

Клинические проявления новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей, госпитализированных в стационар

Д.И. Садыкова¹, С.В. Халиуллина¹, В.А. Анохин¹, А.И. Зиятдинов², С.А. Сенек²,
Н.В. Самойлова¹, Т.П. Макарова¹, Ю.С. Мельникова¹, Л.Р. Хуснутдинова¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;
²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Clinical manifestations of new coronavirus infection (COVID-19) in children admitted to hospital

D.I. Sadykova¹, S.V. Khaliullina¹, V.A. Anokhin¹, A.I. Ziatdinov², S.A. Senek², N.V. Samoylova¹,
T.P. Makarova¹, Yu.S. Melnikova¹, L.R. Khusnutdinova¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;
²Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Цель исследования. Описание клинико-лабораторных особенностей COVID-19 у детей, госпитализированных в стационар. **Характеристика детей и методы исследования.** Проведено ретроспективное обсервационное исследование, которое включало наблюдение за 204 детьми, госпитализированными в стационар г. Казани с установленным диагнозом «новая коронавирусная инфекция» в период с 1 мая по 30 октября 2020 г.

Результаты. Выявлено, что у всех госпитализированных детей в мазке из носо- и ротоглотки была обнаружена методом ПЦР РНК вируса SARS-CoV-2 (100%) и только в 50% случаев по данным компьютерной томографии диагностировалось поражение легочной ткани. Клиническая картина COVID-19 у детей чаще всего соответствует классическим проявлениям респираторной вирусной инфекции. Факторы риска развития тяжелых форм, описанные у взрослых, в нашем исследовании регистрировались в единичных случаях.

Заключение. Клиническая картина COVID-19 у детей чаще всего соответствует классическим проявлениям респираторной вирусной инфекции. Факторы риска развития тяжелых форм, описанные у взрослых, в нашем исследовании регистрировались в единичных случаях.

Ключевые слова: дети, подростки, SARS-CoV-2, новая коронавирусная инфекция, COVID-19.

Для цитирования: Садыкова Д.И., Халиуллина С.В., Анохин В.А., Зиятдинов А.И., Сенек С.А., Самойлова Н.В., Макарова Т.П., Мельникова Ю.С., Хуснутдинова Л.Р. Клинические проявления новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей, госпитализированных в стационар. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 88–96. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-88-96

Objective. To describe clinical and laboratory features of COVID-19 in children admitted to the hospital.

Children characteristics and research methods. The authors carried out a retrospective observational study, which included 204 children admitted to the Kazan hospital with a diagnosis of “new coronavirus infection” in the period from May 1 to October 30, 2020. **Results.** It was revealed that all hospitalized children had RNA of the SARS-CoV-2 virus (100%) in a smear from the nasopharynx and oropharynx detected by PCR and only 50% of patients were diagnosed with lung tissue lesions by computed tomography. The clinical picture of COVID-19 in children most often corresponds to the classic manifestations of a respiratory viral infection. Risk factors for the development of severe forms, described in adults, were recorded only in isolated cases in our study.

Conclusion. The clinical picture of COVID-19 in children most often corresponds to the classic manifestations of a respiratory viral infection. Risk factors for the development of severe forms, described in adults, were recorded in isolated cases in our study.

Key words: children, adolescents, SARS-CoV-2, new coronavirus infection, COVID-19.

For citation: Sadykova D.I., Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Ziatdinov A.I., Senek S.A., Samoylova N.V., Makarova T.P., Melnikova Yu.S., Khusnutdinova L.R. Clinical manifestations of new coronavirus infection (COVID-19) in children admitted to hospital. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 88–96 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-88-96

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 000-0002-6662-3548,
Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-1050-9081,
Халиуллина Светлана Викторовна — д.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-7763-5512
Самойлова Наталья Валерьевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-3591-1301
Макарова Тамара Петровна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-5722-8490

Мельникова Юлия Сергеевна — асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-6633-6381
Хуснутдинова Лилия Ринатовна — асп. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-3676-2130,
e-mail: husnutdinova-ll@mail.ru
420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49
Зиятдинов Айрат Ильгизарович — к.м.н., гл. врач Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-4843-7813
Сенек Светлана Александровна — к.м.н., зам. гл. врача по лечебной работе Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-3822-4600,
420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о пандемии, связанной с масштабным распространением нового бета-коронавируса зоонозного происхождения — SARS-CoV-2. Впервые этот возбудитель был выделен из бронхоальвеолярной жидкости у пациентов с пневмонией в городе Ухан (Китай) [1]. В настоящее время очевидно, что клиничко-патогенетические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19), ассоциированной с SARS-CoV-2, не укладываются в рамки классических респираторных вирусных инфекций. Благодаря беспрецедентной научно-исследовательской работе медицинского сообщества пришло понимание, что патогенез болезни гораздо сложнее, чем представлялось ранее, спектр клинических проявлений COVID-19 исключительно разнообразен, а исход часто фатален. Теперь известно, что клинические варианты и форма тяжести новой коронавирусной инфекции ассоциированы с массой объективных и субъективных факторов: возрастом заболевшего, наличием у него сопутствующей патологии, своевременностью и корректностью оказания медицинской помощи на разных этапах и т.д. Однако и сегодня (даже в лучшем случае, при самом благоприятном сценарии) мы не можем с уверенностью исключить возможность органной дисфункции, внезапного ухудшения состояния, а следовательно, и неблагоприятного исхода болезни.

По данным ВОЗ, в начале 2021 г. число подтвержденных случаев COVID-19 в мире превысило 100 млн [2]. В возрастной структуре заболевших преобладают молодые люди 20–29 лет (>20%), на лиц в возрасте 30–39, 40–49 и 50–59 лет приходится по 14–17%, старшие возрастные группы составляют в среднем от 3 до 11%, дети до 19 лет включительно — 7–15% [3]. Средний возраст заболевших детей в среднем 6,5 года [4]. По данным American Academy of Pediatrics, заболеваемость в детской популяции составляет на конец января 2021 г. 3556 случаев на 100 тыс. с тенденцией к увеличению доли в общей структуре заболевших [5]. Вместе с тем необходимо учитывать, что истинная заболеваемость COVID-19 у детей остается неизвестной по целому ряду причин: низкая экспрессия ангиотензинпревращающего фермента II в назальном эпителии, преобладание субклинических вариантов инфекции, отсутствие повсеместного тестирования и пр. [4, 6, 7]. Что касается тяжести заболевания (подтвержденные и предполагаемые случаи), то, по данным разных источников, у 4–20% педиатрических пациентов регистрируют бессимптомные формы, у 33–51% — легкие и у 38–51% — средне-тяжелые [4–6]. Примерно у 5–7% детей развивается тяжелое заболевание, у 0,6–5% — критическое. При анализе возрастной структуры заболеваемости тяжелыми и критическими формами оказалось, что тяжелее всего COVID-19 протекает у детей

до года [4, 6]. Доля детей в общей структуре госпитализированных составляет 1,3–3%, а доля госпитализаций — 0,2–2,6% [4, 5].

Несмотря на то что в целом в «детской популяции» COVID-19 протекает сравнительно нетяжело, госпитализаций немного, а летальные исходы регистрируют редко, так называемые последствия перенесенной инфекции в клинической практике педиатров стали встречаться все чаще [4–6, 8, 9]. Появилось даже понятие «продолжающийся симптоматический COVID-19» (ongoing symptomatic COVID-19), или постковидный синдром (post-COVID-19 syndrome). Его регистрируют преимущественно у взрослых, при развитии болезненных симптомов в период с 4-й по 12-ю недели после перенесенной острой коронавирусной инфекции [4]. У детей, перенесших COVID-19, описывают так называемый мультисистемный воспалительный синдром (multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C), основными клиническими проявлениями которого служат лихорадка и системное воспаление с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем (сердечно-сосудистой и нервной систем, желудочно-кишечного тракта, почек, кожи) [10]. Мультисистемный воспалительный синдром — угрожающее жизни состояние, нередко требующее интенсивной терапии, ассоциированное с SARS-CoV-2 (подтверждается клиническими и/или лабораторными данными, свидетельствующими о перенесенной инфекции COVID-19 в течение 4 нед до появления признаков мультисистемного синдрома) [4, 10, 11].

Таким образом, сбор данных о клинических характеристиках COVID-19 у детей в разных возрастных группах, проживающих на различных территориях и/или в разных социальных условиях и т.д., необходим для анализа и понимания сути проявлений болезни и, соответственно, для оптимизации мер по диагностике и лечению.

Цель исследования: описать клиничко-лабораторные особенности COVID-19 у детей, госпитализированных в стационар.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено ретроспективное обсервационное исследование, которое включало наблюдение за 204 детьми, госпитализированными в стационар г. Казань в период с 1 мая по 30 октября 2020 г. Детей госпитализировали по клиническим показаниям (с учетом тяжести состояния пациентов, преморбидного фона), а также учитывали данные эпидемиологического анамнеза. Все дети были тестированы на наличие РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Диагноз новой коронавирусной инфекции устанавливали в соответствии с временными методическими рекомендациями, действующими на территории Российской Федерации [12].

Все вошедшие в исследование пациенты были поделены на группы в зависимости от возраста и объема поражения легких по данным компьютерной томографии. В зависимости от возраста было сформировано 3 группы: до 1 года ($n=66$), 1–9 лет ($n=73$), 10 лет и старше ($n=65$). В зависимости от результатов компьютерной томографии были выделены 4 группы: КТ0 ($n=95$), КТ1 ($n=49$), КТ2 ($n=36$) и КТ3–4 ($n=4$).

Полученные данные обработаны с помощью статистических программ STATISTICA 8.0, Microsoft Excel 2007, онлайн калькулятора для расчета статистических критериев (<http://medstatistic.ru/calculators.html>). Анализ распределения оцениваемых признаков проводили с помощью теста Шапиро–Уилка (в случаях их нормального распределения). Равенство дисперсий распределений признаков проверяли с помощью F -теста. Нулевую гипотезу отклоняли при пороговом уровне статистической значимости (p), равном 0,05. При невыполнении этого условия использовали непараметрические методы статистического анализа. Данные, подчиняющиеся закону нормального распределения, представляли в виде среднего значения (M) и 95% доверительного интервала ($\pm 1,96 SD$). При распределении признака, отличного от нормального, использовали медиану (Me) и межквартильный размах – МКР (25-й процентиль; 75-й процентиль). Относительную частоту признака представляли в виде доли в процентах, дополнительно указывая абсолютные значения в группе от общего числа наблюдений. Оценку достоверности различий показателей в группах проводили с использованием двустороннего

t -критерия Стьюдента (модифицированного для групп с различными дисперсиями) в независимых выборках (в случае нормального распределения признака) и критерия Манна–Уитни при распределении, отличном от нормального. Сравнение категориальных данных проводили с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера (при малом числе наблюдений). Для оценки возможной связи двух признаков (r) применяли непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена.

Результаты

У всех госпитализированных пациентов в мазке из носо- и ротоглотки была обнаружена методом ПЦР РНК вируса SARS-CoV-2 (100%). Доля мальчиков в исследовании составила 63,2% (129 из 204). Возрастная структура госпитализированных, период и сроки госпитализации представлены в табл. 1. Средняя продолжительность заболевания на момент госпитализации в целом была небольшой и коррелировала с длительностью госпитализации (коэффициент Спирмена 0,18; $p=0,011$).

Изменения в легких при компьютерной томографии выявлены у 52,9% (108 из 204) госпитализированных. Из них у 24% (49 из 204) степень поражения легких соответствовала КТ-1, у 18,1% (36 из 204) – КТ-2, у 10,8% (22 из 204) – КТ-3. У 1 мальчика 15 лет с ожирением I степени по данным компьютерной томографии поражение легких превышало 75% (КТ-4). У 45,6% (94 из 204) детей изменений при компьютерной томографии не выявили. Отказались от исследования 2 пациента. Среди пациентов с большим объе-

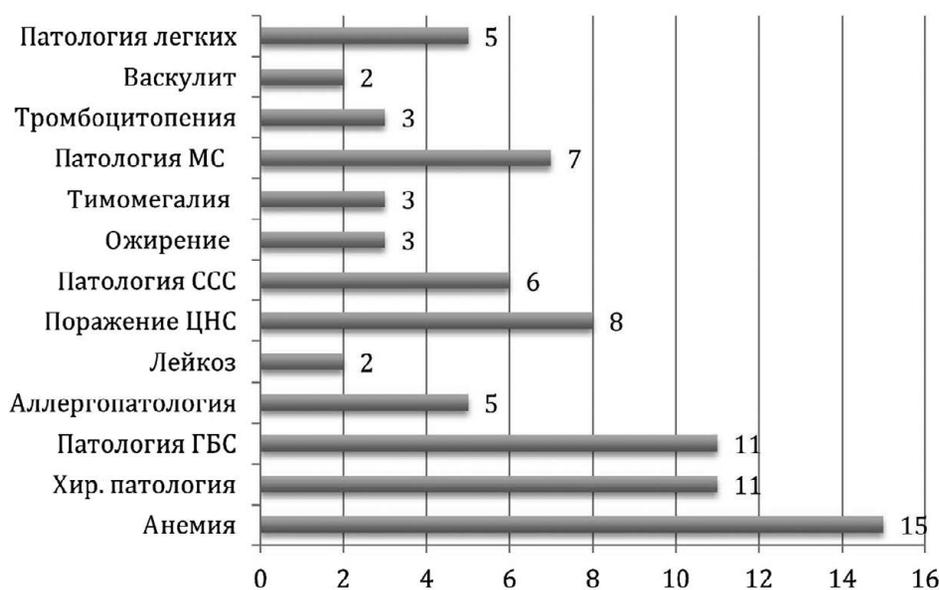


Рисунок. Сопутствующая патология у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 (абсолютные значения).

МС – мочевая система; ССС – сердечно-сосудистая система; ЦНС – центральная нервная система; ГБС – гепатобилиарная система.

Figur. Comorbidity in patients hospitalized with COVID-19 (absolute values).

мом поражения легких (>50%) мальчиков и девочек было поровну (по 12). В возрасте младше 1 года (от 2 до 6 мес) было 4 пациента, младше 3 лет — 8 детей, от 3 до 7 лет — 3 ребенка, остальные 9 были старше 7 лет. При компьютерной томографии органов грудной клетки признаки пневмонии выявлены у 49% (100 из 204) обследованных, в том числе с преобладанием поражения одной стороны — у 11,8% (24 из 204).

Сопутствующая патология имела у 39,7% (81 из 204) детей. Данные (в абсолютных значениях) представлены на рисунке. Чаще всего среди сопутствующей патологии регистрировали анемию — у 7,4% (15 из 204). Патология гепатобилиарной системы (дисфункция билиарного тракта, холецистит) и заболевания хирургического профиля (острый флегмонозный аппендицит, остеомиелит, переломы костей) — по 5,4% (11 из 204). Один ребенок был прооперирован по поводу катарального аппендицита. Классические факторы риска развития тяжелых форм COVID-19, описанные у взрослых (ожирение, сахарный диабет), наблюдались в единичных случаях. В группе больных с КТ-3,4 лишь у 10 из 23 пациентов была выявлена сопутствующая патология: 3 ребенка с поражением ЦНС (эпилепсия, детский церебральный паралич), 2 — с анемией, 2 — с патологией гепатобилиарной системы (неверифицированный гепатит, дисфункция билиарного тракта), по одному случаю ожирения (КТ-4) и лейкоза (острый лимфобластный лейкоз, ремиссия).

Клиническая картина COVID-19 практически не отличалась от описанной в литературе. Основные симптомы в группах, стратифицированных по возрасту, представлены в табл. 2.

Лихорадка была самым частым симптомом COVID-19, ее регистрировали у 87,7% (179 из 204) госпитализированных. Умеренную (фебрильную) лихорадку наблюдали у 41,1% (84 из 204) обследованных, причем максимально часто у детей до года — у 56% (37 из 66). На заложенность носа, ринорею жаловались 38,7% (79 из 204) больных. Боль в горле выявляли примерно у каждого 6-го пациента, причем чем старше были дети, тем чаще. Кашель развивался у 31,9% (65 из 204) госпитализированных, причем практически у всех носил характер сухой, малопродуктивный.

Конъюнктивит, слезотечение, гиперемия конъюнктив регистрировали редко — лишь у 4 обследованных. Аносмия и дисгевзия также были нечастыми признаками COVID-19 в нашем исследовании (3,9–11,3%). Боли в животе, рвоту и диарею выявляли у 6,4–15,2% обследованных, причем чаще всего у детей в возрасте 1–9 лет ($p < 0,01$).

Синдром сыпи диагностировали у 7 пациентов с COVID-19. У 3 она описана как генерализованная крапивница, у одного — как многоморфная эритема. У 2 детей конкурирующим диагнозом при поступлении был «геморрагический васкулит». В одном слу-

Таблица 1. Возрастная структура 204 пациентов и сроки госпитализации

Table 1. Distribution of 204 patients according to age and duration of hospitalization

Параметр	Значение	
	абс. число	%
Возраст, годы		
Менее 1	67	32,8
1–2	24	11,8
3–7	35	17,2
7–13	41	20
14–17	37	18,2
Месяц госпитализации		
май	28	13,7
июнь	65	31,9
июль	14	6,9
август	11	5,4
сентябрь	17	8,3
октябрь	69	30,9
	Медиана	МКР
День болезни на момент госпитализации	4	2,5–6
Длительность пребывания в стационаре, дни	11	9–13

Примечание. МКР — межквартильный размах.

чае описан акроваскулит, так называемые ковидные пальцы.

Общемозговую симптоматику, проявляющуюся заторможенностью, выраженной сонливостью, головными болями, наблюдали у 14,7% (30 из 204) пациентов. У 4 детей зарегистрированы судорожные пароксизмы по типу фебрильных судорог, у одного — состояние выраженного возбуждения с кратковременной дезориентацией. Эти изменения статистически значимо чаще наблюдали у детей старше 10 лет ($p < 0,01$). Жалобы на слабость, выраженную потливость, головокружения предъявляли около 37,3% (76 из 204) обследованных. В этой группе также преобладали дети старшей возрастной группы ($p < 0,01$).

Тахипноэ регистрировали у 11,8% (24 из 204) обследованных, тахикардию — у 6,4 (13 из 204). Дыхательная недостаточность 2-й степени отмечалась у 3 пациентов, из которых у 2 имела патология бронхолегочной системы (в том числе один с бронхолегочной дисплазией и один с врожденной аномалией трахеи) и один ребенок с синдромом Дауна. Насыщение (сатурация) крови кислородом соответствовало степени дыхательной недостаточности. Один пациент 15 лет, страдающий детским церебральным параличом, симптоматической эпилепсией, имел минимальный уровень сатурации 86%, соответственно нуждался

в инсuffляции кислорода. Объем поражения легких по данным компьютерной томографии у него составил 50% (КТ-2). Из 204 госпитализированных лишь у одного ребенка 1,5 мес с синдромом Дауна развился острый респираторный дистресс-синдром с уровнем насыщения крови кислородом 88–90%. По данным лабораторных исследований, это был «цитокиновый шторм», а изменения на компьютерной томограмме соответствовали 50–75% поражения легочной ткани. Клинико-лабораторные признаки «цитокинового шторма» выявлены еще у 4 детей с двусторонним поражением легких по типу матового стекла, лихорадкой выше 39 °С и высоким уровнем маркеров воспаления в крови. Данные лабораторных исследований представлены в табл. 3 и 4.

Лабораторные показатели статистически значимо различались в группах пациентов без поражения легких и с наличием признаков поражения по данным компьютерной томографии. Для детей со средне-тяжелыми и тяжелыми формами COVID-19 (признаками пневмонии на компьютерной томограмме) были характерны низкий уровень гемоглобина, лейкопения либо лейкоцитоз с изменениями в лейкоцитарной формуле (нейтропения, лимфопения/лимфоцитоз), тромбоцитоз. Уровень С-реактивного белка был выше при массивных поражениях легких, уровни лактатдегидрогеназы, креатинкиназы, трансаминаз (преимущественно повышение аспартат-аминотрансферазы), мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) также коррелировали с тяже-

Таблица 2. Основные клинические симптомы COVID-19 у пациентов разных возрастных групп
Table 2. The main clinical symptoms of COVID-19 in patients of different age groups

Симптом/признак	Всего n=204	<1 года (1-я группа)	абс. число (%)		P
			1–9 лет (2-я группа)	≥10 лет (3-я группа)	
Лихорадка	179 (87,7)	59 (89,4)	67 (91,8)	53 (81,5)	$p_{1-3}=0,001$
37–37,9 °С	50 (24,5)	11 (16,7)	21 (28,8)	18 (27,7)	$p_{1-3}=0,001$
38–38,9 °С	84 (41,1)	37 (56)	29 (39,7)	18 (27,7)	$p_{1-3}=0,001$
39 °С и выше	45 (22,1)	11 (16,7)	17 (23,3)	17 (26,2)	НД
Ринит	79 (38,7)	31 (47)	26 (35,6)	22 (33,8)	НД
Боль в горле	29 (14,2)	–	13 (17,8)	16 (24,6)	НД
Кашель, чихание	65 (31,9)	21 (31,8)	23 (31,5)	21 (32,3)	НД
в том числе малопродуктивный, сухой кашель	61 (29,9)	18 (27,3)	20 (27,4)	23 (35,4)	НД
Изменение тембра голоса	12 (5,9)	6 (9,1)	4 (5,5)	2 (3,1)	НД
Конъюнктивит	4 (2)	1 (1,5)	0	3 (4,6)	НД
Аносмия	23 (11,3)	–	3 (4,1)	20 (3,1)	НД
Дисгевзия	8 (3,9)	–	0	8 (12,3)	НД
Боль в животе	13 (6,4)	–	10 (13,4)	3 (4,6)	НД
Диарея	31 (15,2)	12 (18,2)	16 (21,9)	3 (4,6)	$p_{1-3}=0,015,$ $p_{2-3}=0,004$
Срыгивания/рвота	29 (14,2)	14 (19,2)	4 (6,2)	29 (14,2)	$p_{2-3}=0,024$
Кожные высыпания	7 (3,4)	4 (5,5)	2 (3,1)	7 (3,4)	НД
ДН 1	3 (1,5)	1 (1,4)	2 (3,1)	3 (1,5)	НД
ДН 2	5 (2,5)	2 (2,7)	0	5 (2,5)	НД
Сатурация <95%	2 (1)	0	2 (3,1)	2 (1)	НД
Тахипноэ	24 (11,8)	7 (9,6)	8 (12,3)	24 (11,8)	НД
Тахикардия	13 (6,4)	2 (2,7)	11 (16,9)	13 (6,4)	$p_{1-2}=0,005$
Артериальная гипотензия	1 (0,5)	1 (1,4)	0	1 (0,5)	
Общемозговая симптоматика	34 (16,7)	8 (11)	19 (29,2)	34 (16,7)	$p_{1-3}=0,008,$ $p_{2-3}=0,007$
Слабость, избыточная потливость (астеновегетативный синдром)	76 (37,3)	28 (38,4)	35 (53,8)	76 (37,3)	$p_{1-3}=0,016,$ $p_{1-3}<0,001$

Примечание. ДН – дыхательная недостаточность; НД – различия между группами статистически незначимы.

стью заболевания ($p < 0,05$). При исследовании коагулограммы статистически значимых различий между группами не выявлено.

В кислородной поддержке нуждались 6 пациентов, из них у 4 имела степень тяжести КТ 3–4. Курс глюкокортикостероидов получил 21 ребенок, со средней продолжительностью 4 дня (Me 4, МКР 2–6). У 5 пациентов была продолжена базисная глюкокортикостероидная терапия, назначенная по поводу сопутствующей патологии. Терапия тоцилизумабом

была проведена 2 пациентам в возрасте 1,5 и 6 лет. Показанием к введению тоцилизумаба служили urgentные ситуации, проявившиеся нарастанием дыхательной недостаточности, воспалительной активности в крови, выраженным быстро прогрессирующим поражением легких по данным компьютерной томографии (увеличение зон консолидации и «матового стекла»). В обоих случаях отмечалась положительная клиническая и лабораторно-инструментальная динамика. В проведении искусствен-

Таблица 3. Результаты общеклинического анализа крови пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, стратифицированных по объему поражения легких

Table 3. The results of a general clinical blood test of patients hospitalized for COVID-19, stratified by the volume of lung lesions

Показатель	КТ 0	КТ 1	КТ 2	КТ 3–4	P
	(1-я группа, n=95)	(2-я группа, n=49)	(3-я группа, n=36)	(4-я группа, n=23)	
	абс. число (%)				
Нб <110 г/л					
при поступлении	6 (6,3)	5 (10,2)	9 (25)	4 (17,4)	$p_{1-3}=0,003$
при выписке	7 (7,4)	9 (18,4)	4 (11,1)	3 (13)	$p_{1-2}=0,047$
Лейкопения					
при поступлении	11 (11,6)	3 (6,1)	3 (8,3)	1 (4,3)	НД
при выписке	1 (1,1)	5 (10,2)	1 (2,8)	1 (4,3)	$p_{1-2}=0,01$
Лейкоцитоз					
при поступлении	9 (9,5)	14 (28,6)	8 (22,2)	2 (8,7)	$p_{1-2}=0,004$
при выписке	4 (4,2)	17 (34,7)	12 (33,3)	7 (30,4)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$
Нейтрофилез					
при поступлении	3 (3,2)	5 (10,2)	2 (5,6)	3 (13)	НД
при выписке	0	3 (6,1)	2 (5,6)	1 (4,3)	НД
Нейтропения					
при поступлении	13 (13,7)	19 (38,8)	10 (27,8)	5 (21,7)	$p_{1-2} < 0,001$
при выписке	7 (7,4)	13 (26,5)	10 (27,8)	3 (13)	$p_{1-2}=0,002$; $p_{1-3}=0,002$
Лимфопения					
при поступлении	11 (11,6)	2 (4,1)	2 (5,6)	4 (17,4)	НД
при выписке	2 (2,1)	6 (12,2)	3 (8,3)	1 (4,3)	$p_{1-2}=0,012$
Лимфоцитоз					
при поступлении	16 (16,8)	17 (34,7)	5 (13,9)	6 (26,1)	$p_{1-2}=0,016$
при выписке	9 (9,5)	6 (12,2)	6 (16,7)	1 (4,3)	НД
Тромбоцитоз					
при поступлении	4 (4,2)	9 (18,4)	4 (11,1)	3 (13)	$p_{1-2}=0,005$
при выписке	2 (2,1)	19 (38,8)	17 (47,2)	9 (39,1)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$
Тромбоцитопения					
при поступлении	10 (10,5)	3 (6,1)	2 (5,6)	3 (13)	НД

Примечание. КТ – компьютерная томография; Нб – уровень гемоглобина в крови; НД – различия между группами статистически незначимы.

Таблица 4. Результаты биохимического анализа крови пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 и стратифицированных по объему поражения легких

Table 4. Results of blood biochemical analysis of patients hospitalized for COVID-19 and stratified by the volume of lung lesions

Показатель	КТ0	КТ1	КТ2	КТ3–4	P
	(1-я группа, n=95)	(2-я группа, n=49)	(3-я группа, n=36)	(4-я группа, n=23)	
	абс. число (%)				
Тромбоцитопения при выписке	14 (14,7)	5 (10,2)	1 (2,8)	2 (8,7)	НД
СРБ при поступлении, мг/дл					
0,5–4,9	21 (22,1)	10 (20,4)	10 (27,8)	4 (17,4)	НД
>5	5 (5,2)	1 (2)	4 (11,1)	4 (17,4)	$p_{2-4}=0,017$
СРБ при выписке, мг/дл					
0,5–4,9	2 (2,1)	5 (10,2)	3 (8,3)	2 (8,7)	$p_{1-2}=0,033$
>5	0	0	0	3 (13)	НД
ЛДГ выше возрастной нормы	0	4 (8,2)	4 (11,1)	2 (8,7)	НД
КФК выше возрастной нормы	16 (16,8)	28 (57,1)	18 (50)	0	$p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$
АлАТ >40 ед.	6 (6,3)	5 (10,2)	9 (25)	8 (34,8)	$p_{1-3}=0,003$; $p_{1-4}<0,001$
АсАТ >40 ед.	14 (14,7)	12 (24,5)	15 (41,7)	6 (26,1)	$p_{1-3}<0,001$
Мочевина выше возрастной нормы	4 (4,2)	5 (10,2)	4 (11,1)	3 (13)	НД
Ферритин >140 мкг/л	26 (27,4)	16 (32,7)	10 (27,7)	8 (34,8)	НД
NT-proBNP >125 пг/мл	19 (20)	25 (51)	18 (50)	13 (56,5)	$p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{1-4}<0,001$
Фибриноген >4 г/л	6 (6,3)	5 (10,2)	4 (11,1)	2 (8,7)	НД
АЧТВ <21 с	8 (8,4)	14 (28,6)	0	0	НД
МНО <0,8	0	0	0	1 (4,3)	НД

Примечание. КТ – компьютерная томография; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; КФК – креатинфосфокиназа; АлАТ – аланинаминотрансфераза; АсАТ – аспаратаминотрансфераза; NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение; НД – различия между группами статистически незначимы.

ной вентиляции легких не нуждался ни один пациент. Мультисистемный воспалительный синдром на момент проведения исследования не зарегистрирован.

Обсуждение

Согласно имеющимся мировым данным, на детскую популяцию приходится в среднем около 13% всех лабораторно подтвержденных случаев COVID-19 [5–7, 9, 12]. В Российской Федерации на долю пациентов детского возраста приходится около 7% зарегистрированных случаев [11]. Доказано, что примерно в 95% случаев заболевание у детей протекает легко либо бессимптомно. Причины этого неясны. Полагают, что одной из наиболее вероятных причин может быть низкая по сравнению со взрослыми экспрессия ангиотензинпревращающего фермента II на клетках респираторного тракта у детей [4, 7, 11, 12].

Возможно, это связано с различиями иммунологических механизмов ответа на инфекцию. Определенную роль могут играть перекрестно-реагирующие антитела к другим коронавирусам, которых у детей больше, чем у взрослых, поскольку они впервые сталкиваются с инфекционными агентами и реагируют на них активнее. Кроме того, следует учитывать, что сочетанная патология у детей, регистрируется реже, чем у взрослых.

Несмотря на то что COVID-19 у детей протекает преимущественно в легких и субклинических формах, ряд авторов указывают на наличие рентгенологических признаков поражения легких даже в отсутствие кашля и одышки [5, 9]. Двусторонние поражения легких – типичные, но не обязательные признаки коронавирусной инфекции у ребенка с ее клиническими проявлениями. В нашем исследовании изменения в легких, по данным компьютерной

томографии, имелись лишь около у 50% госпитализированных. В возрастной структуре пациентов, согласно полученным результатам, преобладали дети до года (32,8%), наименьшее число госпитализированных приходилось на детей 1–3 лет (11,8%). Число мальчиков и девочек статистически значимо не различалось. Дети госпитализировались в среднем на 4-й день от начала болезни.

Полученные нами данные в целом совпадают с клинической картиной, описанной ранее [5, 12]. Известно, что лихорадка, заложенность носа и кашель – основные проявления COVID-19 у детей. В нашем исследовании их регистрировали примерно у 30–90% госпитализированных. Такие симптомы, как боль в горле, конъюнктивит, аносмия, дисгевзия встречаются у детей реже, чем у взрослых, по нашим данным, в среднем у 4–14% [7, 9, 12]. Одышку, тахипноэ и другие признаки дыхательной недостаточности регистрировали у наших пациентов в единичных случаях (2–12%), что также вполне совпадает с опубликованными данными [12]. Ранее показано, что дети чаще взрослых предъявляют жалобы на дисфункцию желудочно-кишечного тракта, и в ряде случаев это может быть единственным симптомом заболевания [4, 12]. В нашем наблюдении на боли в животе, рвоту и жидкий стул жаловались около 20% обследованных, причем у 8 (3,9%) человек жалоб на респираторные нарушения при этом не было. На суставные, мышечные и головные боли дети в нашем исследовании жаловались в единичных случаях, в то же время вялость и слабость регистрировали почти у 40% пациентов. Тяжелая форма COVID-19 с развитием острого респираторного дистресс-синдрома диагностирована только у одного ребенка из 204 госпитализированных.

Около 40% пациентов имели сопутствующие заболевания, в первую очередь определившие необходимость госпитализации. Самыми частыми из них были анемия, патология гепатобилиарной системы и ЦНС. Факторы риска развития тяжелых форм, описанные у взрослых, в нашем исследовании регистрировались у единичных больных. Ожирение как фактор риска отмечалось у 3 подростков с развитием пневмонита (степень тяжести КТ 3–4).

Известно, что COVID-19, наряду с поражением респираторного тракта, может характеризоваться множественными внелегочными проявлениями. Патогенез этого явления не изучен. Предполагают непосредственное воздействие вируса на ткани, экспрессирующие ангиотензинпревращающий фермент II, нарушение микроциркуляции за счет

генерализованной коагулопатии с образованием микротромбов, отрицательное воздействие гипоксемии и пр. [4, 12, 13]. К внелегочным проявлениям COVID-19 относят дисфункцию миокарда (кардиомиопатия), аритмии, острый коронарный синдром, острое повреждение почек, желудочно-кишечные симптомы, гепатоцеллюлярное повреждение, гипергликемию, неврологическую симптоматику, глазные симптомы, дерматологические проявления, рабдомиолиз и пр. Обратило внимание, в частности, то, что показателями, позволяющими стратифицировать пациентов по величине поражения легочной ткани, были уровни NT-proBNP и креатинкиназы, и это указывает на высокую частоту поражения мышечной ткани и вовлечения сердца в патологический процесс.

У взрослых нередко, к сожалению, отмечается тромботическое поражение сосудов, которое может привести к смерти пациента [4]. В нашем исследовании такие клинические варианты COVID-19 не выявлены. У 3 пациентов диагностирован гепатит с умеренно выраженным синдромом цитолиза, очевидно лекарственно-индуцированный. Летальных исходов в нашем исследовании не зафиксировано. Все дети были выписаны домой с выздоровлением или улучшением. Средний срок пребывания в стационаре составил 11 дней.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного нами исследования показали, что у детей, госпитализированных с коронавирусной инфекцией, лишь в 50% случаев диагностировалось поражение легочной ткани, преимущественно в виде двусторонних субплевральных зон уплотнения по типу матового стекла и консолидации преимущественно в базальных отделах. Клиническая картина COVID-19 у детей чаще всего соответствует классическим проявлениям респираторной вирусной инфекции. Нам не удалось выявить клинические, лабораторные либо иные факторы риска развития тяжелых форм или неблагоприятного исхода. Вместе с тем накапливаются данные о связи COVID-19 с мультисистемным воспалительным синдромом у детей (MIS-C), частота регистрации которого не коррелирует с тяжестью первичных проявлений заболевания. Переноса острую инфекцию сравнительно нетяжело, дети формируют наиболее драматичные проявления в поздние сроки. Безусловно, каждый клинический случай индивидуален, требует изучения, глубокого анализа и дальнейшего динамического наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Cucinotta D., Vanelli M. WHO declares COVID 19 a pandemic. *Acta Biomed* 2020; 91(1): 157–160. DOI: 10.23750/abm.v91i1.9397
2. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Ссылка активна на 05.08.2021

3. *Boehmer T., DeVies J., Caruso E., van Santen K L., Tang Sh., Black C L. et al.* Changing Age Distribution of the COVID-19 Pandemic – US, May-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69(39):1404–1409. DOI: 10.15585/mmwr.mm6939e1
4. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19). *BMJ Best Practice*. <https://bestpractice.bmj.com/topics/ru-ru/3000201/aetiology>. Ссылка активна на 05.08.2021
5. American Academy of Pediatrics. Children and COVID-19: State-Level Data Report. <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/> Ссылка активна на 05.08.2021
6. *Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z. et al.* Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics* 2020; 145(6): e20200702. DOI: 10.1542/peds.2020-0702
7. *Lee B., Raszka W.* COVID-19 in Children: Looking Forward, Not Back. *Pediatrics* 2021; 147(1): e2020029736. DOI: 10.1542/peds.2020-029736
8. *Revzin M., Raza S., Srivastava N., Warshawsky R., D'Agostino C., Malhotra A. et al.* Multisystem Imaging Manifestations of COVID-19, Part 2: From Cardiac Complications to Pediatric Manifestations. *RadioGraphics* 2020; 40(7): 1866–1892. DOI: 10.1148/rg.2020200195
9. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Published date: 18 December 2020. www.nice.org.uk/guidance/ng188. Ссылка активна на 05.08.2021
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Health Department-Reported Cases of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in the United States. <https://www.cdc.gov/mis-c/cases/index.html>. Ссылка активна на 05.08.2021
11. *Каледа М.И., Никишина И.П., Федоров Е.С., Насонов Е.Л.* Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) у детей: уроки педиатрической ревматологии. *Научно-практическая ревматология* 2020; 58(5): 469–479. [*Kaleda M.I., Nikishina I.P., Fedorov E.S., Nasonov E.L.* Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children: Lessons from Pediatric Rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2020; 58(5): 469–479. (in Russ.)] DOI: 10.47360/1995-4484-2020-469-479
12. *Deville J., Song E., Ouellette C.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Clinical manifestations and diagnosis in children. UpToDate. 2021
13. https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-clinical-manifestations-and-diagnosis-in-children?search=covid-19%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5
14. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 9 (26.10.2020). [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 9 (26.10.2020) (in Russ.)] https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf

Поступила: 11.02.21

Received on: 2021.02.11

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.