

## СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Малых А.Л.<sup>1,2</sup>, Ибрагимов Б.А.<sup>2</sup>, Малых Д.А.<sup>1</sup>, Качагин А.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». Ульяновск, e-mail: malykh\_andrey@list.ru;

<sup>2</sup> ГУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска», Ульяновск, e-mail: bulat\_ibragimov@mail.ru

Проведено открытое перспективное сравнительное исследование клинико-лабораторных особенностей проявлений новой коронавирусной инфекции у 120 детей и подростков со средней и тяжелой степенью заболевания, проходивших лечение от COVID-19 в инфекционном стационаре. Диагноз новой коронавирусной инфекции был установлен на основании верификации РНК вируса в назофарингеальных смывах методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ОТ-ПЦР). Группу сравнения составили 35 пациентов с бессимптомным течением и легкой степенью тяжести COVID-19, наблюдавшихся в амбулаторно-поликлинических условиях. Проведенное исследование показало, что основным проявлением новой коронавирусной инфекции у детей и подростков являлась клиническая тетрада симптомов, присущая 96,7% пациентов. Она проявлялась выраженной слабостью, потливостью, головной болью в сочетании с болями в мышцах, суставах и лихорадкой. Лабораторными особенностями средней и тяжелой степени COVID-19 у 78,4% детей и подростков являлось отсутствие достоверного увеличения маркеров воспаления: С-реактивного белка, лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), показателей свертывающей системы крови, числа тромбоцитов. Анализ состояния здоровья пациентов, перенесших COVID-19 в бессимптомной и легкой формах, показал, что у 71,4% детей и подростков были выявлены морфофункциональные признаки поражения центральной нервной системы (ЦНС), сочетавшиеся с нарушениями опорно-двигательной системы у 48,5% больных и изменениями в сердечно-сосудистой системе у 42,8% обследованных. Этим пациентам следует отнести к группе повышенного риска по инфицированию новой коронавирусной инфекцией, они подлежат регулярному тестированию SARS-CoV-2 и первоочередной вакцинации для своевременной профилактики заболевания в детской и подростковой популяции.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, элиминация вируса, интоксикационный синдром, лихорадка, слабость, группа риска, свертывающая система крови.

## MODERN FEATURES OF THE COURSE OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Malykh A.L.<sup>1,2</sup>, Ibragimov B.A.<sup>2</sup>, Malykh D.A.<sup>1</sup>, Kachagin A.A.

<sup>1</sup> Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, e-mail: malykh\_andrey@list.ru;

<sup>2</sup> Ulyanovsk City Clinical Hospital, Ulyanovsk, e-mail: bulatibragimov@mail.ru

An open prospective comparative study of the clinical and laboratory features of the manifestations of a new coronavirus infection was carried out in 120 children and adolescents with moderate and severe disease who were treated for COVID-19 in an infectious diseases hospital. The diagnosis of novel coronavirus infection was established based on the verification of virus RNA in nasopharyngeal swabs by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR). The comparison group consisted of 35 patients with asymptomatic and mild severity of COVID-19, who were observed on an outpatient basis. The study showed that the main manifestation of a new coronavirus infection in children and adolescents was a clinical tetrad of symptoms, inherent in 96.7% of patients. It was manifested by severe weakness, sweating, headache in combination with pain in the muscles, joints and fever. Laboratory features of moderate and severe COVID-19 in 78.4% of children and adolescents was the absence of a significant increase in inflammation markers: C-reactive protein, leukocytes, erythrocyte sedimentation rate (ESR), blood coagulation parameters, platelet count. An analysis of the health status of patients who underwent asymptomatic and mild COVID-19 showed that 71.4% of children and adolescents had morphological and functional signs of damage to the central nervous system (CNS), combined with disorders of the musculoskeletal system in 48.5 % of patients and changes in the cardiovascular system in 42.8% of the examined. These patients should be classified as at increased risk for infection with a new coronavirus infection, who are subject to regular testing for SARS-CoV-2 and priority vaccination for timely prevention of the disease in the child and adolescent population.

Keywords: new coronavirus infection, virus elimination, intoxication syndrome, fever, weakness, risk group, blood clotting system.

Прошло более года с начала пандемии новой коронавирусной инфекции, но, несмотря на накопленные данные об особенностях эпидемиологии, клиники и прогноза заболевания, наблюдения за состоянием переболевших детей и подростков, большинство этих моментов раскрыты не полностью. Литературные данные по распространенности COVID-19 и клинике заболевания менялись практически ежемесячно. При этом за последний год ситуация с заболеваемостью COVID-19 у детей серьезно изменилась [1, 2]. Поэтому статистические данные о распространенности новой коронавирусной инфекции у детей и подростков в течение 2021 г. обновлялись практически еженедельно [2, 3, 4].

В начале пандемии COVID-19, объявленной ВОЗ 11 марта 2020 г., доля заболевших детей не превышала 1%. Заболевание в большинстве случаев протекало в бессимптомной или легкой формах с крайне редким летальным исходом [1, 2]. Однако в течение 2021 г. и в начале 2022 г. распространение новой коронавирусной инфекции в детской популяции превысило 9,5%, резко увеличилась госпитализация детей и подростков, летальные исходы от COVID-19 стали регистрироваться практически в каждом регионе страны [3, 5, 6].

По мнению многих исследователей, ведущим звеном патогенеза новой коронавирусной инфекции является поражение бронхолегочной системы с развитием дыхательной недостаточности (ДН) различной степени тяжести и формированием у 10–15% детей и подростков сочетанной патологии в сопряженно расположенных органах, в первую очередь в сердечно-сосудистой системе, в желудочно-кишечном тракте, с развитием мультивоспалительного синдрома (МВС) [7, 8].

В литературе активно обсуждается роль в патогенезе COVID-19 функционального взаимодействия между кишечником и легкими как двунаправленной коммуникационной оси. Предполагается, что часть респираторных инфекций нередко сопровождаются симптомами поражения всего пищеварительного тракта или в виде отдельной дисфункции кишечника. Поэтому возможен не только нисходящий путь заражения, но и восходящий, который чаще обнаруживается у пациентов с патологией системы пищеварения [9, 10, 11].

В большинстве случаев пациенты поступают в инфекционный стационар только на 6–8-й день заболевания, что серьезно затрудняет дифференциацию возбудителя заболевания, проведение его топической диагностики, анализ первичных клинических проявлений заболевания и эффективную терапию новой коронавирусной инфекции [4, 7, 12]

Имеющийся в открытом доступе информационный портал «Стопкоронавирус.РФ» оперативно информирует специалистов и общественность страны об уровне заболеваемости, распространенности и летальности COVID-19 во всех субъектах России. Однако на портале полностью отсутствует информация о частоте случаев заболевания у детей и подростков как по отдельным регионам, так и по РФ в целом. Это не позволяет оперативно прогнозировать

клинико-эпидемиологическую ситуацию в отдельных субъектах России в зависимости от уровня пораженности детской популяции новой коронавирусной инфекцией, своевременно выявлять закономерности распространения заболевания, определять группы риска, проводить дифференцированные программы профилактики инфекции. Поэтому в связи с этими причинами и постоянными изменениями циркулирующих серотипов новой коронавирусной инфекции многие аспекты проблемы до сих пор не изучены до конца.

Целью настоящего исследования являлось выявление клинико-лабораторных особенностей течения COVID-19 у детей и подростков с тяжелой и среднетяжелой формой заболевания, проходивших лечение в инфекционном стационаре в течение 2020–2021 гг.

Кроме того, была проведена оценка состояния здоровья детей и подростков, перенесших COVID-19, для определения групп риска по инфицированию новой коронавирусной инфекцией у пациентов с бессимптомной и легкой формами заболевания.

**Материалы и методы исследования.** Под нашим наблюдением находились 120 детей и подростков, проходивших лечение в инфекционном стационаре со средней и тяжелой степенью тяжести COVID-19 с июня 2020 г. по май 2021 г. в возрасте от 3 до 18 лет. Из них 64 (53,7%) были мальчики и 56 (46,3%) – девочки ( $p=0,042$ ).

Пациентов в возрасте от 3 до 7 лет было 28 (23,3%), от 8 до 14 лет – 45 (37,5%) и от 15 до 18 лет – 49 (39,2%). Из всех госпитализированных детей 78 (65,1%) имели среднюю, 43 (27,5%) – тяжелую и 9 (7,5%) пациентов перенесли тяжелую степень COVID-19, осложненную мультивоспалительным синдромом (МВС).

У всех больных имелось подписанное законным представителем информированное согласие на обработку персональных данных, собранных в ходе данного наблюдательного исследования. Кроме того, в группу сравнения были включены 35 детей и подростков с лабораторно подтвержденным COVID-19, протекавшим в легкой и бессимптомной форме, проходивших диспансерное наблюдение в детской поликлинике ГУЗ «ЦГКБ г. Ульяновска» в течение 12 месяцев 2020–2021 гг.

Верификацию диагноза COVID-19 и определение длительности выделения коронавируса у детей и подростков, включенных в исследование, производили с помощью мазков в назофарингиальных смывах, взятых у пациентов методом ОТ-ПЦР с использованием реагентов «Ампли Сенс»®<sub>2</sub>, duo («Центрлабсервис», Российская Федерация), которые обеспечивали выявление специфических фрагментов нуклеиновых кислот РНК коронавирусов SARS-CoV-2. Мазки из носоглотки брались у каждого пациента от 2 до 5 раз до получения отрицательного результата.

Всем пациентам проводились общий и биохимический анализы крови, суточная пульсоксиметрия, ЭКГ; ЭхоКГ – 17 (19,2%), у 50 (41,6%) больных исследовалась

коагулограмма; 51 (42,5%) проводилось УЗИ брюшной полости, 93 (77,5%) – рентгенография грудной клетки и 16 (13,2%) – компьютерная томография органов грудной клетки (КТ).

Дизайн работы включал в себя перспективное открытое сравнительное исследование. Все пациенты, проходившие стационарное лечение, были разделены на три группы по степени тяжести заболевания: среднетяжелая без ДН, тяжелая без ДН и тяжелая – с развитием МВС и ДН, требовавших высокоспециализированного лечения в отделении реанимации.

Показаниями для госпитализации пациентов с COVID-19 являлись критерии, изложенные во «Временных методических рекомендациях по диагностике, лечению и реабилитации новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (версия 14)», которые использовались с учетом особенностей детского и подросткового организма [2].

Основным показанием направления детей и подростков в инфекционный стационар являлось наличие тяжелого и среднетяжелого течения COVID-19, проявлявшегося температурой 39°C и выше в течение 2 и более дней, одышкой в покое или при незначительной двигательной активности, что сопровождалось снижением сатурации кислорода ниже  $SpO_2 < 92\%$ .

Важными клиничко-анамнестическими факторами, приводившими к госпитализации ребенка, были наличие у него хронических заболеваний легких или почек, в том числе бронхиальной астмы, муковисцидоза, бронхолегочной дисплазии, рецидивирующих бронхитов, хронического пиелонефрита, органической патологии ЦНС (эпилепсии, детского церебрального паралича (ДЦП)) и сердечно-сосудистой системы (врожденных пороков сердца, артериальной гипертензии). При госпитализации также учитывалось место проживания таких детей, в первую очередь сельская местность, где получение специализированной медицинской помощи крайне затруднено [2, 4, 8].

Для оценки степени клинических проявлений синдромов использовали наиболее выраженные проявления COVID-19: степень интоксикационного и катарального синдромов, лихорадки, одышки. Анализировались основные жалобы и симптомы новой коронавирусной инфекции: слабость, головная боль, потливость, кашель, боли в мышцах и суставах, изменение вкуса и обоняния, состояние ЭКГ, биохимические и клинические показатели крови, коагулограмма, КТ и рентгенография органов грудной клетки.

Степень проявления клинических симптомов COVID-19 оценивали по 6-балльной шкале: 0 – отсутствие симптома, 1 – слабо выраженный, 2 – средняя степень выраженности без ДН, 3 – средняя степень тяжести с признаками ДН, 4 – выраженный симптом с изолированным поражением висцеральных органов и ДН, 5 – значительно выраженный с отдельными признаками МВС, 6 – значительно выраженный с полиорганной недостаточностью и МВС, требуется применение заместительной терапии.

Для оценки динамики и степени выраженности интоксикационного и катарального синдромов, лихорадки использовали совокупную балльную оценку с учетом всей выявленной симптоматики. Степень одышки оценивали по частоте дыхания в покое и насыщению крови SpO<sub>2</sub>.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета статистических программ Statistica for Windows. Значимость различий средних величин и частоты выявляемости признаков в различных клинических группах оценивали с помощью параметрических параметров с использованием t-критерия Student. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ . Достоверность различий для абсолютных показателей определяли с помощью критерия Mann–Whitney. Для сравнения несвязанных качественных показателей применяли точный критерий Fisher.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Полученные результаты показали, что средний возраст основной группы детей и подростков составил  $12,6 \pm 0,8$  года [медиана  $13,6 (8,4 \pm 2,2)$ ].

Изучение анамнеза COVID-19 позволило установить, что 63 (52,5%) пациентов поступали в стационар в первые 3 дня, 31 (25,8%) – на 5-й день и 26 (21,7%) – на 6–8-е сутки от начала болезни ( $p < 0,005$ ). Медиана дня, на который были госпитализированы дети, составила 5-й день болезни [4,0;8.5], что соответствовало периоду разгара заболевания.

Анализ анамнеза жизни показал наличие группы риска у 117 (97,5%) обследованных. При изучении особенностей беременности выявлено, что 87 (72,5%) матерей имели различную патологию беременности и перинатального периода, в том числе 40 (35,1%) – гестоз, 31 (32%) – угрозу прерывания беременности и 27 (32,3%) – анемию. У 9 (7,5%) госпитализированных детей указанные данные получить не удалось.

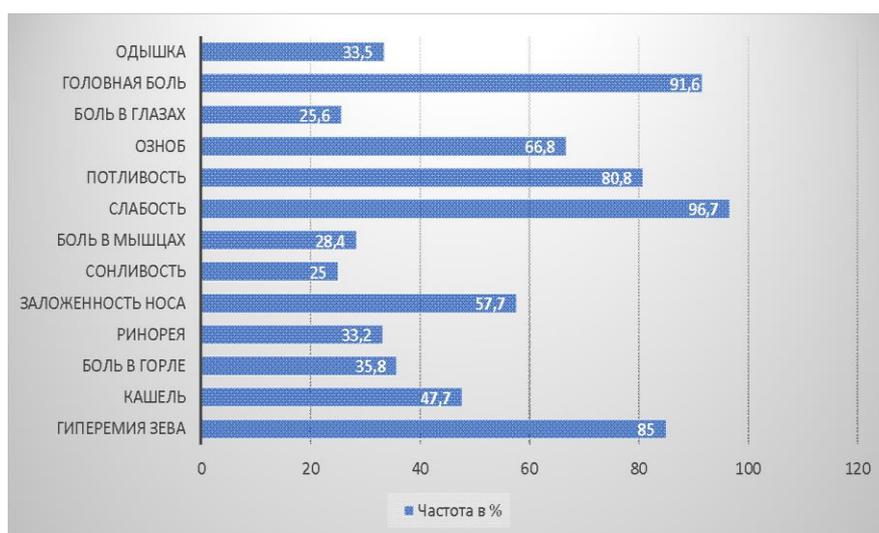
Осложнения течения беременности были установлены у 101 (84,1%) матери, в том числе у 40% беременных – слабость родовой деятельности, у 12% (10,6) – кесарево сечение. Задержка внутриутробного развития отмечалась у 23 (19,1%) обследованных. Обращает внимание высокая выявляемость перинатального поражения ЦНС в виде резидуальной энцефалопатии у 93 (77,5%) детей, отклонений сердечно-сосудистой системы у 75 (62,5%) пациентов (открытое овальное окно (ООО), дефект межпредсердной перегородки или желудочков, малые аномалии развития сердца (МАРС)).

Эти нарушения к 3–5 годам у 42 (35,6%) детей сочетались с функциональными отклонениями в состоянии электрогенеза сердца, проявлявшимися нарушениями реполяризации миокарда, неполной блокадой правой ножки пучка Гиса – у 11 (6,6%), у 4 (2,5%) – неполной блокадой левой ножки пучка Гиса, синдромом тахикардии – у 33 (27,5%).

Сочетание двух и более электрокардиографических симптомов было выявлено у 56 (46,6%) детей с COVID-19.

По результатам стационарного лечения и клинико-лабораторной оценки течения COVID-19 установлено, что заболевание проявлялось у 39 (32,5%) детей внебольничной пневмонией, у 35 (29,1%) – острым бронхитом и у 46 (38,4%) – острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ). При этом перенесли внебольничную пневмонию только 11 (16,9%) пациентов со средней тяжестью COVID-19, 20 (46,5%) детей с тяжелой формой заболевания и 9 (100%) – с тяжелой формой, осложненной МВС и ДН ( $p=0,001$ ).

Тетрада симптомов проявлялась у 116 (96,7%) больных, она характеризовалась выраженной слабостью (96,7%) и потливостью у 96 (80,8%) пациентов (первый симптом). У 20 (17,2%) подростков 15–17 лет она не позволяла самостоятельно вставать с кровати, что сочеталось с нарушением сна (второй симптом) у 52 (43,3%) госпитализированных. Причем у 26 (21,6%) пациентов этот симптом появлялся даже при нормальной температуре, что практически не характерно для любого другого вирусного заболевания (рис. 1) [13, 14].



*Рис. 1. Тетрада симптомов*

Достоверных различий в распространенности этих симптомов у больных средней и тяжелой формами COVID-19 без МВС установлено не было ( $p>0,05$ ).

Третьим патогномичным симптомом COVID-19 являлась головная боль, которая была выявлена у 110 (91,6%) пациентов, в том числе у 62 (51,6%) госпитализированных впервые на фоне полного здоровья. При этом у детей старше 11 лет головная боль локализовалась в лобной и теменной частях головного мозга, появлялась в утренние часы и

сочеталась с выраженной потливостью у 48 (40,0%) пациентов, в том числе на фоне нормальной или субфебрильной температуры.

Эти клинические проявления возникали уже в первые часы заболевания и носили необычный характер, сохраняясь даже после литического снижения температуры до 36,7–36,1°C. По результатам катамнестического опроса, проведенного у 27 (22,5%) выписанных из стационара детей и подростков, головная боль у них сохранялась до 1,5–2 месяцев, внезапно исчезая практически без проведения симптоматической терапии.

Четвертым симптомом тетрады у 108 (90,0%) детей и подростков с COVID-19 являлась лихорадка разной степени выраженности. Повышение температуры тела при поступлении в стационар до 38,0°C градусов регистрировалось у 14 (11,6%) госпитализированных, выше 38,0–38,5°C – у 29 (24,2%), 38,5–39,0°C – у 51 (42,6%), и более 39°C – у 14 (11,6%) пациентов. Без температурной реакции были госпитализированы 12 (10,0%) детей со средней степенью тяжести (по социальным показаниям). Температура у большинства пациентов достигала своего максимума к 3–4-му дню с момента госпитализации и затем литически снижалась к 5-му дню до 36,7–37,5°C. Среднее значение температуры составило 38,2°C±0,3°C, минимальное – 36,1°C±0,3°C максимальное – 40,3°C±0,9°C (рис. 2).

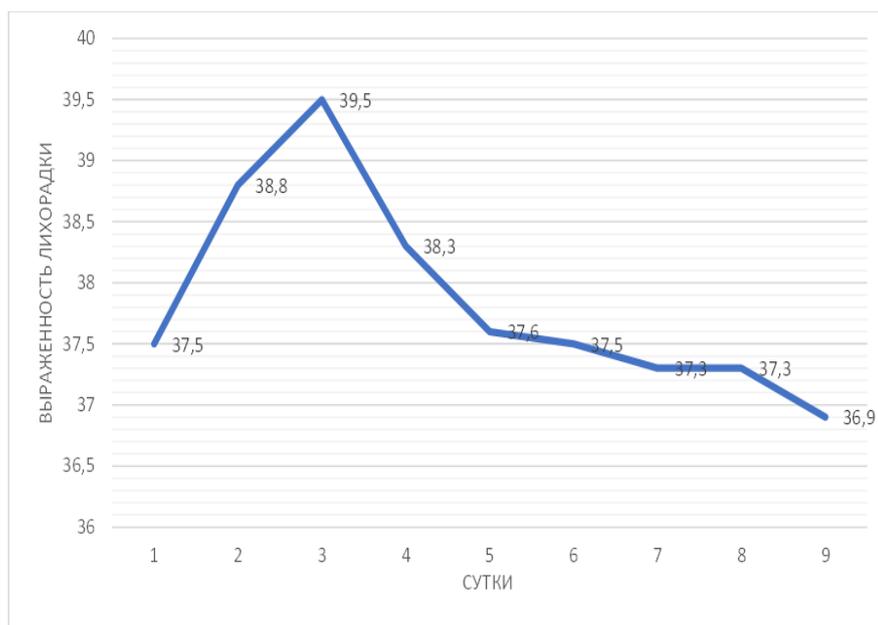


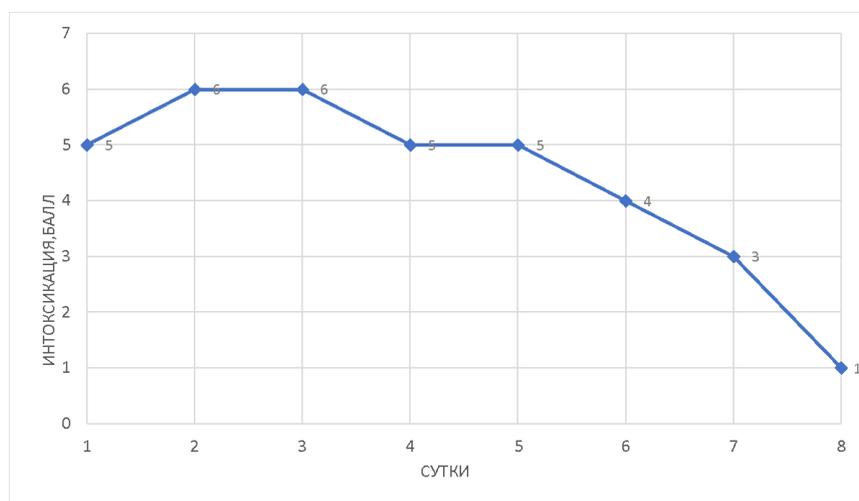
Рис. 2. Изменение температуры пациентов

Дальнейшее наблюдение за динамикой температуры у пациентов с COVID-19 показало, что ее уровень окончательно нормализовался к 8–9-му дню у 109 (90,3%) госпитализированных.

При этом корреляционная зависимость между тяжестью заболевания и степенью лихорадочной реакции была установлена только у пациентов с тяжелой степенью COVID-19

и полиорганной недостаточностью, требовавшими лечения в реанимационном отделении ( $p < 0,05$ ). Между другими группами пациентов этой зависимости обнаружено не было ( $p > 0,05$ ).

Интоксикационный синдром у всех пациентов проявлялся выраженной слабостью (100%). Это был самый распространенный симптом COVID-19 в исследовании. Он сопровождался значительной потливостью у 97 (80,8%) детей, у 80 (66,8%) – ознобом и у 69 (57,5%) – гипертермией. Выраженная слабость и изменения пищевых пристрастий у этих пациентов сохранялись и при нормализации температуры в течение 1–1,5 месяца после выписки из стационара. Интоксикационный синдром достигал максимальной степени выраженности к концу 2-х суток и постепенно уменьшался с 3-го дня до минимального уровня к 8-му дню госпитализации (рис. 3).

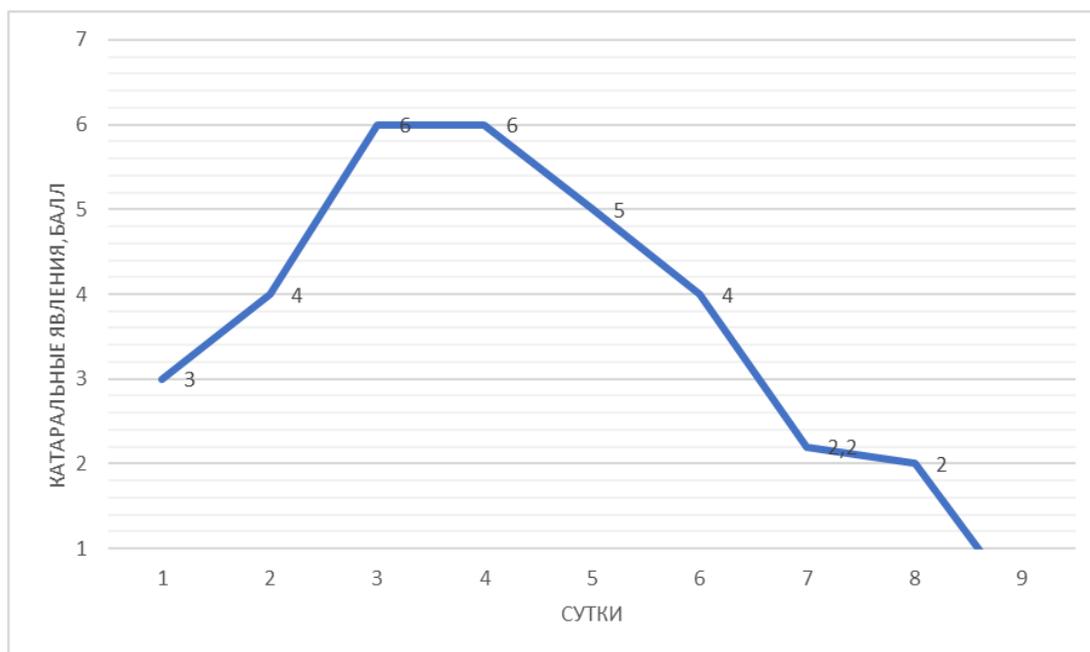


*Рис. 3. Динамика интоксикационного синдрома*

У 110 (91,6%) пациентов со средней и тяжелой формой COVID-19 без ДН интоксикационный синдром сочетался с дисфункцией вегетативной нервной системы в виде головной боли и парестезий. Эти расстройства сопровождались и другими признаками поражения ЦНС в первые 5 дней госпитализации: болями в мышцах у 34 (28,4%), в суставах у 22 (18,3%), в глазах у 31 (25,8%) детей.

Ряд авторов считают, что у взрослых диссеминация SARS-CoV-2 из системного кровотока через измененную или истонченную пластину решетчатой кости приводит к головокружениям и частому поражению черепно-мозговых нервов, в том числе обонятельного [13,14]. При средней степени COVID-19 этих изменений нами установлено не было [15, 16]. Одышка как один из важнейших симптомов вирусного поражения легких и висцеральных органов у взрослых в нашем исследовании была выявлена только у 40 (33,5%) пациентов [2, 17, 18]. Одышка у пациентов со средней и тяжелой формой COVID 19 имела волнообразное

течение с максимальной выраженностью (6 баллов) к 3–5-му дню госпитализации. Это происходило на фоне интенсивной терапии ( $p < 0,001$ ).



*Рис. 4. Динамика выраженности одышки*

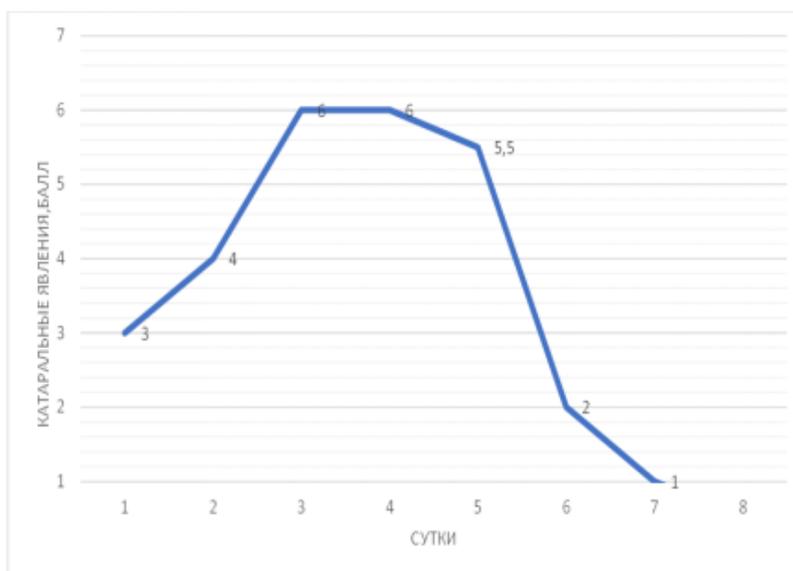
Данные американских исследователей показали, что лишь 13% пациентов детского возраста сообщают об одышке, 56% – о лихорадке, 54% – о кашле по сравнению с 43%, 56% и 80% соответственно пациентов 18–64 лет [2].

Изменение степени выраженности ДН происходило на фоне снижения степени выраженности интоксикационного и гипертермического синдромов, мышечных и суставных болей. Это, по нашему мнению, возможно, связано с восстановлением баланса в регуляции функций периферической нервной системы, уменьшением дисфункции дыхательных структур и снижением вирусной нагрузки у ребенка.

Одним из важных симптомов поражения респираторного тракта является кашель, который обнаруживался у 57 (47,7%) пациентов. Он носил сухой навязчивый характер у 35 (29,1%) детей, исчезая во сне, что совпадает с данными ряда зарубежных и отечественных исследователей [7, 16, 18]. У 21 (17,5%) больного кашель носил влажный характер с выделением серозной мокроты и сопровождался умеренной одышкой у 19 (15,8%) госпитализированных.

Сочетание навязчивого кашля с небольшим количеством мокроты и одышкой являлось одной из причин госпитализации ребенка. У большинства детей и подростков признаки ДН протекали на фоне незначительного повышения температуры до 38°C. Эти признаки ДН проявлялись двумя клиническими пиками (на 3-й и 4-й день с момента госпитализации) с резким исчезновением этих симптомов к 8-му дню пребывания в стационаре. Максимум выраженности катарального синдрома отмечался на 3–5-й день госпитализации, у 103

пациентов (85,8%) он сочетался со значительной гиперемией зева, у 36 (31,2%) – с ринореей, у 40 (35,8%) больных – с болью в горле.



*Рис. 5. Динамика выраженности катарального синдрома*

Анализ состояния здоровья пациентов со средней степенью тяжести COVID-19 показал, что до госпитализации только 16 (13,3%) детей были отнесены к первой группе здоровья. В структуре патологии у 33 (42,3%) пациентов со средней степенью тяжести были выявлены заболевания ЦНС, в том числе у 5 (6,4%) – ДЦП, у 27 (34,1%) – резидуальная энцефалопатия, у 21 (26,9%) – синдром повышенной двигательной активности (n=78). У 21 (26,4%) ребенка нарушения ЦНС имели сочетанный характер. Распространенность хронической патологии у больных с перенесенной тяжелой формой COVID-19 не имела достоверных отличий от пациентов со средней степенью тяжести ( $p > 0,05$ ), за исключением 9 (100%) детей, которые поступили в стационар с врожденными пороками сердца и тяжелой формой COVID-19 с МВС ( $p < 0,05$ ).

Состояние здоровья пациентов и особенности течения COVID-19 показали наличие патогенетической связи между ними, что, по нашему мнению, указывает на общность поражений органов и систем у взрослых и детей [2, 10, 16]. Различия в степени тяжести заболевания у детей и взрослых связаны с разной частотой распространенности патологии сердечно-сосудистой и ЦНС. Взрослые пациенты достоверно чаще страдают различными хроническими заболеваниями, преимущественно сердечно-сосудистой и нервной систем, у них достоверно чаще выявляются разнообразные морфофункциональные изменения в организме, чем у детей и подростков.

Отсутствие или наличие этих изменений определяют тяжесть заболевания и исход COVID-19 в детской популяции. По-видимому, это связано с имеющимися защитными механизмами в ЦНС у пациентов молодого возраста, создающими выраженные адаптационные барьеры в организме, и отсутствием у большей части детей органического поражения головного мозга, сердечно-сосудистой системы и другой сопутствующей патологии [15, 18, 19].

Таким образом, можно предположить, что высокая степень распространенности морфофункциональных изменений в ЦНС и сердечно-сосудистой системе способствовала более высокому риску заражения COVID-19.

ЦНС у детей и подростков с новой коронавирусной инфекцией является одной из главных органов-мишеней во всех возрастных группах. Степень ее пораженности, как правило, увеличивалась на фоне сопутствующей патологии и манифестации клинических проявлений COVID-19. Следует предположить, что при наличии морфофункциональных отклонений в ЦНС ребенка вирус SARS-CoV-2 легче проникает через гематоэнцефалический барьер, вызывая в нем изменения по типу ковидного синдрома с поражением черепно-мозговых нервов [7, 8]. За характером и степенью изменений в ЦНС требуется дальнейшее наблюдение на педиатрическом участке. Появление головных болей, изменения в мышечной и костной системах у пациентов с COVID-19 требуют обязательной консультации и динамического наблюдения у невролога и ортопеда.

Нельзя исключить, что перенесенная в детском и подростковом возрасте новая коронавирусная инфекция станет пусковым механизмом формирования органической неврологической патологии и сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых. Это, по нашему мнению, будет зависеть от неспецифических факторов формирования морфофункциональных отклонений в организме.

Анализ состояния здоровья пациентов, перенесших тяжелые формы COVID-19 с ДН и МВС, показал, что 6 (66,6%) детей имели органическую патологию головного мозга (ДЦП, резидуальную энцефалопатию с выраженными поведенческими реакциями, эпилепсию). Сочетание COVID-19 с бронхолегочной дисплазией, которое было выявлено у 3 (33,4%) пациентов (n=9), требовало лечения в отделении реанимации, так как из-за развития МВС они нуждались в экстренной высокоспециализированной медицинской помощи и проведении расширенного диагностического поиска [15, 19].

При поступлении в стационар всем детям проводилось ПЦР-исследование с обратной транскрипцией РНК возбудителя SARS-CoV-2, который был выявлен у 98 (81,6%) пациентов. Повторное тестирование, проводившееся на 5-й день, показало, что 29 (24,8%) пациентов продолжали выделять РНК вируса на фоне интенсивной лекарственной терапии. На 10–11-й

день заболевания выделение возбудителя отмечалось у 13 (10,8%) пациентов, на 12–14-й – у 6 (5,0%), и у 10 (9,2%) детей и подростков вирус обнаруживался более 5 раз. Частота выделения вируса SARS-CoV-2 составила 78,2% (n=78) у больных со средней степенью тяжести заболевания и у 90,6% (n=43) пациентов – с тяжелой формой COVID-19 без МВС (p=0,028).

Из 39 пациентов, перенесших внебольничную пневмонию в сочетании с новой коронавирусной инфекцией, у 32 (82,1%) обследованных был выделен возбудитель заболевания (p=0,03). При этом 6 (5,0%) больных этой группы были выписаны по просьбе законных представителей, и санация от вируса SARS-CoV-2 у них происходила уже в амбулаторно-поликлинических условиях.

Показатели периферической крови у 34 (28,3%) пациентов характеризовались нормальным уровнем лейкоцитов ( $7,5 \times 10^9/\text{л} \pm 1,2/\text{л}$ ). У 68 (56,6%) больных отмечалась умеренно выраженная лейкопения ( $3,2 \times 10^9/\text{л} \pm 0,93/\text{л}$ ). Только у 18 (15,1%) обследованных отмечался лейкоцитоз разной степени тяжести ( $9,7 \times 10^9/\text{л} \pm 1,8/\text{л}$ ) (p<0,005). У 28 (23,3%) пациентов выявлялся лимфоцитоз. Следует отметить, что увеличение количества лейкоцитов, по нашим данным, не имело корреляционной зависимости от степени тяжести заболевания, за исключением 9 (7,5%) пациентов (r=0,035; p=0,285), которые проходили лечение в реанимационном отделении с тяжелой формой COVID-19, осложненной МВС (p=0,002).

Увеличение СОЭ было установлено у 36 (30,0%) госпитализированных детей и составило в среднем  $22,4 \pm 3,6$  мм/ч. Все пациенты с повышенной СОЭ были в возрасте от 12 до 18 лет. Чаще эти изменения обнаруживались у девочек (58,3%), чем у мальчиков (41,7%), и носили статистически значимые различия ( $\chi^2=13,82$ , p = 000).

В биохимическом анализе крови у 18 (15,0%) пациентов было обнаружено повышение показателя С-реактивного белка по сравнению с референсным показателем, который составил  $5,4 \pm 1,3$  мг/л (p=0,012). Уровни АЛТ, АСТ находились в пределах референсных значений (p=0,256). В биохимическом анализе крови у 92 (76,3%) пациентов было установлено незначительное, но достоверное снижение показателя общего белка, которое в среднем составило  $61,4 \pm 5,6$  мг/л (p<0,04).

Отклонения в коагулограмме были выявлены только у 13 (26,0%) больных из 50 обследованных, но они носили недостоверный характер (p>0,05). У этих больных протромбиновое время составило  $26,6 \pm 4,6$  сек, АЧТВ –  $45,4 \pm 8,3$  сек, фибриноген –  $3,59 \pm 0,63$  г/л (p>0,05), что отличается от первых данных о лабораторных особенностях проявлений новой коронавирусной инфекции у детей и подростков [7, 17, 20].

Корреляционный анализ зависимости уровня тромбоцитов от степени тяжести COVID-19 показал, что достоверные изменения этого показателя были обнаружены только у 8 (88,8%) из 9 пациентов, проходивших лечение в реанимационном отделении с тяжелой формой

заболевания в сочетании с МВС. Уровень тромбоцитов периферической крови у 47 (39,1%) больных составил  $256,3 \times 10^9 \pm 48,3$  тыс ( $p=0,043$ ). При этом их число было ниже референсного значения на 5-й день госпитализации, снижаясь до  $214,8 \times 10^9 \pm 12,3$  тыс. ( $p=0,028$ ), АЧТВ, наоборот, увеличивалось до  $36,8 \pm 2,6$  сек, фибриноген – до  $5,8 \pm 1,2$  г/л ( $p=0,004$ ). Эти особенности были установлены у 7 (8,9%) пациентов со средней степенью тяжести и у 14 (32,5%) больных с тяжелой формой COVID-19 ( $p=000$ ).

Анализ анамнеза жизни показал наличие групп риска детей с бессимптомным и легким течением COVID-19. Соотношение мальчиков и девочек составило 1,1:1 ( $p=0,750$ ), возраст детей –  $9,4 \pm 0,9$  года (медиана 10,2 [14,3 $\pm$ 3,2]). У 25 (72,4%) матерей беременность протекала с умеренно выраженным или выраженным гестозом в первой или второй половине беременности. У 23 (82,8%) обследованных патология беременности проявлялась хронической фетоплацентарной недостаточностью, у 15 (42,8%) – осложнениями в родах.

Анализ развития детей, перенесших COVID-19 в легкой или бессимптомной формах, показал, что у 28 (81,3%) детей и подростков к 3 годам сформировалось неспецифическое поражение головного мозга, которое у 25 (71,4%) пациентов к 7 годам трансформировалось в топическое поражение ЦНС в виде резидуальной энцефалопатии. Это состояние у 21 (60,0%) пациента сочеталось с синдромом повышенной двигательной активности, неустойчивостью поведения (депрессией или агрессией), появлением на ЭЭГ головного мозга у 5 (12,8%) очагов непостоянной эпилептической активности, дисфункции стволовых структур мозга. На протяжении более 6 месяцев от заражения вирусом COVID-19 у этих детей отмечались непостоянные головные боли, поведенческие расстройства, что характерно, по данным литературы, для 25–35% пациентов с перенесенной новой коронавирусной инфекцией [5, 13]. При этом изменение обоняния, вкуса, аппетита было обнаружено нами только у 5 (14,3%) пациентов с тяжелой формой заболевания.

Кроме того, следует выделить основные жалобы и клинические проявления пациентов с легкой формой новой коронавирусной инфекции: у 27 (77,1%) детей отмечалась выраженная слабость, у 16 (45,7%) – потливость, у 12 (34,2%) – лихорадка до  $38^\circ\text{C}$ , у 11 (31,4%) – головная боль в сочетании с болезненностью в суставах и мышечными парестезиями. В лабораторных показателях анализа крови увеличение СОЭ отмечалось только у 4 (11,4%) обследованных, специфических проявлений COVID-19 у детей с легкой формой заболевания нами обнаружено не было. Отмечались лишь менее выраженные клинические проявления тетрады заболевания без лабораторных отклонений, что было характерно для пациентов со средней степенью новой коронавирусной инфекции.

Проведенная ежегодная диспансеризация детей и подростков в 2021 г. позволила выявить морфофункциональные изменения ЦНС у 25 (71,4%), морфофункциональные

нарушения сердечно-сосудистой системы – у 15 (42,8%), различные отклонения в опорно-двигательной системе – у 17 (48,5%), в том числе у 12 (34,2%) – плоскостопие, у 5 (14,2%) пациентов – вальгусную деформацию стоп и у 2 (5,7%) – отдаленные последствия пареза Дюшена–Эрба.

Кроме того, в структуре общей заболеваемости у 27 (77,1%) пациентов с легкой и бессимптомной формами COVID-19 выявлялись сочетанные нарушения сердечно-сосудистой системы, у 5 (14,2%) – хронические заболевания мочеполовой системы и у 4 (11,4%) – патология пищеварительного тракта. У 17 (48,0%) этих детей и подростков данные изменения сочетались с отклонениями в состоянии электрогенеза сердца, в том числе у 11 (28%) был выявлен синдром нарушения реполяризации миокарда, у 5 (11,2%) – нарушение проводимости различной степени вплоть до блокады правой или левой ножки пучка Гиса, у 2 (5,7%) – укорочение интервала PQ<0,1 мс. У 11 (28%) пациентов обнаруживались очаги инфекции в виде аденоидов и хронического тонзиллита. По результатам диспансеризации лишь 1 девочка 11 лет из группы сравнения была отнесена к первой группе здоровья.

**Заключение.** Результаты наблюдательного исследования по изучению особенностей COVID-19 у детей и подростков со средней и тяжелой формами заболевания показали, что у них диагностируется ряд постоянных симптомов заболевания, характерных для пациентов от 3 до 18 лет, проходивших стационарное лечение. Прежде всего у 96,7% больных выявлялась клиническая тетрада симптомов, включающая в себя выраженную слабость (96,7%) с нарушением сна, головную боль определенной локализации (91,6%), значительную потливость (80,8%), лихорадку с повышением температуры до 38–39,5°C (88,8%).

Общеизвестные признаки COVID-19, характерные для пациентов старших возрастов: одышка, кашель, снижение SpO<sub>2</sub><92%, увеличение показателей свертывающей системы, маркеров воспаления и глюкозы крови (на фоне гормональной терапии) – не являлись характерными симптомами COVID-19 у детей и подростков, за исключением 13 (16,6%) пациентов со средней формой, 11 (25,8%) – с тяжелой, 9 (100%) – с тяжелой формой заболевания и МВС, ДН [21, 22].

Лабораторные показатели крови у пациентов с новой коронавирусной инфекцией свидетельствуют об отсутствии достоверного увеличения СОЭ, лейкоцитов, СРБ у большинства пациентов (p=0,086). Их незначительное и кратковременное увеличение не было связано с тяжестью заболевания и не может рассматриваться в качестве оценки активности воспалительного процесса, за исключением больных, перенесших МВС с дыхательной недостаточностью [23, 24, 25].

У 82,3% пациентов с сочетанием тяжелой формы COVID-19 и внебольничной пневмонии выделялся возбудитель SARS-CoV-2. Анализ повторной идентификации вируса у детей и подростков со средней и тяжелой формами заболевания показал, что применение в процессе лечения препаратов рекомбинантного интерферона альфа 2b в сочетании с антиоксидантами, в том числе Виферона® в виде ректального суппозитория, не оказало достоверного влияния на скорость элиминации вируса у части пациентов, что требует дальнейших клинических исследований ( $p=0,037$ ) [13, 26].

Имеющиеся литературные данные о том, что большинство заразившихся детей и подростков, у которых COVID-19 протекает в бессимптомной или легкой формах, являются здоровыми детьми, в нашем исследовании не получили своего подтверждения [13, 27]. Полученные результаты показали, что 71,4% пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, имели патологию центральной и периферической нервной системы, что нередко сочеталось с различными отклонениями в состоянии опорно-двигательного аппарата и морфофункциональными изменениями в сердце.

Следует предположить, что дети до 18 лет, имеющие указанную патологию, являются группой повышенного риска по инфицированию COVID-19, особенно посещающие образовательные учреждения. Поэтому при неблагоприятной эпидемиологической ситуации по новой коронавирусной инфекции в регионах эти пациенты нуждаются в плановом тестировании и первоочередной вакцинации, являясь группой повышенного риска по заражению COVID-19.

Состояние здоровья пациентов и особенности течения COVID-19 показали наличие достоверной патогенетической связи между ними, что, по нашему мнению, указывает на общность поражений органов и систем у взрослых и детей. Различия степени тяжести заболевания в детской и подростковой популяции связаны с частотой распространенности хронической патологии сердечно-сосудистой и нервной систем, более выраженными морфофункциональными изменениями в органах и системах у взрослых пациентов.

Следует предположить, что отсутствие этих изменений влияет на степень тяжести и исход COVID-19, уменьшая выраженность клинических симптомов заболевания, делая его исход более благоприятным в детском возрасте. Увеличение числа детей и подростков, перенесших COVID-19, требует разработки, внедрения и принятия приказа по углубленной диспансеризации детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, по аналогии с приказом МЗ РФ от 01.07.2021 № 698н «Об утверждении Порядка направления граждан на прохождение углубленной диспансеризации, включая категории граждан, проходящих углубленную диспансеризацию в первоочередном порядке» [28].

Преобладание у детей и подростков бессимптомных и более легких форм COVID-19 указывает на процесс вирусного взаимодействия и их конкуренцию в детском возрасте. Это вызывает более легкое течение новой коронавирусной инфекции, так как при частых заболеваниях респираторного тракта происходит выработка параллельного иммунитета и к другим типам вирусов. Это, возможно, связано с особенностями строения рецепторов ангиотензинпревращающего фермента АПФ2, который экспрессирует в органы дыхания и пищеварительного тракта вирус, тем самым снижая степень тяжести заболевания [6, 8, 13].

По нашему мнению, своевременная госпитализация и изоляция больных с легкой и бессимптомной формами COVID-19, имеющих сочетанные морфофункциональные нарушения сердечно-сосудистой системы и ЦНС, может послужить фактором профилактики осложнений и развития постковидного синдрома у переболевших детей. Все это требует дальнейшей программы исследований, изучения клинико-лабораторных особенностей ковида у детей и подростков, поскольку продолжающиеся мутации и появление новых серотипов вируса, в том числе SARS-CoV-2 Omicron, постоянно будут менять наши представления об эпидемиологии, клинике и тактике лечения новой коронавирусной инфекции [5, 8, 18].

В дальнейшем будет необходимо провести оптимизацию протоколов инструментального и лабораторного обследования, динамического наблюдения за выявленными группами повышенного риска заражения COVID-19. Многофакторность проблемы потребует дальнейшего поиска новых этиотропных форм лечения, дальнейшего диспансерного наблюдения за детьми и подростками, перенесшими новую коронавирусную инфекцию.

### Список литературы

1. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID19 is suspected. World Health Organization. 2020. P. 1-6.
2. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации версия 14 (22.12.21). Коллектив авторов. 2020. С. 101-106.
3. Kelvin A.Alyson A., Scott. Halperin. Covid-19 in children: the link in the transmission chair. Lancet Infection Diseases. 2020. vol. 20. no. 6. P. 633-634.
4. Намазова-Баранова Л.С. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей (состояние на апрель 2020) // Педиатрическая фармакология. 2020. Т. 17. № 2. С. 85-94.

5. Русинова Д.С., Никанов Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Глазкова Г.П., Вишнева Е.А., Кайтукова Е.В., Привалова Т.Е. Первые результаты наблюдения за детьми, переболевшими COVID-19 в Москве // Педиатрическая фармакология. 2020. Т. 17. № 2. С. 74-82.
6. She J., Liu L., Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. Journal Medical Virology. 2020. vol. 92. no.7. P. 747-754.
7. Александрович Ю.С., Байбарина Е.Н., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Зверева Н.Н., Иванов Д.О., Крючко Д.С., Коновалов И.В., Куличенко Т.В., Лобзин Ю.В., Мазанкова Л.Н., Намазова-Баранова Л.С., Петренко Ю.В., Прометной Д.В., Пшениснов К.В., Ртищев А.Ю., Сайфуллин М.А., Селимзянова Л.Р., Усков А.Н., Федосеенко М.В., Харькин А.В., Чумакова О.В., Эфендиева К.Е., Яковлев А.В. Ведение детей с заболеванием, вызванным новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2) // Педиатрическая фармакология. 2020. Т. 17. № 2. С. 103-118.
8. Горелов А.В., Николаева В.С., Акимкин В.Г. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: особенности течения у детей в Российской Федерации // Педиатрия. 2020. Т. 99. № 6. С. 57-62.
9. Лабзин Ю.В., Вильниц А.А., Костик М.М., Бехтерева М.К., Усков А.Н., Скрипченко Н.В., Бабаченко И.В., Иванов О.Д., Александрович Ю.С., Константинова Ю.Е., Дондурей Е.А., Конев А.М., Карасев В.В. Педиатрический мультивоспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией: нерешенные проблемы // Журнал Инфектологии. 2021. Т. 13. № 1. С. 13-20.
10. Cordzadeh – Kermanie E., Khalili H., Karimzadeh I. Pathogenesis clinical manifestation and complications of coronavirus disease (Covid 19) in 2019. Future microbiology. 2020. vol. 15. no 5. P. 1287-1305.
11. Козлов К.В., Ратников А.К., Гриневиц В.Б., Кравчук Ю.Л., Микулин П.И., Микробиота и кишечная проницаемость, как драйверы гастроэнтерологических проявлений новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Журнал инфектологии. 2021. Т. 13. № 4. С. 25-34.
12. Дондурей Е.А., Исанкина Л.Н., Афанасьева О.И., Титева А.В., Вишневская Т.В., Кондратьев В.А., Грязнова И.А., Березина М.В., Золотова М.А., Волжанин В.М. Характеристика COVID-19 у детей: первый опыт работы в стационаре Санкт-Петербурга // Журнал инфектологии. 2020. Т. 12. № 3. С. 56-63.
13. Ludvigsson J.F. Systematic review of Covid 19 in children shows milder cases and better prognosis than adults. Acta Paediatrica. 2020. vol. 109. № 6. P. 1088-1095.
14. Тимченко В.Н., Суховецкая В.Ф., Каплина Т.А., Починяева Л.М., Баннова С.Л., Субботина М.Д., Булина О.В., Хакизimana Ж.К. Этиотропная терапия острых респираторных

вирусных инфекций со стенозирующими ларинготрахеитами // *Детские инфекции*. 2018. Т. 17. № 2. С. 29-33.

15. Sachdev S., Kirti L., Agrawal I., Sumita T., Pranav Ish., Gupta S., Nitesh F., Raheja A.A., Kapil Z. Neurological manifestations of COVID-19. *Indian Journal of Medical Research*. 2020. vol. 152. P. 41-47.

16. Baez D. Clinical findings of 6 children with COVID-19, risks factors associated with COVID-19 death and detection of SARS-CoV-2 in different clinical specimens. *Pediatrics Blood Cancer*. 2020. vol. 13. P. 1026-1031.

17. Belhadjer Z., Méot M., Bajolle F., Khraiche D., Legendre A., Abakka S., Auriiau J., Grimaud M., Oualha M., Beghetti M., Wacker J., Ovaert C., Hascoet S., Selegny M., Malekzadeh-Milani S., Maltret A., Bossier G., Giroux N., Bonnemains L., Bordet J., Di Filippo S., Mauran P., Falcon-Eicher S., Thambo J.B., Lefort B., Mocerri P., Houyel L., Renolleau S., Bonnet D. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation*. 2020. vol. 14. no. 5. P. 429-436.

18. Wang Z., Zhou Q., Wang C., Shi Q., Lu S., Ma Y., Luo X., Xun Y., Li W., Baskota M., Yang Y., Zhai H., Fukuoka T., Ahn H.S., Lee M.S., Luo Z., Liu E., Chen Y. COVID-19 Evidence and Recommendations Working Group. Clinical characteristics of children with COVID-19: a rapid review and meta-analysis. *Annuals Translate Medical*. 2020. no. 8. P. 620-644.

19. Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю., Глазырина А.А., Жданова О.И., Зверева Н.Н., Карпенко М.А., Крышова Е.С., Курбанова С.Х., Ртищев А.Ю., Сайфуллин Р.Ф., Харькин А.В., Шедеркина И.О., Брыксина Е.Ю., Богдан П.И., Колганова Н.И., Сергеев Д.А., Зорина М.А., Петрайкина Е.Е., Горев В.В. Клиническая, лабораторно-инструментальная характеристика, течение и терапия детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19 // *Педиатрия*. 2020. Т.99. № 6. С. 73-83.

20. Ковальчук А.С., Кучерявенко А.Н. Течение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у беременной (клинический случай) // *Журнал инфектологии*. 2020. Т. 12. № 3. С.75-79.

21. Хиао В.Я., Ванг Л.Н., Лиу Х., Фанг Ш.Ф., Хиао Ф.Й., Петтоелло-Мантовани М., Сомех Э. Поведенческие и эмоциональные нарушения у детей во время эпидемии COVID-19 // *Педиатрическая фармакология*. 2020. Т. 17. № 3. С. 230-233.

22. Mustafa N.M., Selim L.A. Characterisation of COVID-19 Pandemic in Paediatric Age Group: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal Clinical Virology*. 2020. July. vol. 128. P. 104-395.

23. Горелов А.В., Николаев С.В., Акишкин В.Г. Новая коронавирусная инфекция COVID 19: особенности течения у детей в Российской Федерации // *Педиатрия*. 2020. Т. 99. № 6. С. 57-62.

24. Пшениснов К.В., Александрович Ю.С., Казиахмедов В.А., Костик М.М., Кондрашев И.А. Новая коронавирусная инфекция у детей с сопутствующими заболеваниями: шанс на выздоровление есть всегда (клинические случаи) // Журнал инфектологии. 2020. Т. 12. № 3. С. 80-89.
25. Ирфан О., Танг К., Арии М., Бхутта З.А. Эпидемиология, характеристика и влияние COVID-19 у детей, подростков и беременных женщин // Педиатрическая фармакология. 2020. Т. 17. № 4. С. 352-359.
26. Бабаченко И.В., Шарипова Е.В., Беликов Г.Л. Подходы к терапии острых респираторных вирусных заболеваний // Медицинский совет. 2019. № 1. С. 46-51.
27. Chan J.F., Yuan S., Kok K.H., To K.K., Chu H., Yang J., Xing F., Liu J., Yip C.C., Poon R.W., Tsoi H.W., Lo S.K., Chan K.H., Poon V.K., Chan W.M., Ip J.D., Cai J.P., Cheng V.C., Chen H., Hui C.K., Yuen K.Y. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet. 2020. no. 395. P. 514-523.
28. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 июля 2021 г. № 698н "Об утверждении Порядка направления граждан на прохождение углубленной диспансеризации, включая категории граждан, проходящих углубленную диспансеризацию в первоочередном порядке". [Электронный источник]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/401344234/> (дата обращения: 27.01.2022).