

Аспекты коморбидности у детей с COVID-19

В. В. ШКАРИН, О. В. КОВАЛИШЕНА, А. В. СЕРГЕЕВА, А. А. МУРТАЕВА

Приволжский исследовательский медицинский университет
Министерства здравоохранения России, Нижний Новгород

Многочисленные данные литературы и наши наблюдения свидетельствуют о повсеместном перманентном росте сочетанных инфекций, особенно новых, а также сочетании инфекционных болезней с соматическими. Это является новым научным направлением в медицине, которое нами обозначено как «комплексная коморбидность», и которое можно рассматривать как одну из основных тенденций эволюции инфекционной патологии в целом. В статье представлен анализ научных статей, касающихся сочетанной патологии с COVID-19 у детей с учетом клинико-эпидемиологических особенностей в пандемический (2020–2021 гг.) и в предпандемический (2015–2019 гг.) периоды. Установлено, что появлению нового подтипа коронавируса в конце 2019 г. предшествовала неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по сезонной коронавирусной инфекции с выраженной тенденцией к увеличению удельного веса случаев заболеваний, связанных с коронавирусом с 10,5% в эпидсезон 2014–2015 гг. до 32,8% в сезон 2018–2019 гг. Пандемический период характеризовался более низкой восприимчивостью детей по сравнению со взрослыми, а также высокой долей «бессимптомных» и легких форм течения инфекции. В свою очередь в предпандемическом периоде «сезонные» коронавирусы предпочитали инфицировать в большинстве своем именно детские контингенты со средне-тяжелыми появлениями заболевания.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, дети, коморбидность, носительство, клинические формы COVID-19, пандемия COVID-19, препандемический период COVID-19

Aspects of comorbidity in children with COVID-19

V. V. Shkarin, O. V. Kovalishena, A. V. Sergeeva, A. A. Murtaeva

Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod

Numerous literature data and our observations testify to the widespread permanent growth of combined infections, especially new ones, as well as combined infectious diseases with somatic ones. This is a new scientific direction in medicine, which we have designated as «complex comorbidity», and which can be considered as one of the main trends in the evolution of infectious pathology in general. The article presents an analysis of scientific articles on comorbidity with COVID-19 in children, taking into account clinical and epidemiological features in the pandemic (2020–2021) and pre-pandemic (2015–2019) periods. It has been established that the emergence of a new subtype of coronavirus at the end of 2019. An unfavorable epidemiological situation for seasonal coronavirus infection preceded by a pronounced trend towards an increase in the proportion of cases of diseases associated with coronavirus from 10.5% in the 2014–2015 epidemic season. up to 32.8% in the 2018–2019 season. The pandemic period was characterized by a lower susceptibility of children compared to adults, as well as a high proportion of «asymptomatic» and mild forms of infection. In turn, in the pre-pandemic period, «seasonal» coronaviruses preferred to infect, for the most part, precisely children's contingents with moderate onset of the disease.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, children, comorbidity, carriage, clinical forms of COVID-19, COVID-19 pandemic, pre-pandemic period of COVID-19

Для цитирования: Шкарин В.В., О.В. Ковалишена, А.В. Сергеева, А. А. Муртаева. Аспекты коморбидности у детей с COVID-19. Детские инфекции. 2023; 22(2):49-55. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-49-55

For citation: Shkarin V.V., O.V. Kovalishena, A.V. Sergeeva, A.A. Murtaeva. Aspects of comorbidity in children with COVID-19. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2023; 22(2):49-55. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-49-55

Информация об авторах:

Шкарин Вячеслав Васильевич (Shkarin V.), д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины; nnsma@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6152-2943>

Ковалишена Ольга Васильевна (Kovalishena O.), д.м.н., заведующий кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины; kovalishena@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9595-547X>

Сергеева Анжелика Вячеславовна (Sergeeva A.), к.м.н., кафедра эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины; sergeeva-av2013@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2188-336X>

Муртаева Анна Александровна (Murtaeva A.), ассистент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины; doctorannuta@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3204-9840>

Главной особенностью современной медицины является повсеместный перманентный рост сочетанных инфекций, особенно новых, а также сочетание инфекционных болезней с соматическими. В принципе это является новым научным направлением в медицине, которое нами обозначено как «комплексная коморбидность». Термин «комплексная коморбидность» можно рассматривать как одну из основных тенденций эволюции инфекционной патологии в целом. Рост полинозологичности инфекционной патологии в сочетании с соматической, по сравнению с представлениями о мононозологичности, следует рассматривать как более сложный процесс формирования патологии с неясным патогенезом взаимоотношений возбудителей разных видов как между собой, так и одновременно с макроорганизмом. Кроме этого, сложным является и эпидемический процесс распространения инфекционных заболе-

ваний, что в свою очередь ведет к затруднениям процесса прогнозирования эпидемиологической ситуации при той или иной группе комплексной коморбидности как на ближайшую, так и отдаленную перспективу. Данные особенности полностью распространяются и на проблему новой коронавирусной инфекции и ее сочетание с инфекционной и соматической патологией особенно среди детского населения.

Цель: обзор научных данных о сочетанности новой коронавирусной инфекции COVID-19 с инфекционной и неинфекционной патологией и оценка явления комплексной коморбидности в отношении к этой новой инфекции среди детского населения.

По данным отечественных и зарубежных источников литературы последних двух лет (2020–2021 гг.), новая коронавирусная инфекция является доминирующей инфекцией в плане формирования сложной как в эпиде-

миологическом, так и в клиническом отношении комплексной коморбидности.

По данным ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, в структуре заболеваемости COVID-19 в первые два года пандемии удельный вес детей составил 8,4% [1]. Новая коронавирусная инфекция в основном протекала с умеренной клинической симптоматикой [2, 3, 4, 5]. Однако не исключаются случаи тяжелого течения с летальными исходами [6–10]. Кроме этого имеется ряд серьезных вопросов, касающихся сочетанности у детей с COVID-19 с другими инфекциями и последующим формированием коморбидных состояний соматической патологии [11]. Эти опасения основываются на том, что за последние два десятилетия наблюдается перманентный рост (до 70%) удельного веса детей с сочетанной патологией [12–14]. В первую очередь это связано с заболеваниями острыми респираторно-вирусными инфекциями (ОРВИ), преобладающих в структуре сочетанных инфекций у детей и особенно это касается групп «часто и длительно болеющих» детей, у которых сочетанная инфекционная патология при наличии COVID-19 в большинстве своем формирует тяжелую комплексную коморбидность [5, 15, 16]. В этой связи нами проанализированы ряд источников, касающихся сочетанной патологии с COVID-19 у детей с учетом ряда клинко-эпидемиологических параметров не только во время пандемии COVID-19 (2020–2021 гг.), но и в предпандемический период (2015–2019 гг.) по отдельным инфекциям, которые гипотетически могут играть важную роль в комплексной коморбидности с новой коронавирусной инфекцией.

Пандемический период (2020–2021 гг.)

В ходе проведения анализа литературных данных, касающихся периода пандемии COVID-19 (2020–2021 гг.), нами были выделены и оценены отдельные группы факторов риска, которые по нашему мнению являются основополагающими в распространении новой коронавирусной инфекции среди детского населения. К таким факторам риска относятся: сочетанная патология инфекционного и неинфекционного генеза, возраст заболевших, особенности клинического течения.

Значительное количество литературных источников и наши наблюдения указывают на продолжающийся рост сочетанных инфекций и возросшую роль возбудителя COVID-19 как триггера при формировании разнообразной сочетанной патологии инфекционного и соматического генеза у детей. Следует отметить, что эпидемиологический потенциал сочетанности COVID-19 пока изучен недостаточно и, особенно, среди детей. С учетом общности ряда эпидемиологических детерминант ОРВИ и новой коронавирусной инфекцией целесообразно рассмотреть сочетанность ряда острых вирусных инфекций респираторного тракта как между собой, так и с соматической патологией. По фрагментарным данным ряда работ [4, 9, 14, 15] можно судить о довольно большом спектре возбудителей инфекционных болезней в различных формах сочетанности с COVID-19.

Среди них основная доля приходится на вирусы респираторного тракта, частота которых отмечается на

уровне 10–30% [14, 16, 17]. По данным этих авторов, в структуре расшифрованных ОРВИ в сочетанной патологии лидирующее положение занимает риновирус — 27,9%, затем вирус гриппа — 17,3%, РСВ — 15,9%, вируса парагриппа — 2,5%, аденовирус — 4,0%, бокавирус — 2,2%, метапневмовирус — 0,8%, сезонные коронавирусы — 0,8%. Одновременное инфицирование двумя и более вирусами встречается часто и в основном приводит к утяжелению их состояния [14].

По результатам других исследователей [4], у значительного числа госпитализированных детей с COVID-19 (45,3%) имелась сочетанная патология с другими возбудителями инфекционных болезней (цитомегаловирусная и герпесвирусная инфекции, шигеллез, лямблиоз и т.д.). Кроме этого, отмечалось наличие сопутствующей неинфекционной патологии в виде заболеваний эндокринной системы (7%), поражений органов кровообращения (7%) и органов дыхания (2,3%), а также аллергических заболеваний (4,7%).

Важные результаты исследования среди госпитализированных детей по структуре выделенных возбудителей в препандемический период COVID-19 и период пандемии COVID-19 (2020–2021 гг.) были опубликованы группой отечественных авторов [18]. По этим данным следовало, что с клинко-эпидемиологической точки зрения лидирующая позиция в структуре возбудителей острых респираторных вирусных инфекций принадлежала риновирусам (44,3%). Новый коронавирус SARS-CoV-2 был обнаружен среди 32,9% госпитализированных детей. При этом в сочетанной форме он диагностировался в 15,9% случаев. Одновременно у 20,5% пациентов причиной заболевания являлись сезонные коронавирусы (CoV-C43 и CoV-229E). Кроме этого, бока — и аденовирусы были обнаружены в 12,9% случаев соответственно, метапневмовирусы — 10,5%, вирусы парагриппа — 7,6%, РС-вирусы — 3,8% и вирусы гриппа — 2,4%. Полученные данные значительно отличаются от структуры патогенов в допандемическом периоде, где лидирующее положение занимали вирусы гриппа (43,8%), а корона- и риновирусы выявлялись значительно реже (6,4% и 5,8% соответственно) [13].

На современном этапе с сожалением приходится констатировать и соглашаться с другими авторами [18], что механизм формирования комплексной коморбидности и ее влияние на течение COVID-19 у детей пока далеко не выяснены и требует дальнейшего изучения.

Представлялось интересным информация о различных вариантах формирования сочетанной патологии у детей с COVID-19 как в плане терминологии, так и патогенеза. Так, при анализе литературных источников по сочетанным формам COVID-19 можно встретить различные формулировки такие как: острая COVID-19 — ассоциированная двусторонняя невропатия отводящего нерва у ребенка [10], тяжелое течение COVID-19 при сопутствующих заболеваниях легких [15], основными осложнениями у детей с COVID-19 являются вирусные пневмонии [17], COVID-19 способен индуцировать рецидив [10], триггерная роль — пусковой фактор раз-

вития инсульта [19], присоединение с 4–5 суток от начала заболевания бактериальной и микотической инфекции [20]. Вся вышеприведенная терминология так или иначе обозначает в целом сочетанную патологию, чаще всего комплексную коморбидность с определенными оттенками патоморфоза и клинико-эпидемиологического характера. Однако, на наш взгляд в них не просматривается четкого обозначения роли возбудителя COVID-19 в различных вариациях формирования сочетанной патологии.

С патогенетической точки зрения можно рассматривать несколько вариантов развития сочетанной патологии, обусловленных COVID-19, которые основываются на клинических случаях и результатах исследовательских работ.

Вариант 1. COVID-19 — «здоровый ребенок». Возбудитель COVID-19 инфицирует здорового ребенка с последующим развитием или обострением соматической патологии [15, 17, 19, 20, 21]. Иллюстрацией могут служить клинические случаи связанные с нарушением мозгового кровообращения; рецидивы язвенного колита [20]; двусторонняя невралгия отводящих нервов [18, 19], а также педиатрического мультисистемного воспалительного синдрома (ПМВС) [6, 17, 21].

Вариант 2. COVID-19 — «ребенок с хронической соматической патологией». Возбудитель COVID-19 инфицирует ребенка, у которого уже имеется хроническая соматическая патология. Примером может служить группа часто и длительно болеющих детей [8, 15]. Среди детей раннего возраста, посещающих детские сады, такая группа может составлять до 40% от всего состава детей. В таких случаях у детей к 7–8 годам формируется комплексная коморбидность со всеми вытекающими негативными последствиями. Особо следует отметить описание восьми клинических случаев COVID-19 с летальными исходами у детей в возрасте от 17 дней до 13 лет [8]. Все дети имели ту или иную соматическую коморбидную патологию врожденного или приобретенного характера, а также наличие ряда инфекций.

Вариант 3. COVID-19 — «здоровый ребенок — другие инфекции». Возбудитель COVID-19 инфицирует ребенка с последующим присоединением одной или нескольких инфекций, которые способствуют формированию различной соматической патологии. Примером этого варианта может служить описанный случай, когда с 4–5 суток от начала заболевания при COVID-19 у части детей наблюдалось присоединение бактериальной или микотической инфекции, что способствовало развитию вирусно-бактериальной пневмонии, которая диагностировалась в более поздние сроки заболевания, в том числе с ИВЛ-ассоциированным путем передачи [20].

Представленные варианты формирования комплексной коморбидности у детей с COVID-19 по нашему мнению в основном обусловлены триггерным воздействием возбудителя на формирование разнообразной сочетанной патологии инфекционного и неинфекционного генеза. При этом не исключаются и другие варианты формирования сочетанной патологии, что требует дальнейших исследований.

Исходя из принципов классической эпидемиологии, следует уделить особое внимание терминологии при подаче научной информации, касающиеся особенностей распространения инфекционных заболеваний. Так, в работах, рассматривающих инфицирование детей COVID-19, приводятся данные по источнику инфекции: семья, медицинские и социальные организации, детские дошкольные учреждения и школы. В этом плане с эпидемиологической точки зрения профессиональнее говорить не об источнике заражения, а о месте инфицирования. По данным большинства авторов, основным источником инфицирования являлись члены семьи (от 49,3% до 77,3%) [2, 4, 18], семейный очаг [17, 22, 23, 24], а также медицинские учреждения и школы (от 5,4 до 11,6%) случаев [1, 3, 18], от 46,6% до 30,4% случаев источник инфекции (место инфицирования) не был установлен [3, 18, 24].

В эпидемическом процессе при любой инфекции, в том числе и при COVID-19 имеет огромное значение носительство возбудителя. В первую очередь это касается его длительности после реконвалесценции при различных клинических формах болезни и в частности, при так называемых «бессимптомных» формах. В начале пандемии появились данные о возможности сохранения вируса в организме после клинического выздоровления [2, 4, 20, 24]. В отдельных сообщениях длительность реконвалесцентного носительства возбудителя COVID-19 у детей зафиксирована в 33,5% случаев, однако сроки его не обозначены [2]. В другом исследовании [4] прекращение выделения вируса имело место у 64,5% детей к 12 дню без значительных возрастных различий. У больных детей, проживающих в Москве, длительность выделения вируса свыше 10 дней была у 60,3% переболевших [24]. В других работах подтверждена возможность выделения вируса после выздоровления до 30 дней и более [3, 49, 50]. При этом РНК вируса обнаруживается у детей не только в мазках из носа, ротоглотке и мокроте, но и в фекалиях, моче и крови. Однако в последних трех субстратах процент находок РНК SARS-CoV-2 незначителен [3].

Итак, с учетом высокой доли так называемых «бессимптомных», а также и легких форм течения инфекции у детей, длительного вирусоносительства COVID-19 становится ясным, что основным источником инфекции является вирусоноситель в лице детского населения.

При анализе научных публикаций нами было выявлено наличие проблемы, касающейся неучтенной сочетанной патологии у детей. На это указывается в ряде работ. Так, например, отмечается, что в 30–60% (!) случаев установить этиологический агент острых респираторных инфекций (как и острых кишечных инфекций) у детей не удалось [1, 4]. Трудности постановки диагноза приводят к неадекватной антибиотикотерапии, особенно на амбулаторном этапе, что в настоящее время является распространенным явлением [17]. Фактически, исходя из вышеприведенных показателей не учитываются еще десятки тысяч и более случаев невыясненной и неучтенной сочетанной вирусной и бактериальной этиологии инфекций у детей, в т.ч. и с COVID-19.

Одной из ключевых и пока неясной особенностей пандемии COVID-19 является более низкая восприимчивость детей по сравнению со взрослыми. Это коренным образом отличается от предпандемического периода, в котором «сезонные» коронавирусы предпочитали инфицировать в большинстве своем детские контингенты [3, 7, 17, 18, 25].

Интерес представляют данные об особенностях распределения различных клинических форм COVID-19 среди детского населения. Согласно классификации клинических форм COVID-19 по степени тяжести [18, 20, 22], они подразделяются на легкое течение, среднетяжелое, тяжелое и крайне тяжелое. Следует отметить, что такие формы, как «тяжелая форма» и «крайне тяжелая» во многих публикациях были объединены.

По данным за 2020—2021 годы, наиболее часто регистрировалась среднетяжелая форма в пределах 46,3—59,3%. Обращает на себя внимание очень высокий удельный вес (96,7%) этой формы среди детей, проживающих на территории г. Москвы без каких-либо дополнительных пояснений [23, 24]. Второе место по распространенности среди детей занимают легкие формы (от 27,7% до 48,8%) с довольно большим разбросом показателя. Тяжелые формы отмечены на уровне 0,4—18,8% [18].

Анализ зависимости клинических форм течения COVID-19 у госпитализированных детей от возраста не выявил существенных отличий [2, 7, 10, 18, 26]. Легкие формы во всех возрастных группах регистрировались в пределах 49,5—55,7%, среднетяжелые — 40,9—48,4% и тяжелые — 2,1—3,4%. Как правило все тяжелые и крайне тяжелые формы COVID-19 у детей протекают с комплексной коморбидной патологией: заболевания сердца и сосудов, хронические легочные заболевания, органическое поражение ЦНС, сахарный диабет, иммуносупрессия, болезнь Kawasaki [2, 5, 6, 7, 10, 26].

Причины более легкого течения COVID-19 у детей по сравнению со взрослыми остается недостаточно изученными. Высказывается предположение, что это может быть связано с иммунологическими особенностями детского организма, а именно со своеобразием функционирования ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и влиянием генетических полиморфизмов [27]. В другом исследовании отмечается, что легкое течения COVID-19 у детей связано с наличием высокого исходного уровня определенных РНК-чувствительных рецепторов [5]. Однако имеющиеся предположения о различиях течения инфекционного процесса среди детей и взрослых требуют дальнейшего изучения.

В ряде публикаций, касающихся структуры клинических форм, приводятся материалы о «бессимптомных» формах COVID-19 в пределах от 62,7% до 70% [2, 3, 6, 8, 18, 27, 28]. Следует отметить, что во Временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 15) отсутствует понятие «бессимптомная» форма. В разделе «Эпидемиологическая характеристика» используется термин «бессимптомный носитель SARS-CoV-2», а в разделе «Клинические особенности» имеется следующая

фраза «в среднем у 50% инфицированных заболевание протекает бессимптомно» [29]. Известно, что если у «носителя» вируса есть какая-то симптоматика, даже минимальная, то он уже не носитель, а больной. Поэтому термин «бессимптомное» носительство с точки зрения постулатов эпидемиологии и клиники инфектологии звучит непрофессионально, как и «бессимптомные» формы COVID-19, поскольку это противоречит общепринятому понятию «инфекция», изложенных в существующих учебниках и руководствах по инфекционным болезням.

Одной из самых сложных и острых проблем коморбидных заболеваний у детей является их лечение. При клинических испытаниях новых лекарств, как правило, подбирают группы больных по основному заболеванию, исключая пациентов с коморбидными болезнями. Поэтому эффективность большинства лекарственных препаратов рассчитана на пациентов с одним заболеванием. Механическое назначение нескольких препаратов приводит к полипрагмазии, а отсюда появляется развитие нежелательных побочных эффектов, которые часто расцениваются как проявление одного из коморбидных заболеваний и влекут за собой назначение дополнительных лекарственных препаратов. Данная проблема требует пристального внимания и обсуждения со стороны медицинского сообщества для выработки единой стратегии.

Предпандемический период COVID-19 (2015—2019 гг.)

Для определения роли новой коронавирусной инфекции в формировании сочетанности с другой инфекционной патологией среди детского населения и дальнейшей оценки явления комплексной коморбидности в отношении к этой новой инфекции необходимо иметь представление о имеющейся эпидемиологической ситуации по заболеваемости в первую очередь, острыми респираторными вирусными инфекциями среди детей. Было интересным обладать информацией о распространении метапневмовирусной, бокавирусной и респираторно-синцитиальной инфекциях, которые в потенциальном плане могли бы играть важную роль в формировании сочетанной патологии с COVID-19.

В настоящее время имеется ряд работ, касающихся заболеваемости острыми респираторными инфекциями в разные эпидсезоны (с 2015 года по 2019 год) по нескольким регионам РФ. Так, в эпидсезон 2015—2018 гг. у госпитализированных детей в Новосибирске [12] отмечена тенденция к увеличению числа детей (до 15 лет) с сочетанной респираторной вирусной инфекцией, обусловленной двумя и более вирусными агентами: риновирус + бокавирус, риновирус + парагрипп, грипп А + RS, грипп В + бокавирус, грипп В + метапневмовирус. Фактически в это же время (сезоны 2017—2018 гг. и 2018—2019 гг. были проверены аналогичные исследования [16] в другой части РФ (Санкт-Петербург), где выявленный удельный вес сочетанных инфекций был довольно скромным (7,6%). Однако следует отметить важный факт, 40,2% госпитализированных пациентов лечились с неустановленной этиологией острых респираторных инфекций. Аналогичное положение по расшифров-

ке этиологии инфекционных болезней у детей в предпандемический период (2016 г.) имело место и в Москве, где он составил всего 24,3% [30]. Понятно, что при оптимальной работе лабораторной службы удельный вес больных с сочетанными инфекциями должен был бы увеличиться в разы.

При анализе эпидемической обстановки в отношении конкретной нозологической формы выявлено, что метапневмовирусная инфекция диагностировалась у каждого четвертого ребенка как сочетанное заболевание, а среди госпитализированных больных по поводу острых респираторных заболеваний у 19,3% с другими возбудителями ОРВИ: респираторно-синтициальным вирусом, аденовирусом и коронавирусом [30, 31, 32]. По степени частоты участие метапневмовируса в сочетанности с другими вирусами приводятся разноречивые сведения. В исследованиях отечественных ученых с учетом ранжирования, первое место занимает риновирус, второе — бокавирус и третье — респираторно-синтициальный вирус [32]. Возбудитель бокавирусной инфекции циркулирует во всех странах мира и с ним связаны около 19% всех респираторных вирусных инфекций [33, 34]. Вирус выявляется во всех возрастных группах, но с наибольшей частотой у детей от 6 мес. до 2—3 лет [34]. Значительное число бокавирусной инфекции отмечается в сочетании с другими возбудителями ОРВИ с частотой от 5 до 83%. Наиболее часто он обнаруживался вместе с РС-вирусом (до 53%), риновирусом (до 42%), аденовирусом, а также метапневмовирусом и коронавирусом (15%) [34—38].

В отдельных исследованиях [35] показано, что при исследовании микробиоценоза ротоглотки у больных с микоплазмозом обнаружено 11 патогенных микробных ассоциаций, а у больных с герпесвирусной инфекцией до 27 микробных ассоциаций. Среди них доминирующими в дисбиозе являлись золотистый стафилококк, пиогенный стрептококк, синегнойная палочка и грибы рода *Candida*.

В предпандемический период значительную роль среди респираторных вирусов играли «сезонные» коронавирусы, на долю которых приходилось от 8% до 16% из всех подтвержденных случаев заболеваний [37, 38]. Ряд исследователей отмечает значительное число ассоциаций сезонных коронавирусов с другими респираторными вирусами, а также бактериями и грибами [11, 13, 35]. Среди вирусов-ассоциантов особо следует отметить метапневмовирус и бокавирус, которые отмечены в ассоциациях с двумя и более возбудителями.

У госпитализированных детей коронавирусная инфекция диагностировалась в 12,4% случаев преимущественно в сочетанных формах с другими инфекциями [13, 39]. В основном регистрировались случаи с двумя-тремя патогенами: коронавирус + риновирус — 22,2%, коронавирус + парагрипп — 18,6%, коронавирус + бокавирус — 11,1%, коронавирус + метапневмовирус — 7,4%, коронавирус + РС-вирус — 25,9%. Наиболее частыми возбудителями являлись HCoV-229E и HCoV — OC43, доля которых составляла от 5% до 30% всех инфекций с аспирационным механизмом передачи инфекции [37, 38]. Вирусные ассоциации регистриро-

вали у детей раннего возраста (85,2%) и значительно реже (11,1%) школьного возраста [13, 37].

Заболевания коронавирусной инфекцией в начале нового века протекали в среднетяжелой форме и начинались как с катаральных симптомов в носоглотке, так и с диспептических проявлений на фоне нормальной или субфебрильной температуры с последующим ее повышением на 3—4 день в ряде случаев до максимальных цифр (39,0°C). Клинические проявления при сочетанности с другими инфекциями имели более агрессивный характер [37].

Результаты многолетнего мониторинга свидетельствуют, что появлению нового подтипа коронавируса в конце 2019 г. предшествовала неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по сезонной коронавирусной инфекции. Отмечалась выраженная тенденция к увеличению удельного веса случаев заболеваний связанных с коронавирусом с 10,5% в эпидсезон 2014—2015 гг. до 32,8% в сезон 2018—2019 гг. [13]. Также отмечено, что часть детского населения нашей страны переболела инфекциями, вызванными как сезонными коронавирусами, так и другими респираторными заболеваниями вирусной и бактериальной этиологией. Но какая часть, установить трудно. Тем не менее стоит отметить, что после острого респираторного заболевания имеет место истощение местного и общего иммунитета, формируется иммуносупрессия и ослабленный организм особенно подвержен другим видам инфекции с последующим формированием соматической патологии, что и отмечает ряд ученых [40].

В заключении следует отметить, что в настоящее время отсутствует обязательная оценка заболеваемости с сочетанными формами COVID-19 у детей с наиболее «перспективными» возбудителями в плане формирования комплексной коморбидности. Механизмы формирования комплексной коморбидности и ее влияние на течение COVID-19 у детей пока недостаточно выяснено и требует дальнейшего изучения. Клиническое течение COVID-19 у детей в сочетанных формах, как правило, протекает в тяжелых формах, часть которых заканчивается летальным исходом. Недостаточно изучены вопросы длительности носительства как у клинически здоровых лиц («бессимптомные» формы), так и у переболевших, а также вопрос массивности выделения возбудителя при различных клинических формах COVID-19, что важно с точки зрения контаминации внешней среды и инфицирование окружающих лиц. Пока в доказательной форме не выяснен вопрос в отношении внутриутробного инфицирования плода. Все эти и другие проблемы, касающиеся COVID-19 у детей требуют дальнейшего комплексного изучения.

Литература/References:

1. Горелов А.В., Николаева С.В., Акимкин В.Г. Новая коронавирусная COVID-19: особенности течения у детей в Российской Федерации. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99(6): 57—62.
[Gorelov A.V., Nikolaeva S.V., Akimkin V.G. New coronavirus COVID-19: features of the course in children in the Russian Federation. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*=*Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2020; 99(6):57—62. (In Russ.)]

2. Дондурей. Е.А., Исанкина Л.Н., Афанасьева О.Н. и др. Характеристика COVID-19 у детей: первый опыт работы в стационаре Санкт-Петербурга. Журнал инфектологии. 2020; 3 (2): 56–63.
[Dondurej. E.A., Isankina L.N., Afanas`eva O.N. i dr. Characteristics of COVID-19 in children: the first experience of working in a hospital in St. Petersburg. *Zhurnal infektologii=Journal of Infectology*. 2020; 3 (2):56–63. (In Russ.)]
3. Мескина Е.Р. Предварительный клинико-эпидемиологический анализ первых 1000 случаев COVID-19 у детей в Московской области. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2020; 97(3):202–215.
[Meskina E.R. Preliminary clinical and epidemiological analysis of the first 1000 cases of COVID-19 in children in the Moscow region. *Zhurnal mikrobiologii, e`pidemiologii i immunologii=Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunology*. 2020; 97(3):202–215. (In Russ.)]
4. Безроднова С.М., Яценко Н.А., Сиражов Г.М. Клинико-лабораторная характеристика новой коронавирусной инфекции у детей в Ставропольском крае. Детские инфекции. 2021; 20(4):18–21.
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-18-21>
[Bezrodnova S.M., Yacenko N.A., Sirazhov G.M. Clinical and laboratory characteristics of a new coronavirus infection in children in the Stavropol Territory. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2021; 20(4):18–21. (In Russ.)]
5. Loske J., Röhmei J., Lukassen S., et al. Pre-activated antiviral innate immunity in the upper airways controls early SARS-Cov-2 infection in children. *Nat. Biotechnol.* 2021.
DOI: ID.1038/s41587-0zi-01037-9.
6. Белан Ю.Б., Гашина Е.А., Лобова Е.Ф., Шефер Е.П. Клинический случай мультисистемного воспалительного синдрома у ребенка с новой коронавирусной инфекцией. Детские инфекции. 2021; 20(2):60–63. |
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-2-60-63>
[Belan Yu.B., Gashina E.A., Lobova E.F., Shefer E.P. A clinical case of multisystem inflammatory syndrome in a child with a new coronavirus infection. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2021; 20(2):60–63. (In Russ.)]
7. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang Z. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020; 145(6):e20200702. DOI: <http://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>.
8. Усков А.Н., Лобзин Ю.В., Рычкова С.В. и др. Течение новой коронавирусной инфекции у детей: некоторые аспекты мониторинга заболеваемости и анализа летальности. Журнал инфектологии. 2020; 3(12):12–20.
[Uskov A.N., Lobzin Yu.V., Ry`chkova S.V. i dr. The course of a new coronavirus infection in children: some aspects of morbidity monitoring and mortality analysis. *Zhurnal infektologii=Journal of Infectology*. 2020; 3(12):12–20. (In Russ.)]
9. Морозова Н.Н., Цинзерлинг В.А., Семенова Н.Ю. Случай летального исхода от COVID-19 у ребенка грудного возраста. Журнал инфектологии. 2021; 2(13):142–148.
[Morozova N.N., Cinzerling V.A., Semenova N.Yu. A case of death from COVID-19 in an infant. *Zhurnal infektologii=Journal of Infectology*. 2021; 2(13):142–148. (In Russ.)]
10. Лобзин Ю.В., Черкашина Н.В., Самойлова Н.Г. Медицинская реабилитация детей, перенесших COVID-19. Журнал инфектологии. 2020; 3(12):64–74.
[Lobzin Yu.V., Cherkashina N.V., Samoilova N.G. Medical rehabilitation of children who have undergone COVID-19. *Zhurnal infektologii=Journal of Infectology*. 2020; 3(12):64–74. (In Russ.)]
11. Плоскирева А.А., Хлыповка Ю.Н., Яцышина С.Б. и др. Этиология внебольничных пневмоний у детей. РФЖ. Медицинское обозрение. 2018; 8(11): 50–54.
[Ploskireva A.A., Xly`povka Yu.N., Yacyshina S.B. i dr. Etiology of community-acquired pneumonia in children. *RFZh. Medicinskoe obozrenie=RFJ. Medical review*. 2018; 8(11): 50–54. (In Russ.)]
12. Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Обухова О.О. и др. Этиологическая структура острых респираторных вирусных инфекций у детей, госпитализированных в стационар в 2015–2018 гг. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021; 2(10):47–53.
[Ryabichenko T.I., Skosy`reva G.A., Obuxova O.O. i dr. Etiological structure of acute respiratory viral infections in children hospitalized in 2015–2018. *Infekcionny`e bolezni: novosti, mneniya, obuchenie=Infectious diseases: news, opinions, training*. 2021; 2(10):47–53. (In Russ.)]
13. Тимченко В.Н., Суховлецкая В.Ф., Чернова Т.М. и др. Результаты 5-летнего мониторинга за циркуляцией сезонных коронавирусов у госпитализированных детей в препандемическом периоде. Детские инфекции. 2021; 20(1):5–11.
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-1-5-11>
[Timchenko V.N., Suxovleczkaya V.F., Chernova T.M. i dr. The results of 5-year monitoring of the circulation of seasonal coronaviruses in hospitalized children in the pre-pandemic period. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2021; 20(1):5–11. (In Russ.)]
14. Николаева С.В., Усенко Д.В., Шабалина С.В. Особенности клинико сочетанных форм гриппа у детей. Российский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2020; 4(11):665–669.
[Nikolaeva S.V., Usenko D.V., Shabalina S.V. Features of the clinic of combined forms of influenza in children. *Rossijskij medicinskij zhurnal. Medicinskoe obozrenie=Russian Medical Journal. Medical review*. 2020; 4(11):665–669. (In Russ.)]
15. Пшениснов К.В., Александрович Ю.С., Казчахмедов В.А. и др. Новая коронавирусная инфекция у детей с сопутствующими заболеваниями: шанс на выздоровление есть всегда. (клинические случаи). Журнал инфектологии. 2020; 3(12):80–89.
[Pshenisnov K.V., Aleksandrovich Yu.S., Kazchaxmedov V.A. i dr. A new coronavirus infection in children with concomitant diseases: there is always a chance of recovery. (clinical cases). *Zhurnal infektologii=Journal of Infectology*. 2020; 3(12):80–89. (In Russ.)]
16. Гужов Д.А., Елпаева Е.А., Егорова М.А. и др. Эпидемиологические и клинические характеристики острых респираторных инфекций в Санкт-Петербурге в эпидемические сезоны 2017–2018 гг и 2018–2019 гг. Журнал инфектологии. 2021; 2(13).
[Guzhov D.A., Elpaeva E.A., Egorova M.A. i dr. Epidemiological and clinical characteristics of acute respiratory infections in St. Petersburg during the epidemic seasons of 2017–2018 and 2018–2019. *Zhurnal infektologii=Journal of Infectology*. 2021; 2(13). (In Russ.)]
17. Николаева С.В., Усенко А.В., Шабалина С.В. и др. Инфекции респираторного тракта моно- и сочетанной этиологии у детей — актуальность проблемы в период пандемии COVID-19. Инфекционные болезни. 2021; 1 (19):135–138.
[Nikolaeva S.V., Usenko A.V., Shabalina S.V. i dr. Infections of the respiratory tract of mono- and combined etiology in children — the relevance of the problem during the COVID-19 pandemic. *Infekcionny`e bolezni=Infectious diseases*. 2021; 1 (19):135–138. (In Russ.)]
18. Шахмаева М.А., Чернова Т.М., Тимченко В.Н. и др. Особенности новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста. Детские инфекции. 2021; 20(2):5–9.
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-2-5-9>
[Shakmaeva M.A., Chernova T.M., Timchenko V.N. i dr. Features of the new coronavirus infection in children of different ages. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2021; 20(2):5–9. (In Russ.)]
19. Иванова А.А., Шамшева О.В., Шедеркна И.О. Изучение роли инфекционного фактора в развитии инсульта у детей. Результаты 5-летнего ретроспективного анализа. Детские инфекции. 2021; 2(20):10–15.
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-2-10-15>
[Ivanova A.A., Shamsheva O.V., Shhederkna I.O. Studying the role of an infectious factor in the development of stroke in children. The results of a 5-year retrospective analysis. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2021; 2(20):10–15. (In Russ.)]
20. Цинзерлинг В.А., Вашукова М.А., Васильева М.В. и др. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции. Журнал инфектологии. 2020; 2(12): 5–11.
[Cinzerling V.A., Vashukova M.A., Vasil`eva M.V. i dr. Issues of

- pathomorphogenesis of a new coronavirus infection. 2020; 2(12): 5–11. *Zhurnal infektologii=Journal of Infectology*. 2020; 2(12): 5–11. (In Russ.)]
21. Лобзин Ю.В., Вильник А.А., Костик М.М. и др. Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией: нерешенные проблемы. *Журнал инфектологии*. 2021; 13(1):13–20. [Lobzin Yu.V., Vil`nik A.A., Kostik M.M. i dr. Pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with a new coronavirus infection: unresolved problems. *Zhurnal infektologii=Journal of Infectology*. 2021; 13(1):13–20. (In Russ.)]
 22. Носырева С.Ю., Паньков А.С., Корнеев А.Г. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей: клинико-лабораторные и диагностические аспекты. *Детские инфекции*. 2021; 20(3):23–28. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-23-28> [Nosy`reva S.Yu., Pan`kov A.S., Korneev A.G. New coronavirus infection (With COVID-19) in children: clinical, laboratory and diagnostic aspects. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2021; 20(3):23–28. (In Russ.)]
 23. Vallejo V, Ilagan JG. A postpartum death due to coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Obstet Gynecol*. 2020 May 8. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003950.
 24. Мазанкова А.Н., Самитова Э.Р., Османов И.М. и др. Клинико-эпидемиологические особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей в периоды подъема заболеваемости в городе Москве в 2020–2021 гг. *Детские инфекции*. 2021; 20(3):5–10. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-5-10> [Mazankova A.N., Samitova E`R., Osmanov I.M. i dr. Clinical and epidemiological features of the course of a new coronavirus infection with COVID-19 in children during periods of rising morbidity in Moscow in 2020–2021. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2021; 20(3):5–10. (In Russ.)]
 25. Goka EA, Vallely PJ, Mutton KJ, Klapper PE. Single dual and multiple respiratory virus infections and risk of hospitalization and mortality. *Epidemiol. Infect*. 2015 Jan; 143(1):37–47. doi: 10.1017/S0950268814000302. Epub 2014 Feb 24.
 26. Зверева Н.Н. и др. Коронавирусная инфекция у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99(2): 270–276. [Zvereva N.N. i dr. Coronavirus infection in children. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo=Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2020; 99(2): 270–276. (In Russ.)]
 27. Никитина И.В., Донников А.Е., Крөг-Йенсен О.А., Ленюшкина А.А., Дегтярева Н.Д., Дегтярева А.В. Роль ренин-ангиотензиновой системы, иммунологических и генетических факторов в реализации COVID-19 у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020; 65(4):16–26. [Nikitina I.V., Donnikov A.E., Krog-Jensen O.A., Lenyushkina A.A., Degtyareva N.D., Degtyareva A.V. The role of the renin-angiotensin system, immunological and genetic factors in the implementation of COVID-19 in children. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii=Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020; 65(4):16–26. (In Russ.)]
 28. She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: disease characteristics in children. *J. Med. Virol*. 2020 Jul; 92(7):747–754.
 29. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022): 245. [Vremennyy`e metodicheskie rekomendacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novej koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (With COVID-19). *Versiya 15 = Version 15 (22/202/2022)*: 245. (In Russ.)]
 30. Мазанкова Л.Н., Колтунов Н.Е., Анжель А.Е. и др. Детская инфекционная заболеваемость в Москве: проблемы и их решение. *Детские инфекции*. 2016; 1:9–15. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-1-9-14> [Mazankova L.N., Koltunov N.E., Anzhel` A.E. i dr. Children's infectious morbidity in Moscow: problems and their solution. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2016; 1:9–15. (In Russ.)]
 31. Шкарин В.В., Ковалишена О.В., Чанышева Р.Ф., Сергеева А.В., Рассохина О.А. Клинико-эпидемиологические особенности новых полиэтиологических инфекций. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018; 4(12):4–12. [Shkarin V.V., Kovalishena O.V., Chany`sheva R.F., Sergeeva A.V., Rassoxina O.A. Clinical and epidemiological features of new poly-etiological infections. *E`pidemiologiya i vakcinoprofilaktika = Epidemiology and vaccination prevention*. 2018; 4(12):4–12. (In Russ.)]
 32. Маслова И.А., Баранова И.П. Роль метапневмовируса и бокавируса в развитии острых респираторных инфекций у госпитализированных больных в эпидсезоны 2011–2014 гг. в Пензенской области. *Детские инфекции*. 2016; 1:59–63. [Malova I.A., Baranova I.P. The role of metapneumovirus and bocavirus in the development of acute respiratory infections in hospitalized patients in the 2011–2014 epidemics in the Penza region. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2016; 1: 59–63. (In Russ.)]
 33. Jartti T, Hedman K, Jartti L, et al. Human bocavirus – the 5 years. *Rev Med Virol*. 2012 Jan; 22(1):46–64.42.
 34. Харламова Ф.С., Кладова О.В., Учайкин В.Ф. и др. Метапневмовирусная и бокавирусная инфекции в структуре ОРВИ у детей. *Детские инфекции*. 2015; 2:5–11. [Kharlamova F.S., Kladova O.V., Uchajkin V.F. i dr. Metapneumovirus and bocavirus infections in the structure of ARVI in children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2015; 2:5–11. (In Russ.)]
 35. Харламова Ф.С., Шамшева О.В., Юдин Р.Ю. и др. Роль нарушений микробиоценоза ротоглотки и кишечника в формировании соматической патологии у детей при сочетанной микоплазменной и герпесвирусной инфекции. *Детские инфекции*. 2018; 3:5–10. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-3-5-10> [Kharlamova F.S., Shamsheva O.V., Yudin R.Yu. i dr. The role of oropharyngeal and intestinal microbiocenosis disorders in the formation of somatic pathology in children with combined mycoplasma and herpesvirus infection. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2018; 3:5–10. (In Russ.)]
 36. Вартамян Р.В., Швецова Ю.В., Бунин С.В., Яцышина С.Б., Малышев Н.А. Бокавирусная инфекция у детей раннего возраста. *Детские инфекции*. 2010; 3:10–14. [Vartanyan R.V., Shveczova Yu.V., Bunin S.V., Yacyshina S.B., Malyshev N.A. Bocavirus infection in young children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2010; 3:10–14. (In Russ.)]
 37. Monto AS, DeJonge PM, Callar AP, Bazzi LA, Capriola SB, Malosh RE, Martin ET, Petrie JG. Coronavirus occurrence and transmission over 8 years in the HIVE cohort of Households in Michigan. *The Journal of infectious diseases*. 2020:1–8. DOI: <http://doi.org/10.1093/infdis/jjaa161>
 38. Varghese L, Zachariah P, Varagas C, LaRussa Ph., Demmer R.T., Furuya Yo.E., Whitter S., Reed C., Stockwell M.S., Saiman L. Epidemiology and clinical features of human coronavirus in the pediatric population. *J. Pediatric Infect Dis*. 2018; 7:151–158. DOI: 10.1093/jpids/pix027.
 39. Esper F, Shapiro E.D., Weibel C., Ferguson D., Landry M.L., Kahn J.S., Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease. *J Infect Dis*. 2005; 191(4):499–502. DOI: <https://doi.org/10.1086/428291>.
 40. Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакарадзе М.Д. Лихорадящий ребенок. Протоколы диагностики и лечения. 3-е издание. М: Педиатр. 2017: 304. [Baranov A.A., Tatochenko V.K., Bakaradze M.D. A feverish child. Diagnostic and treatment protocols. 3-e izdanie. M: *Pediatr = 3rd edition. M: Pediatrician*. 2017: 304. (In Russ.)]

Статья поступила 19.09.2022

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить. Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.