PM и COVID-19/PX рекомендовано включить в клинический протокол ИФА крови (определение IgA, IgM, IgG) и/или ПЦР назофарингеального мазка к *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* с применением всем детям с коронавирусной пневмонией для своевременного начала этиотропной терапии с применением макролидов.

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]. 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 и/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 и/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/РМ и COVID-19/РХ 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 и/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 ОРИ различной этиологии. Необходимо продолжить изучение иммунопатогенетических особенностей развития сочетанных COVID-19/ОРИ, 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/ОРИ с предложением основных направлений их реабилитации.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АИ – аденовирусная инфекция
- АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
- БИ – бокавирусная инфекция
- БОС – бронхообструктивный синдром
- ВДП – верхние дыхательные пути
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- ВП – внебольничная пневмония
- ДН – дыхательная недостаточность
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИМТ – индекс массы тела

ИФА – иммуноферментный анализ
КТ – компьютерная томография
ЛДФ – линейная дискриминантная функция
МИ – метапневмовирусная инфекция
НДП – нижние дыхательные пути
ОАК – общий анализ крови
ОГК – органы грудной клетки
ОРИ – острые респираторные инфекции
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ОТ-ПЦР – ПЦР с обратной транскрипцией
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РИ – риновирусная инфекция
РМ – респираторный микоплазмоз
РСВ – респираторно-синцитиальный вирус
РСВИ – респираторно-синцитиальная вирусная инфекция
РХ – респираторный хламидиоз
СД – сахарный диабет
СРБ – С-реактивный белок
ФНО – фактор некроза опухоли
ЭХО-КГ – эхокардиография
Ig – иммуноглобулин
sIgA – секреторный иммуноглобулин А

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева, Е. И. Порядок ведения детей с острыми респираторными инфекциями, в том числе COVID-19, находящихся на амбулаторном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы / Е. И. Алексеева, М. Б. Анциферов, Л. С. Аронов [и др.]; Под редакцией А. И. Хрипуна. – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2021. – 28 с.
2. Беляков, Н. А. Пандемия COVID-19 и ее влияние на течение других инфекций на Северо-Западе России / Н. А. Беляков, Е. В. Боева, О. Е. Симакина [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2022. – Т. 14, № 1. – С. 7–24. – DOI 10.22328/2077-9828-2022-14-1-7-24.
3. Боева, Е. В. Эпидемиология и течение инфекционных заболеваний на фоне пандемии COVID-19. Сообщение 2. Реализация интерференции между SARS-CoV-2 и возбудителями острых респираторных вирусных инфекций / Е. В. Боева, Н. А. Беляков, О. Е. Симакина [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2022. – Т. 12, № 6. – С. 1029–1039. – DOI 10.15789/2220-7619-EAC-1960.
4. Горелов, А. В. Эволюция клинико-патогенетических особенностей коронавирусной инфекции COVID-19 / А. В. Горелов, А. А. Плоскирева, А. Д. Музыка // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2022. – Т. 6, № 11. – С. 626–634. – DOI 10.32364/2587-6821-2022-6-11-626-634.
5. Зайцева, С. В. Микоплазменная инфекция у детей (обзор литературы) / С. В. Зайцева, А. К. Застрожина, О. А. Муртазаева // РМЖ. – 2017. – Т. 25, № 5. – С. 327–334.
6. Зверева, Н. Н. Случаи ко-инфекции COVID-19 и кори у детей / М. А. Сайфуллин, Э. Р. Самитова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 81–87. – DOI 10.31631/2073-3046-2021-20-6-81-87.
7. Информационная панель ВОЗ по COVID-19 [Электронный ресурс]. – URL: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases> (дата обращения: 29.01.2023).
8. Ирфан, О. Эпидемиология, характеристика и влияние COVID-19 на детей, подростков и беременных женщин / О. Ирфан, К. Танг, М. Арии, З. А. Бхутта

// Педиатрическая фармакология. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 352-359. – DOI 10.15690/pf.v17i4.2168.

9. Киселева, И. В. Особенности циркуляции респираторных вирусов в пред- и пандемические по гриппу и COVID-19 периоды / И. В. Киселева, Н. В. Ларионова, Е. П. Григорьева [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2021. – Т. 11, № 6. – С. 1009–1019. – DOI 10.15789/2220-7619-SFO-1662/

10. Ковтун, О. П. Иммунный ответ при новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей и взрослых / О. П. Ковтун, О. М. Оленькова, Я. Б. Бейкин // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 12–17. – DOI 10.52420/2071-5943-2021-20-4-12-17

11. Мазанкова, Л. Н. 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.

12. Мазанкова, Л. Н. 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.

13. Мартынова, Г. П. Влияние рекомбинантного интерферона α -2b на цитокинпродуцирующую активность клеток иммунной системы у детей с COVID-19 / Г. П. Мартынова, А. А. Савченко, М. А. Строганова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2022. – Т. 20, № 3. – С. 26–34. – DOI 10.20953/1729-9225-2022-3-26-34.

14. Мелехина, Е. В. Этиологические и клинико-лабораторные особенности течения респираторных инфекций у детей, госпитализированных в период пандемии COVID-19 / Е. В. Мелехина, А. Д. Музыка, С. В. Николаева [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т. 15, № 6(90). – С. 81–86.

15. Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021) (утв. Минздравом РФ) [Электронный ресурс]. – URL: <https://nasci.ru/?id=40123> (дата обращения: 10.06.2021).

16. Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021) (утв. Минздравом РФ) [Электронный ресурс]. – URL: <https://nasci.ru/?id=68813> (дата обращения: 20.08.2022).

17. Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.2022) (утв. Минздравом РФ) [Электронный ресурс]. – URL: <https://nasci.ru/?id=103858> (Дата обращения: 15.01.2023).

18. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. 256 с.

19. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. 340 с.

20. Савенкова, М. С. Респираторный микоплазмоз у детей / М. С. Савенкова, М. П. Савенков // Лечебное дело. – 2008. – № 1. – С. 9–14.

21. Самитова, Э. Р. Клинико-эпидемиологические особенности течения COVID-19 у детей в периоды подъема заболеваемости в Москве в 2020–2022 годы / Э. Р. Самитова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2022. – Т. 21, № 5. – С. 38–48. – DOI 10.31631/2073-3046-2022-21-5-38-48.

22. Стопкоронавирус [Электронный ресурс]. – URL: <https://стопкоронавирус.рф/information/> (дата обращения: 15.01.2023).

23. Чихирева, Л. Н. Вирусно-бактериальная ассоциация SARS-CoV-2 с микоплазмой как одна из возможных причин тяжелых форм COVID-19 / Л. Н. Чихирева, А. М. Черкашов, Е. Д. Ли [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 7(179). – С. 143–151. – DOI 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-143-151

24. Юлиш, Е.И. Респираторная инфекция, вызванная *Chlamydothila pneumoniae*, у детей. Подходы к диагностике и лечению / Е.И. Юлиш, С. Г. Гадецкая, С. И. Вакуленко, В. С. Колесникова // *Здоровье ребенка*. – 2013. – № 8(51). – С. 127–131.
25. Adams, K. Prevalence of SARS-CoV-2 and Influenza Coinfection and Clinical Characteristics Among Children and Adolescents Aged <18 Years Who Were Hospitalized or Died with Influenza — United States, 2021–22 Influenza Season / K. Adams, K. J. Tastad, S. Huang [et al.] // *MMWR: Morbidity & Mortality Weekly Report*. – 2022. – Vol. 71, No. 50. – P. 1589–1596. – DOI 10.15585/mmwr.mm7150a4.
26. Agca, H. Changing epidemiology of influenza and other respiratory viruses in the first year of COVID-19 pandemic / H. Agca, I. Saglik, B. Ener [et al.] // *Journal of Infection and Public Health*. – 2021. – Vol. 14, No. 9. – P. 1186–1190. – DOI 10.1016/j.jiph.2021.08.004.
27. Aggarwal, N. SARS-CoV-2 and Influenza Virus Co-Infection Cases Identified through ILI/SARI Sentinel Surveillance: A Pan-India Report / N. Aggarwal, V. Potdar, N. Vijay [et al.] // *Viruses*. – 2022. – Vol. 14, No. 3. – P. 627. – DOI 10.3390/v14030627.
28. Ahmad, F.B. COVID-19 Mortality Update — United States, 2022 / F.B. Ahmad, J.A. Cisewski, J. Xu [et al.] // *Morbidity and Mortality Weekly Report*. – 2023. – Vol.72. – P.493–496. DOI 10.15585/mmwr.mm7218a4.
29. Allen, H. Household transmission of COVID-19 cases associated with SARS-CoV-2 delta variant (B.1.617.2): national case-control study / H. Allen, A. Vusirikala, J. Flannagan [et al.] // *The Lancet regional health. Europe*. – 2022. – Vol.12. – e100252. – DOI 10.1016/j.lanepe.2021.100252.
30. Alhumaid, S. Global Coinfections with Bacteria, Fungi, and Respiratory Viruses in Children with SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Alhumaid, M. Alabdulqader, N. Al Dossary [et al.] // *Tropical Medicine and Infectious Disease*. – 2022. – Vol. 7, No. 11. – P. 380. – DOI 10.3390/tropicalmed7110380.

31. Allou, N. Co-infection in patients with hypoxemic pneumonia due to COVID-19 in Reunion Island / N. Allou, K. Larsen, A. Dubernet [et al.] // *Medicine*. – 2021. – Vol. 100, No.4. – e24524. – DOI 10.1097/MD.00000000000024524.
32. Alosaimi, B. Influenza co-infection associated with severity and mortality in COVID-19 patients / B. Alosaimi, A. Naeem, H. S. Alkadi [et al.] // *Virology Journal*. – 2021. – Vol. 18, No. 1. – DOI 10.1186/s12985-021-01594-0
33. Amin, D. Association of mortality and recent *Mycoplasma pneumoniae* infection in COVID-19 patients / D. Amin, K. McKitish, P.S. Shah // *Journal of Medical Virology*. – 2021. – Vol.93, No.2. – P. 1180–1183. – DOI 10.1002/jmv.26467.
34. Arguni, E. Co-infection of SARS-CoV-2 with other viral respiratory pathogens in Yogyakarta, Indonesia: A cross-sectional study / E. Arguni, E. Supriyati, M. S. Hakim [et al.] // *Annals of Medicine and Surgery*. – 2022. – Vol. 77. – DOI 10.1016/j.amsu.2022.103676.
35. Arruda, E. The burden of single virus and viral coinfections on severe lower respiratory tract infections among preterm infants: a prospective birth cohort study in Brazil / E. Arruda, M.H. Jones, F. Escremin de Paula [et al.] // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2014. – Vol. 33, No.10. – P. 997–1003. – DOI 10.1097/INF.0000000000000349.
36. Augenbraun, M.H. *Chlamydia pneumoniae* pneumonia with pleural effusion: diagnosis by culture / M.H. Augenbraun, P.M. Roblin, L.J. Mandel [et al.] // *The American Journal of Medicine*. – 1991. – Vol.91, No.4. – P.437–438. – DOI 10.1016/0002-9343(91)90165-t.
37. Bahl, A. Severe COVID-19 outcomes in pediatrics: an observational cohort analysis comparing Alpha, Delta, and Omicron variants / A. Bahl, N. Mielke, S. Johnson [et al.] // *The Lancet Regional Health - Americas*. – 2023. – Vol. 18. – P. 100405. – DOI 10.1016/j.lana.2022.100405.
38. Baskaran, V. Co-infection in critically ill patients with COVID-19: an observational cohort study from England / V. Baskaran, H. Lawrence, L.E. Lansbury [et al.] // *Journal of Medical Microbiology*. – 2021. – Vol.70, No.4. – e.001350. – DOI: 10.1099/jmm.0.001350.

39. Blasi, F. Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae / F. Blasi, P. Tarsia, S. Aliberti S [et al.] // *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2005. – Vol.26, No. 6. – P.617–624. – DOI 10.1055/s-2005-925525.
40. Cao, Q. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics / Q. Cao, Y.C. Chen, C.L. Chen, C.H. Chiu // *Journal of the Formosan Medical Association*. – 2020. – Vol.119, No.3. – P.670–673.
41. Carlotti, A.P.C.P. COVID-19 Diagnostic and Management Protocol for Pediatric Patients / A.P.C.P. Carlotti, W.B. Carvalho, C. Johnston [et al.] // *Clinics*. – 2020. – Vol.75. – e1894. – DOI 10.6061/clinics/2020/e1894.
42. Carmona-Torre, F. Dysautonomia in COVID-19 Patients: A Narrative Review on Clinical Course, Diagnostic and Therapeutic Strategies / F. Carmona-Torre, A. Minguez-Olaondo, A. Lopez-Bravo [et al.] // *Front Neurol*. – 2022. – Vol. 27, No. 13. – P. 886609.
43. CDC COVID-19 Data & Surveillance [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/burden.html> (дата обращения: 28.09.2023).
44. Chaillon, A. Phylogenetic Analyses of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) B.1.1.7 Lineage Suggest a Single Origin Followed by Multiple Exportation Events Versus Convergent Evolution / A. Chaillon, D.M. Smith // *Clinical Infectious Diseases*. – 2021. – Vol.73, No.12. – P.2314–2317. – DOI: 10.1093/cid/ciab265.
45. Chan, J.F. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster / J.F. Chan, S. Yuan, K.H. Kok [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, No. 10223. – P. 514–523. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
46. Chan, K.S. Collateral benefits on other respiratory infections during fighting COVID-19 / K.S. Chan, F.W. Liang, H.J. Tang [et al.] // *Medicina clinica (English ed.)*. – 2020. – Vol.155, No.6. – P.249–253. – DOI 10.1016/j.medcle.2020.05.019.

47. Chaudhry, R. Atypical bacterial co-infections among patients with COVID-19: A study from India / R. Chaudhry, K. Sreenath, P. Batra [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2021. – Vol.94, No.1. – P. 303–309. – DOI 10.1002/jmv.27324.
48. Chen, J. Mutations Strengthened SARS-CoV-2 Infectivity / J. Chen, R. Wang, M. Wang, G. W. Wei // *Journal of Molecular Biology*. – 2020. – Vol. 432, No. 19. – P. 5212–5226. – DOI 10.1016/j.jmb.2020.07.009.
49. Chen, S. Clinical and etiological analysis of co-infections and secondary infections in COVID-19 patients: an observational study / S. Chen, Q. Zhu, Y. Xiao [et al.] // *The Clinical Respiratory Journal*. – 2021. – Vol.15, No.7. – P. 815–825. – DOI 10.1111/crj.13369.
50. Chen, Zh. M. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus / Zh. M. Chen, Ju. F. Fu, Q. Shu [et al.] // *World Journal of Pediatrics*. – 2020. – Vol. 16, No. 3. – P. 240–246. – DOI 10.1007/s12519-020-00345-5.
51. Choi, Ja. H. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis / Ja. H. Choi, S. H. Choi, Ki. W. Yun // *Journal of Korean Medical Science*. – 2022. – Vol. 37, No. 5. – DOI 10.3346/jkms.2022.37.e35.
52. Chotpitayasunondh, T. Influenza and COVID-19: What does co-existence mean? / T. Chotpitayasunondh, T.K. Fischer, J.M. Heraud [et al.] // *Influenza and Other Respiratory Viruses*. – 2021. – Vol.15, No. 3. – P.407–412. – DOI 10.1111/irv.12824.
53. Clinical management of COVID-19 – Interim Guidance (May 2020) [Электронный ресурс]. – URL: <https://reliefweb.int/report/world/clinical-management-covid-19-interim-guidance-may-2020> (дата обращения: 23.09.2021).
54. CMMID COVID-19 Working Group: Modelling importations and local transmission of B.1.617.2 in the UK, 12 May 2021 [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.gov.uk/government/publications/cmmid-covid-19-working-group-modelling-importations-and-local-transmission-of-b16172-in-the-uk-12-may-2021> (дата обращения: 10.09.2021).
55. Cong, B. The role of respiratory co-infection with influenza or respiratory syncytial virus in the clinical severity of COVID-19 patients: A systematic review and

meta-analysis / B. Cong, Sh. Deng, X. Wang, Y. Li // *Journal of Global Health*. – 2022. – Vol. 12. – P. 05040. – DOI 10.7189/jogh.12.05040.

56. Costa, L.F. Human rhinovirus and disease severity in children / L.F. Costa, D.A. Queiroz, H. Lopes da Silveira [et al.] // *Pediatrics*. – 2014. – Vol. 133, No.2. – e312–e321. – DOI 10.1542/peds.2013-2216.

57. Cruz, A. T. COVID-19 in children: Initial characterization of the pediatric disease / A. T. Cruz, S. L. Zeichner // *Pediatrics*. – 2020. – Vol. 145, No. 6. – P. e20200834. – DOI 10.1542/peds.2020-0834.

58. Cuadrado-Payán, E. SARS-CoV-2 and influenza virus co-infection / E. Cuadrado-Payán, E. Montagud-Marrahi, M. Torres-Elorza [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol.395, No.10236. – e84. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)31052-7.

59. Davies, N.G. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England / N.G. Davies, S. Abbott, R.C. Barnard [et al.] // *Science*. – 2021. – Vol.372, No.6538. – eabg3055. – DOI 10.1126/science.abg3055.

60. De Francesco, M.A. Co-infection of chlamydia pneumoniae and mycoplasma pneumoniae with SARS-CoV-2 is associated with more severe features / M.A. De Francesco, C. Poiesi, F. Gargiulo [et al.] // *The Journal of Infection*. – 2021. – 82. - Vol. e4-e7

61. Deng, X. Transmission, infectivity, and neutralization of a spike L452R SARS-CoV-2 variant / X. Deng, V. Servellita, C. Wang [et al.] // *Cell*. – 2021. – DOI 10.1016/j.cell.2021.04.025.

62. Dong, Y. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China / Y. Dong, X. Mo, Y. Hu [et al.] // *Pediatrics*. – 2020. – Vol.145, No.6. – e20200702. – DOI 10.1542/peds.2020-0702.

63. Dougherty, K. SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) variant COVID-19 outbreak associated with a gymnastics facility – Oklahoma, April–May 2021 / K. Dougherty, M. Mannell, O. Naqvi [et al.] // *MMWR: Morbidity and mortality weekly report*. – 2021. – Vol.70., No. 28. – P.1004–1007. – DOI 10.15585/mmwr.mm7028e2.

64. Easom, N. Sixty-eight consecutive patients assessed for COVID-19 infection: Experience from a UK Regional infectious diseases Unit / N. Easom, P. Moss,

G. Barlow [et al.] // *Influenza and Other Respiratory Viruses*. – 2020. – Vol.14, No. 4. – P. 374–379. – DOI 10.1111/irv.12739.

65. FDA Takes Key Action in Fight Against COVID-19 By Issuing Emergency Use Authorization for First COVID-19 Vaccine [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-key-action-fight-against-covid-19-issuing-emergency-use-authorization-first-covid-19> (дата обращения: 18.06.2021).

66. Fehr, A. R. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis / A. R. Fehr, S. Perlman // *Methods in Molecular Biology*. – 2015. – Vol. 1282. – DOI 10.1007/978-1-4939-2438-7_1.

67. Flerlage, T. Influenza virus and SARS-CoV-2: pathogenesis and host responses in the respiratory tract / T. Flerlage, V. Meliopoulos, S. Schultz-Cherry [et al.] // *Nature Reviews Microbiology*. – 2021. – DOI 10.1038/s41579-021-00542-7.

68. Flores, C.O. Multi-scale structure and geographic drivers of cross-infection within marine bacteria and phages / C.O. Flores, S. Valverde, J.S. Weitz // *The ISME journal*. – 2013. – Vol.7, No.3. – P.520–532. – DOI 10.1038/ismej.2012.135.

69. Gagliardi, T.B. Concurrent detection of other respiratory viruses in children shedding viable human respiratory syncytial virus / T.B. Gagliardi, F.E. Paula, M.A. Iwamoto [et al.] // *Journal of medical virology*. – 2013. – Vol.85, No.10. – P. 1852–1859. – DOI 10.1002/jmv.23648.

70. Gayam, V. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes of patients coinfecting with COVID-19 and *Mycoplasma pneumoniae* in the USA / V. Gayam, V.M. Konala, S. Naramala [et al.] // *Journal of medical virology*. – 2020. – Vol.92, No.10. – P. 2181–2187. – DOI 10.1002/jmv.26026.

71. Genome Sequencing by INSACOG shows variants of concern and a Novel variant in India [Электронный ресурс]. – URL: <https://pib.gov.in/PressReleaseIframePage.aspx?PRID=1707177> (дата обращения: 20.09.2021).

72. Grassi T. *Chlamydomonas pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, and influenza in children with respiratory infections in Alexandria, Egypt / T. Grassi, F.

Mancini, A. Ciervo [et al.] // *Journal of Infection in Developing Countries*. – 2014. – Vol.8, No.3. – P.379–383. – DOI 10.3855/jidc.4458.

73. Guerrier, G. Acute viral lower respiratory tract infections in Cambodian children: clinical and epidemiologic characteristics / G. Guerrier, S. Goyet, E.T. Chheng [et al.] // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2013. – Vol. 32, No.1. – e8–e13. – DOI 10.1097/INF.0b013e31826fd40d.

74. Halasa, N.B. Life-Threatening Complications of Influenza vs Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in US Children / N.B. Halasa, A.J. Spieker, C.C. Young [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2023. – Vol.76, No.3. – e280–e290. – DOI 10.1093/cid/ciac477.

75. Han, H. Prevalence of Non-SARS-CoV-2 Respiratory Pathogens and Co-Infection with SARS-CoV-2 in the Early Stage of COVID-19 Epidemic / H. Han, Ya. A. Saed, W. Song [et al.] // *Pathogens*. – 2022. – Vol. 11, No. 11. – P. 1292. – DOI 10.3390/pathogens11111292.

76. Hanada, S. Respiratory viral infection-induced microbiome alterations and secondary bacterial pneumonia / S. Hanada, M. Pirzadeh, K. Y. Carver, J. C. Deng // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 2640. – DOI 10.3389/fimmu.2018.02640.

77. Harada, Y. Does respiratory virus coinfection increases the clinical severity of acute respiratory infection among children infected with respiratory syncytial virus? / Y. Harada, F. Kinoshita, L.M. Yoshida [et al.] // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2013. – Vol.32, No.5. – P.441–445. – DOI 10.1097/INF.0b013e31828ba08c.

78. Havasi, A. Influenza A, Influenza B, and SARS-CoV-2 Similarities and Differences – A Focus on Diagnosis / A. Havasi, S. Visan, C. Cainap [et al.] // *Frontiers in microbiology*. – 2022. – Vol.13. – e. 908525. – DOI 10.3389/fmicb.2022.908525.

79. Hoang, A. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review / A. Hoang, K. Chorath, A. Moreira [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2020. – Vol.24. – e. 100433. – DOI 10.1016/j.eclinm.2020.100433.

80. Hong, H. Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children / H. Hong, Y. Wang, H.T. Chung [et al.]

// Pediatrics and Neonatology. – 2020. – Vol.61, No.2. – P.131–132. – DOI 10.1016/j.pedneo.2020.03.001.

81. Hoogenboom, W.S. Clinical characteristics of the first and second COVID-19 waves in the Bronx, New York: A retrospective cohort study / W.S. Hoogenboom, A. Pham, H. Anand H [et al.] // Lancet regional health. Americas. – 2021. – Vol.3. – e. 100041. – DOI 10.1016/j.lana.2021.100041.

82. Hoque, M.N. Microbial co-infections in COVID-19: Associated microbiota and underlying mechanisms of pathogenesis / M.N. Hoque, S. Akter, I.D. Mishu [et al.] // Microbial Pathogenesis. – 2021. – Vol. 156. – e104941. – DOI 10.1016/j.micpath.2021.104941.

83. Howard-Jones, A.R. COVID-19 in children: I. Epidemiology, prevention and indirect impacts / A.R. Howard-Jones, A.C. Bowen, M. Danchin [et al.] // Journal of Paediatrics and Child Health. – 2022. – Vol.58, No. 1. – P.39–45. – DOI 10.1111/jpc.15791.

84. IMAI district clinician manual: hospital care for adolescents and adults: guidelines for the management of illnesses with limited-resources. [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/imai-district-clinician-manual-hospital-care-adolescents-and-adults> (дата обращения: 13.05.2020).

85. Investigation of novel SARS-CoV-2 variant Variant of Concern 202012/01 Technical briefing 3 [Электронный ресурс]. – URL: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/602174b4e90e0711ce413705/Variant_of_Concern_VOC_202012_01_Technical_Briefing_3.pdf (дата обращения: 15.09.2021).

86. Jain, S. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children / S. Jain, D.J. Williams, S.R. Arnold [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2015. – Vol.372, No.9. – P. 835–845. – DOI 10.1056/NEJMoa1405870.

87. Jiang, S. Coinfection of SARS-CoV-2 and multiple respiratory pathogens in children / S. Jiang, P. Liu, G. Xiong [et al.] // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. – 2020. – Vol.58, No.7. – P.1160–1161. – DOI 10.1515/cclm-2020-0434.

88. Jammoul, M. Investigating the possible mechanisms of autonomic dysfunction post-COVID-19 / M. Jammoul, J. Naddour, A. Madi [et al.] // *Auton Neurosci.* – 2023. – Vol. 245. – P. 103071.
89. Jiehao, C. A Case Series of Children With 2019 Novel Coronavirus Infection: Clinical and Epidemiological Features / C. Jiehao, X. Jin, L. Daojiong [et al.] // *Clinical Infectious Diseases.* – 2020. – Vol.71, No.6. – P. 1547–1551. – DOI 10.1093/cid/ciaa198.
90. JUNIPER: Potential community transmission of B.1.617.2 inferred by S-gene positivity - briefing note, 11 May 2021 [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.gov.uk/government/publications/juniper-potential-community-transmission-of-b16172-inferred-by-s-gene-positivity-briefing-note-11-may-2021> (дата обращения: 05.09.2021).
91. Kannan, S. Omicron (B.1.1.529) - variant of concern - molecular profile and epidemiology: a mini review / S. Kannan, P. Shaik Syed Ali, A. Sheeza // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* – 2021. – Vol.25, No.24. – P. 8019–8022. – DOI 10.26355/eurrev_202112_27653.
92. Karaaslan, A. Coinfection in SARS-CoV-2 Infected Children Patients / A. Karaaslan, C. Çetin, Y. Akın [et al.] // *Journal of Infection in Developing Countries.* – 2021. – Vol. 15, No. 6. – P.761–765. – DOI 10.3855/jidc.14314.
93. Kenmoe, S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of common respiratory viruses in children < 2 years with bronchiolitis in the pre-COVID-19 pandemic era / S. Kenmoe, C. Kengne-Nde, J.T. Ebogo-Belobo [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – Vol.15, No.11. – e0242302. – DOI 10.1371/journal.pone.0242302.
94. Khan, A. Higher infectivity of the SARS-CoV-2 new variants is associated with K417N/T, E484K, and N501Y mutants: an insight from structural data / A. Khan, T. Zia, M. Suleman [et al.] // *Journal of Cellular Physiology.* – 2021. – Vol.236, No. 10. – P.7045–7057. – DOI 10.1002/jcp.30367.
95. Kim, D. Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens / D. Kim, J. Quinn, B. Pinsky [et al.] // *JAMA.* – 2020. – Vol.323, No. 20. – P.2085–2086. – DOI 10.1001/jama.2020.6266.

96. Kim, H. K. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and influenza A virus co-infection alters viral tropism and haematological composition in Syrian hamsters / H. K. Kim, Ju. Ah. Kang, K. S. Lyoo [et al.] // *Transboundary and Emerging Diseases*. – 2022. – Vol. 69, No. 5. – DOI 10.1111/tbed.14601.
97. Kleemola, M. Epidemics of pneumonia caused by TWAR, a new Chlamydia organism, in military trainees in Finland / M. Kleemola, P. Saikku, R. Visakorpi [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. – 1988. – Vol.157, No. 2. – P.230–263. – DOI 10.1093/infdis/157.2.230.
98. Krumbein, H. Respiratory viral co-infections in patients with COVID-19 and associated outcomes: A systematic review and meta-analysis / H. Krumbein, L. S. Kümmel, P. C. Fragkou [et al.] // *Reviews in Medical Virology*. – 2023. – Vol. 33, No. 1. – DOI 10.1002/rmv.2365.
99. Kuitunen, I. Bordetella pertussis, Chlamydia pneumoniae, and Mycoplasma pneumoniae Findings in Children During COVID-19 Pandemic in Finland / I. Kuitunen // *SN Comprehensive Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 4, No. 1. – P. 1–5. – DOI 10.1007/s42399-022-01251-9.
100. Kumar, N. Complexities in Isolation and Purification of Multiple Viruses from Mixed Viral Infections: Viral Interference, Persistence and Exclusion / N. Kumar, S. Barua, T. Riyesh [et al.] // *PLoS ONE*. – 2016. – Vol.11, No.5. – e0156110. – DOI 10.1371/journal.pone.0156110.
101. Kumar, P. Post-COVID-19 Sequelae in Children / P. Kumar, K.R. Jat // *Indian J Pediatr*. – 2023. – Vol. 90. – P. 605–611. – DOI 10.1007/s12098-023-04473-4.
102. Kurskaya, O. G. Viral etiology of acute respiratory infections in hospitalized children in Novosibirsk City, Russia (2013 – 2017) / O. G. Kurskaya, T. I. Ryabichenko, N. Leonova [et al.] // *PLoS ONE*. – 2018. – Vol. 13, No. 9. – P. 0200117. – DOI 10.1371/journal.pone.0200117.
103. Lamrani Hanchi, A. Changes in the Epidemiology of Respiratory Pathogens in Children during the COVID-19 Pandemic / A. Lamrani Hanchi, M. Guennouni, T. Ben Houmich [et al.] // *Pathogens*. – 2022. – Vol. 11, No. 12. – P. 1542. – DOI 10.3390/pathogens11121542.

104. Lee, B. R. Differences in pediatric SARS-CoV-2 symptomology and Co-infection rates among COVID-19 Pandemic waves / B. R. Lee, Ch. J. Harrison, A. L. Myers [et al.] // *Journal of Clinical Virology*. – 2022. – Vol. 154. – P. 105220. – DOI 10.1016/j.jcv.2022.105220.
105. Leuzinger, K. Epidemiology of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 emergence amidst community-acquired respiratory viruses / K. Leuzinger, R. Gosert, K. Naegele [et al.] // *Journal of Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 222, No. 8. – P. 1270-1279. – DOI 10.1093/infdis/jiaa464.
106. Lewnard, J. A. Clinical outcomes associated with SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant and BA.1/BA.1.1 or BA.2 subvariant infection in Southern California / J. A. Lewnard, V. X. Hong, M. M. Patel [et al.] // *Nature Medicine*. – 2022. – Vol. 28, No. 9. – P. 1933-1943. – DOI 10.1038/s41591-022-01887-z.
107. Li, B. Epidemiological and Clinical Characteristics of COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis / B. Li, S. Zhang, R. Zhang [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. – 2020. – Vol.8. – e.591132. – DOI 10.3389/fped.2020.591132.
108. Li, Q. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia / Q. Li, X. Guan, P. Wu [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol.382, No.13. – P.1199–1207. – DOI 10.1056/NEJMoa2001316.
109. Li, Y. Co-infections of SARS-CoV-2 with multiple common respiratory pathogens in infected children: A retrospective study / Y. Li, H. Wang, F. Wang [et al.] // *Medicine*. – 2021. – Vol.100, No. 11. – e24315. – DOI 10.1097/MD.00000000000024315.
110. Liguoro, I. SARS-CoV-2 infection in children and newborns: a systematic review / I. Liguoro, C. Pilotto, M. Bonanni [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. – 2020. – Vol. 179, No. 7. – P. 1029–1046. – DOI 10.1007/s00431-020-03684-7.
111. Liu, P. Impact of COVID-19 pandemic on the prevalence of respiratory viruses in children with lower respiratory tract infections in China / P. Liu, M. Xu, L. Cao [et al.] // *Virology Journal*. – 2021. – Vol. 18, No. 1. – P. 1–7. – DOI 10.1186/s12985-021-01627-8.

112. Lu, X. SARS-CoV-2 Infection in Children / X. Lu, L. Zhang, H. Du [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol.382, No.17. – P.1663–1665. – DOI 10.1056/NEJMc2005073.
113. Malekifar, P. Viral Coinfection among COVID-19 Patient Groups: An Update Systematic Review and Meta-Analysis / P. Malekifar, E. Hesari, R. Pakzad [et al.] // *BioMed Research International*. – 2021. – Vol. 2021. – P. 5313832. – DOI 10.1155/2021/5313832.
114. Mardani, M. Influenza and COVID-19 Co-infection / M. Mardani, M.J. Nasiri // *Archives of Clinical Infectious Diseases*. – 2022. – Vol.17, No. 3. – e131750. – DOI 10.5812/archcid-131750.
115. Marino, S. SARS-CoV-2: The Impact of Co-Infections with Particular Reference to *Mycoplasma pneumonia* – A Clinical Review / S. Marino, P. Pavone, L. Marino [et al.] // *Microorganisms*. – 2022. – Vol. 10, No. 10. – P. 1936. – DOI 10.3390/microorganisms10101936.
116. Maslo, C. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the COVID-19 Omicron Wave Compared With Previous Waves / C. Maslo, R. Friedland, M. Toubkin [et al.] // *JAMA*. – 2022. – Vol.327, No. 6. – P.583–584. – DOI 10.1001/jama.2021.24868.
117. McCormick, D.W. Deaths in children and adolescents associated with COVID-19 and MIS-C in the United States / D.W. McCormick, L.C. Richardson, P.R. Young [et al.] // *Pediatrics*. – 2021. – Vol. 148, No.5. – e2021052273. – DOI 10.1542/peds.2021-052273.
118. Meng, B. Recurrent emergence of SARS-CoV-2 spike deletion H69/V70 and its role in the Alpha variant B.1.1.7 / B. Meng, S.A. Kemp, G. Papa [et al.] // *Cell Reports*. – 2021. – Vol.35, No. 13 – P.109292. – DOI 10.1016/j.celrep.2021.109292.
119. Mirbeyk, M. A systematic review of pregnant women with COVID-19 and their neonates / M. Mirbeyk, A. Saghazadeh, N. Rezaei // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2021. – Vol. 304, No. 1. – P. 5-38. – DOI 10.1007/s00404-021-06049-z.

120. Mirzaei, R. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2 / R. Mirzaei, P. Goodarzi, M. Asadi [et al.] // *IUBMB Life*. – 2020. – Vol.72, No.10. – P.2097–2111. – DOI 10.1002/iub.2356.

121. Misra, A. Heterogeneity in presentation of hyperglycaemia during COVID-19 pandemic: A proposed classification / A. Misra, A. Ghosh, R. Gupta // *Diabetes & Metabolic Syndrome*. – 2021. – Vol. 15, No. 1. – P. 403–406. – DOI 10.1016/j.dsx.2021.01.018.

122. Modes, M.E. Clinical Characteristics and Outcomes Among Adults Hospitalized with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection During Periods of B.1.617.2 (Delta) and B.1.1.529 (Omicron) Variant Predominance – One Hospital, California, July 15–September 23, 2021, and December 21, 2021–January 27, 2022 / M.E. Modes, M.P. Directo, M. Melgar [et al.] // *MMWR: Morbidity and mortality weekly report*. – 2022. – Vol.71, No.6. – P.217–223. – DOI 10.15585/mmwr.mm7106e2.

123. Mohebi, L. A delayed resurgence of respiratory syncytial virus (RSV) during the COVID-19 pandemic: An unpredictable outbreak in a small proportion of children in the Southwest of Iran, April 2022 / L. Mohebi, H. Karami, N. Mirsalehi [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2022. – Vol. 94, No. 12. – P. 5802-5807. – DOI 10.1002/jmv.28065.

124. Munblit, D. Stop COVID Cohort: An Observational Study of 3480 Patients Admitted to the Sechenov University Hospital Network in Moscow City for Suspected Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection / D. Munblit, N. A. Nekliudov, P. Bugaeva [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 73, No. 1. – P. 1-11. – DOI 10.1093/cid/ciaa1535.

125. Neuberger, F. COVID-19 infections in day care centres in Germany: social and organizational determinants of infections in children and staff in the second and third wave of the pandemic / F. Neuberger, M. Grgic, S. Diefenbacher [et al.] // *BMC Public Health*. – 2022. – Vol.22, No.1. – P.98. – DOI: 10.1186/s12889-021-12470-5.

126. Nogueira-de-Almeida, C.A. COVID-19 and obesity in childhood and adolescence: a clinical review / C.A. Nogueira-de-Almeida, L.A. Del Ciampo, I.S. Ferraz

[et al.] // *Jornal de Pediatria*. – 2020. – Vol.96, No. 5. – P.546–558. – DOI 10.1016/j.jpmed.2020.07.001.

127. Ogunbayo, A. E. Pathogen Profile of Children Hospitalised with Severe Acute Respiratory Infections during COVID-19 Pandemic in the Free State Province, South Africa / A. E. Ogunbayo, M. T. Mogotsi, H. Sondlane [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2022. – Vol. 19, No. 16. – P. 10418. – DOI 10.3390/ijerph191610418.

128. Oliva, A. Co-infection of SARS-CoV-2 with Chlamydia or Mycoplasma pneumoniae: a case series and review of the literature / A. Oliva, O.A. Siccardi, A. Migliarini [et al.] // *Infection*. – 2020. – Vol. 48, No. 6. – P. 871–877. – DOI: 10.1007/s15010-020-01483-8.

129. Pata, D. Comparison of the Clinical and Laboratory Features of COVID and Influenza in Children / D. Pata, D. Buonsenso, P. Valentini // *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 14, No. 1. – P. e2022065. – DOI 10.4084/mjhid.2022.065.

130. Patel, N. A. Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature / N. A. Patel // *American Journal of Otolaryngology*. – 2020. – Vol. 41, No. 5. – P. 102573. – DOI 10.1016/j.amjoto.2020.102573.

131. Peacock, T. P. The furin cleavage site in the SARS-CoV-2 spike protein is required for transmission in ferrets / T. P. Peacock, D. H. Goldhill, J. Zhou [et al.] // *Nature Microbiology*. – 2021. – DOI 10.1038/s41564-021-00908-w.

132. Peci, A. Prevalence of Co-Infections with Respiratory Viruses in Individuals Investigated for SARS-CoV-2 in Ontario, Canada / A. Peci, V. Tran, J.L. Guthrie [et al.] // *Viruses*. – 2021. – Vol.13, No.1. – P. 130. – DOI 10.3390/v13010130.

133. Pigny, F. Viral co-infections among SARS-CoV-2-infected children and infected adult household contacts / F. Pigny, N. Wagner, M. Rohr [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. – 2021. – Vol. 180, No. 6. – P. 1991–1995. – DOI 10.1007/s00431-021-03947-x.

134. Plebani, A. Mycoplasma infection may complicate the clinical course of SARS-Co-V-2 associated Kawasaki-like disease in children / A. Plebani, A. Meini, M.

Cattalini [et al.] // *Clinical Immunology*. – 2020. – Vol.221. – e.108613. – DOI 10.1016/j.clim.2020.108613.

135. Ramaekers, K. Prevalence and seasonality of six respiratory viruses during five consecutive epidemic seasons in Belgium / K. Ramaekers, E. Keyaerts, A. Rector [et al.] // *Journal of Clinical Virology*. – 2017. – Vol.94. – P.72–78. – DOI 10.1016/j.jcv.2017.07.011.

136. Ramanathan, M. SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 spike variants bind human ACE2 with increased affinity / M. Ramanathan, I.D. Ferguson, W. Miao [et al.] // *Lancet Infectious Diseases*. – 2021. – Vol.21, No. 8. – P.1070. – DOI 10.1016/S1473-3099(21)00262-0.

137. Rashmi, S. Clinical features, differences in covid first, second, third waves – a data base study / S. Rashmi, Chauhan, S. Gabhale [et al.] // *Turkish Journal of Physiotherapy and Rehabilitation*. – 2021. – Vol.32, No. 3.

138. Rawson, T.M. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing / T.M. Rawson, L.S.P. Moore, N. Zhu [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2020. – Vol.71, No. 9. – P. 2459–2468. – DOI 10.1093/cid/ciaa530.

139. Rehder, K.J. Detection of Multiple Respiratory Viruses Associated With Mortality and Severity of Illness in Children / K.J. Rehder, E.A. Wilson, K.O. Zimmerman [et al.] // *Pediatric Critical Care Medicine*. – 2015. – Vol.16, No.7. – e201–e206. – DOI 10.1097/PCC.0000000000000492.

140. Ren, S.Y. Omicron variant (B.1.1.529) of SARS-CoV-2: Mutation, infectivity, transmission, and vaccine resistance / S.Y. Ren, W.B. Wang, R.D. Gao [et al.] // *World Journal of Clinical Cases*. – 2022. – Vol.10, No.1. – P.1–11. – DOI 10.12998/wjcc.v10.i1.1.

141. Richardson, S. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area / S. Richardson, J.S. Hirsch, M. Narasimhan [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol.323, No. 20. – P.2052–2059. – DOI: 10.1001/jama.2020.6775.

142. Roy, B. Global variants of COVID-19: Current understanding / B. Roy, J.K. Dhillon, N. Habib [et al.] // *Journal of Biomedical Sciences*. – 2021. – Vol.8, No. 1. – P. 8–11. – DOI 10.3126/jbs.v8i1.38453.
143. Sabino, E.C. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence / E.C. Sabino, L.F. Buss, M.P.S. Carvalho [et al.] // *Lancet*. – 2021. – Vol.397, No. 10273. – P.452–455. – DOI 10.1016/S0140-6736(21)00183-5.
144. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England Technical briefing 10 [Электронный ресурс]. – URL: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/984274/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_10_England.pdf (дата обращения: 10.09.2021).
145. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England Technical briefing 16 [Электронный ресурс]. – URL: <https://austingwalters.com/wp-content/uploads/2021/06/SARS-CoV-2-variants-of-concern-and-variants-under-investigation.pdf> (дата обращения: 10.09.2021).
146. Scialo, F. ACE2: The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2 / F. Scialo, A. Bianco, A. Daniele [et al.] // *Lung*. – 2020. – Vol. 198, No. 6. – P. 867-877. – DOI 10.1007/s00408-020-00408-4.
147. Scotta, M.C. Respiratory viral coinfection and disease severity in children: A systematic review and meta-analysis / M.C. Scotta, V.C. Chakr, A. de Moura [et al.] // *Journal of Clinical Virology*. – 2016. – Vol.80. – P. 45–56. – DOI 10.1016/j.jcv.2016.04.019.
148. Scotta, M.C. Risk factors for need of mechanical ventilation in children with influenza A(H1N1)pdm09 / M.C. Scotta, R. Mattiello, P.J. Marostica [et al.] // *Jornal de Pediatria*. – 2013. – Vol. 89, No. 5. – P. 444–449. – DOI 10.1016/j.jped.2013.01.010.
149. Seong, H. Comparison of the second and third waves of the COVID-19 pandemic in South Korea: Importance of early public health intervention / H. Seong, H.J. Hyun, J.G. Yun [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2021. – Vol.104. – P.742–745. – DOI 10.1016/j.ijid.2021.02.004.

150. Shi, T. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study / T. Shi, E. Balsells, S. Campbell [et al.] // *The Lancet*. – 2017. – Vol. 390, No. 10098. – P. 946–958. – DOI 10.1016/S0140-6736(17)30938-8.

151. Sik, N. Distribution of Viral Respiratory Pathogens During the COVID-19 Pandemic: A Single-Center Pediatric Study from Turkey / N. Sik, K. A. Cakan Baserdem, O. Baserdem [et al.] // *Turkish Archives of Pediatrics*. – 2022. – Vol. 57, No. 3. – P. 354-359. – DOI 10.5152/turkarchpediatr.2022.21350.

152. Silva, P. A. N. Influenza and other respiratory viruses in children: prevalence and clinical features / P. A. N. Silva, C. R. M. Ito, A. L. E. Moreira [et al.] // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 41, No. 12. – P. 1445-1449. – DOI 10.1007/s10096-022-04515-3.

153. Starr, T. N. Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding / T. N. Starr, A. J. Greaney, S. K. Hilton [et al.] // *Cell*. – 2020. – Vol. 182, No. 5. – P. 1295–1310.e20. – DOI 10.1016/j.cell.2020.08.012.

154. Stokes, E.K. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance – United States, January 22–May 30, 2020 / E.K. Stokes, L.D. Zambrano, K.N. Anderson [et al.] // *MMWR: Morbidity & Mortality Weekly Report*. – 2020. – Vol. 69, No. 24. – P.759–765. – DOI 10.15585/mmwr.mm6924e2.

155. Suchman, K. Acute pancreatitis in children hospitalized with COVID-19 / K. Suchman, K.L. Raphael, Y. Liu [et al.] // *Pancreatology*. – 2021. – Vol. 21, No. 1. – P. 31–33. – DOI 10.1016/j.pan.2020.12.005.

156. Sun, D. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study / D. Sun, H. Li, X.X. Lu [et al.] // *World journal of pediatrics*. – 2020. – Vol.16, No.3. – P. 251–259. – DOI 10.1007/s12519-020-00354-4.

157. Tagarro, A. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain / A. Tagarro, C. Epalza, M. Santos [et al.] // *JAMA*

Pediatrics. – 2020. – Vol.174, No.10. – P.1009. – DOI 10.1001/jamapediatrics.2020.1346.

158. Tang, C. Y. SARS-CoV-2 and influenza co-infection: A cross-sectional study in central Missouri during the 2021–2022 influenza season / C. Y. Tang, M. Boftsi, L. Staudt [et al.] // *Virology*. – 2022. – Vol. 576. – P. 105-110. – DOI 10.1016/j.virol.2022.09.009.

159. Tang, J.W. Introduction of the South African SARS-CoV-2 variant 501Y.V2 into the UK / J.W. Tang, O.T.R. Toovey, K.N. Harvey [et al.] // *The Journal Of Infection*. – 2021. – Vol.82, No. 4. – P.8–10. – DOI 10.1016/j.jinf.2021.01.007.

160. Tasar, S. Influenza is more severe than our newest enemy (COVID-19) in hospitalized children: Experience from a tertiary center / S. Tasar, E. Karadag-Oncel, D. Yilmaz-Ciftdogan [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2022. – Vol. 94, No. 9. – P. 4107-4114. – DOI 10.1002/jmv.27817.

161. Tegally, H. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa / H. Tegally, E. Wilkinson, M. Giovanetti [et al.] // *Nature*. – 2021. – Vol. 592, No. 7854. – P.438–443. – DOI 10.1038/s41586-021-03402-9.

162. Tempia, S. Decline of influenza and respiratory syncytial virus detection in facility-based surveillance during the COVID-19 pandemic, South Africa, January to October 2020 / S. Tempia, S. Walaza, J.N. Bhiman [et al.] // *Eurosurveillance*. – 2021. – Vol.26. – e.2001600. – DOI 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.29.2001600.

163. Teng, S. Systemic effects of missense mutations on SARS-CoV-2 spike glycoprotein stability and receptor-binding affinity / S. Teng, A. Sobitan, R. Rhoades [et al.] // *Briefings in Bioinformatics*. – 2021. – Vol. 22, No. 2. – P. 1239-1253. – DOI 10.1093/bib/bbaa233.

164. Thakur, V. OMICRON (B.1.1.529): A new SARS-CoV-2 variant of concern mounting worldwide fear / V. Thakur, R.K. Ratho // *Journal Of Medical Virology*. – 2022. – Vol. 94, No. 5. – P.1821–1824. – DOI 10.1002/jmv.27541.

165. Torjesen I. Covid-19: Delta variant is now UK's most dominant strain and spreading through schools / Torjesen I. // *BMJ*. – 2021. - Vol.373, N.1445.

166. Verdoni, L. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study / L. Verdoni, A. Mazza, A. Gervasoni [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, No. 10239. – P. 1771–1778. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X

167. Vink, E. Viral Coinfections in Hospitalized Coronavirus Disease 2019 Patients Recruited to the International Severe Acute Respiratory and Emerging Infections Consortium WHO Clinical Characterisation Protocol UK Study / E. Vink, Ch. Davis, A. Maclean [et al.] // *Open Forum Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 9, No. 11. – DOI 10.1093/ofid/ofac531.

168. Wang, K. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells / K. Wang, W. Chen, Z. Zhang [et al.] // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. – 2020. – Vol.5, No.1. – P.283. – DOI 10.1038/s41392-020-00426-x.

169. Waites, K.B. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen / K.B. Waites, D.F. Talkington // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2004. – Vol. 17, No. 4. – P. 697–728. – DOI 10.1128/CMR.17.4.697-728.2004.

170. Waites, K.B. *Mycoplasma pneumoniae* from the Respiratory Tract and Beyond / K.B. Waites, L. Xiao, Y. Liu [et al.] // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2017. – Vol. 30, No. 3. – P.747–809. – DOI 10.1128/CMR.00114-16.

171. Wang, X.F. Clinical and epidemiological characteristics of 34 children with 2019 novel coronavirus infection in Shenzhen / X.F. Wang, J. Yuan, Y.J. Zheng [et al.] // *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. – 2020. – Vol. 58. – E008. – DOI 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.0008.

172. Williams, T.C. Transmission of paediatric respiratory syncytial virus and influenza in the wake of the COVID-19 pandemic / T.C. Williams, I. Sinha, I.G. Barr [et al.] // *Eurosurveillance*. – 2021. – Vol. 26, No. 29. – e2100186. – DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.29.2100186.

173. Wolters F. European multicenter evaluation of Xpert® Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV test / F. Wolters, M. Grünberg, M. Huber, [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2021. – Vol.93, No.10. – P. 5798-5804. DOI 10.1002/jmv.27111.

174. World Health Organization: Delta now dominant COVID variant globally [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.voanews.com/a/who-delta-now-dominant-covid-variant-globally-/6240592.html> (дата обращения: 23.09.2021).

175. Wu, H. Yi. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) associated bacterial coinfection: Incidence, diagnosis and treatment / H. Yi. Wu, P. H. Chang, K. Yu. Chen [et al.] // *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. – 2022. – Vol. 55, No. 6. – P. 985-992. – DOI 10.1016/j.jmii.2022.09.006.

176. Wu, Q. Coinfection and Other Clinical Characteristics of COVID-19 in Children / Q. Wu, Y. Xing, L. Shi [et al.] // *Pediatrics*. – 2020. – Vol. 146, No. 1. – e20200961. – DOI 10.1542/peds.2020-0961.

177. Xia, W. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults / W. Xia, J. Shao, Y. Guo [et al.] // *Pediatric pulmonology*. – 2020. – Vol. 55, No. 5. – P.1169–1174. – DOI 10.1002/ppul.24718.

178. Xu, M. Comparison of Respiratory Pathogens in Children With Lower Respiratory Tract Infections Before and During the COVID-19 Pandemic in Shanghai, China / M. Xu, P. Liu, L. Su [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. – 2022. – Vol. 10. – DOI 10.3389/fped.2022.881224.

179. Yakovlev, A. S. 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. Belyaletdinova, 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.

180. Yang, H.S. Association of Age With SARS-CoV-2 Antibody Response / H.S. Yang, V. Costa, S.E. Racine-Brzostek [et al.] // *JAMA network open*. – 2021. – Vol.4, No. 3. – e214302. – DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.4302.

181. Ye, Q. Epidemiological changes of common respiratory viruses in children during the COVID-19 pandemic / Q. Ye, D. Wang // *Journal of Medical Virology*. – 2022. – Vol. 94, No. 5. – P. 1990-1997. – DOI 10.1002/jmv.27570.

182. Yılmaz, K. Does COVID-19 in children have a milder course than Influenza? / K. Yılmaz, V. Şen, F. Aktar F [et al.] // International journal of clinical practice. – 2021. – Vol. 75, No. 9. – e14466. – DOI: 10.1111/ijcp.14466.

183. Yonker, L. M. Lessons unfolding from pediatric cases of COVID-19 disease caused by SARS-CoV-2 infection / L. M. Yonker, T. B. Kinane, K. Shen // Pediatric Pulmonology. – 2020. – Vol. 55, No. 5. – P. 1085-1086. – DOI 10.1002/ppul.24748.

184. Zhao, W. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study / W. Zhao, Z. Zhong, X. Xie X [et al.] // AJR. American journal of roentgenology. – 2020. – Vol. 214, No. 5. – P.1072–1077. – DOI 10.2214/AJR.20.22976.

185. Zhou, F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395, No. 10229. – P.1054–1062. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

186. Zhu, G. Epidemiological characteristics of four common respiratory viral infections in children / G. Zhu, D. Xu, Y. Zhang [et al.] // Virology Journal. – 2021. – Vol. 18, No. 1. – P. 10. – DOI 10.1186/s12985-020-01475-y.

187. Zimmermann, P. Coronavirus infections in children including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children / P. Zimmermann, N. Curtis // The Pediatric Infectious Disease Journal. – 2020. – Vol. 39, No. 5. – P.355. – DOI 10.1097/INF.000000000000026.