

## **ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ДЕТЕЙ**

Стороженко А.А.<sup>1</sup>, Лобова Е.Ф.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

### **Автор, ответственный за переписку:**

Лобова Елена Федоровна, к.м.н., доцент кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

644001, г. Омск, ул. Красных зорь, 54 в, k140@omgmu.ru

### **Резюме**

Инфекционные заболевания с каждым годом привлекают все большее внимание научного сообщества из-за высокой летальности и отсутствия средств этиотропной терапии некоторых из них. Среди общего числа детских патологий острые респираторные инфекции представляют особый интерес из-за высокой заболеваемости, постоянной смены этиологического фактора, широкого спектра вирусных агентов. В этом году в городе Ухань произошла вспышка пневмоний, вызванных новым, ранее не зарегистрированным вирусом. Быстрое распространение и тяжесть клинических проявлений, вызванных новой инфекцией, поставило перед врачами задачи, связанные с разработкой средств диагностики инфекции, терапии проявлений и специфической профилактики. Целью данной работы является изучение и обобщение данных о выраженности клинических проявлений и особенностях течения новой коронавирусной инфекции у детей.

**Ключевые слова:** дети, коронавирус, SARS-CoV-2, COVID-19.

SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, коронавирус 2-го типа, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром) – вирус с генетическим материалом в виде рибонуклеиновых кислот семейства Coronaviridae [14]. Природным резервуаром вируса является летучая мышь, промежуточными хозяевами – верблюды и виверры. Источниками заражения для людей сейчас являются больные люди, в том числе без проявления симптомов заболевания, и вирусоносители. Инфекция передается воздушно-капельным, контактным, воздушно-пылевым путями [7, 25].

Ранее считалось, что основным проявлением COVID-19 (coronavirus disease 2019, коронавирусная инфекция 2019 года) является пневмония [26]. На сегодняшний день знания об этом заболевании свидетельствуют, что все намного сложнее и его течение не ограничивается одной лишь пневмонией [2, 3]. Попадая в организм через эпителий верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, вирус связывается с ангиотензин-превращающим ферментом 2 типа (АПФ2), вызывая иммунный ответ и выброс цитокинов [2, 17, 28]. В эпителиоцитах дыхательных путей, кишечника, сосудов, почек происходит дальнейшая репликация вируса [30]. На 2-14 день появляются такие клинические проявления, как лихорадка, кашель, одышка, заложенность носа, миалгии, головная боль, чувство тяжести в грудной клетке [15].

Дети раннего возраста более уязвимы и восприимчивы к инфекционным заболеваниям ввиду несовершенства механизмов иммунного ответа, трудности использования защитных средств и самостоятельной гигиенической обработки рук, невозможности самоизоляции от контактных взрослых. При этом дети в меньшей степени подвержены заражению COVID-19 и в легкой форме переносят данное заболевание [7, 9].

Возможно, знания об особенностях течения коронавирусной инфекции у разных возрастных групп детей дадут в ближай-

шем будущем основу для подбора специфического лечения и вакцинопрофилактики данного заболевания.

В период с февраля по апрель 2020 года было установлено, что заболеваемость COVID-19 среди детей до 10 лет в разных странах колеблется от 0,4 до 0,5 %, а в группе детей 10-18 лет этот показатель составляет 0,8-1,3 % [3, 7, 13]. Более 94 % детей имели асимптомное или легкое течение заболевания. Тяжелые формы встречались в три раза реже, чем у взрослых, и составляли 5,9 % от общего числа зарегистрированных случаев заболевания. Категория пациентов с тяжелыми формами заболевания включала в себя детей старше 10-12 лет с отягощенным преморбидным фоном (ожирение, сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе, пороки развития).

Бронхиальная астма также относится к факторам отягощения преморбидного фона и первоначально считалась фактором риска развития тяжелых форм COVID-19. Однако в апреле 2020 года были опубликованы данные о том, что у детей с аллергическими заболеваниями, в том числе с бронхиальной астмой, снижена экспрессия гена АПФ2, что уменьшает восприимчивость к коронавирусной инфекции [28]. Помимо этого, эозинофилы, являющиеся неотъемлемым элементом аллергической реакции, высвобождают цитотоксические белки, увеличивая уровень оксида азота, что ведет за собой продукцию интерлейкина-12 и рекрут CD8+ (cluster of differentiation 8, кластер дифференцировки 8) Т-лимфоцитов [17, 28]. В настоящий момент считается, что перечисленные механизмы обеспечивают защиту не только от коронавируса, но и от других вирусных инфекций с поражением респираторного тракта [8].

У детей с легким течением заболевания такие симптомы, как лихорадка, боль в горле, кашель, затруднение дыхания, ринорея встречались в половине случаев, в то время как у взрослых перечисленные симптомы составляют 93 % всех жалоб [11, 12]. В противовес этому дети чаще

имели проявления со стороны желудочно-кишечного тракта (чаще диарея, реже тошнота и рвота), что крайне редко встречалось у взрослых [4, 19]. Возможно, это связано с неоднократным назначением антибиотикотерапии у часто болеющих детей, что изменяет соотношение между нормальной микрофлорой кишечника и приводит к росту условно-патогенной флоры. Нет данных о появлении у детей таких специфических симптомов, как гипосмия, anosmia, агевзия [29]. Описаны и часто встречаются у детей такие симптомы, как везикулярная сыпь, неврологические нарушения в виде полинейропатий, синдрома Гийена-Барре, на коже дистальных фаланг пальцев могут отмечаться признаки васкулита («ковидные пальцы») [3].

Отличительной особенностью течения COVID-19 в детском возрасте являются лабораторные показатели, находящиеся в пределах нормы. Несмотря на истощение NK-клеток (natural killers, натуральные киллеры) и CD8+ цитотоксических лимфоцитов, характерное для угнетения иммунитета вирусом, у детей крайне редко встречаются лейкопения, лимфопения [20]. Уровни С-реактивного белка (СРБ) и D-димера, результаты прокальцитонинового теста остаются в пределах нормы или незначительно повышаются [16].

Первые случаи тяжелого течения заболевания среди детей были описаны в апреле 2020 года в Лондоне [3, 21]. Было зарегистрировано шесть случаев заболевания у детей 5-14 лет, пять из которых были женского пола, двое пациентов имели азиатское происхождение, а остальные – афроамериканское. Заболевание у них протекало с Kawasaki-подобным синдромом: лихорадкой до гипертермии, головной болью, диареей, диффузной эритематозной сыпью, одышкой, гипотензией, респираторным дистресс-синдромом, конъюнктивитом, отеками конечностей, изменениями слизистой оболочки (малиновый язык, трещины губ), дыхательной недостаточностью, токсическим шоком [10, 23]. Данный

симптомокомплекс позже был назван мультисистемным воспалительным синдромом.

В результатах лабораторных исследований у группы детей отмечалось повышение уровней СРБ, прокальцитонина, ферритина, мозгового натрийуретического пептида, триглицеридов и D-димера, а также определялись поражения почек [5, 24]. По Эхо-КГ часто выявлялась дисфункция левого желудочка сердца [22]. Пациенты получали лечение иммуноглобулинами, антибиотиками (цефтриаксон, клиндамицин, метронидазол), стероидами [18]. Все пациенты переведены на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) [27]. При поступлении тесты на SARS-CoV-2 были отрицательны. При выписке у 5 из 6 пациентов обнаружен анти-SARS-CoV-2 иммуноглобулин (у одного пациента не было проведено исследование при выписке).

Спустя две недели после публикации данных случаев в отделение реанимации и интенсивной терапии поступило еще 14 детей с аналогичной симптоматикой и отрицательными результатами исследования на SARS-CoV-2. В период с мая по июнь в других странах зарегистрированы новые педиатрические пациенты с мультисистемным воспалительным синдромом. Из них пациенты афроамериканского происхождения составляли 57 %, также большую долю афроамериканцы составили среди умерших от мультисистемного воспалительного синдрома [18]. Трудно сказать, почему данный синдром имеет частичную расовую принадлежность. Возможно, это связано с наличием низкого социального уровня, сопутствующего отягощенного преморбидного фона у многих афроамериканских пациентов, а также с низким уровнем доступности своевременной квалифицированной медицинской помощи.

В настоящий момент проходит отработка алгоритмов лечения новой инфекции, осуществляются попытки подбора этиотропного препарата. В стандарт лечения коронавирусной инфекции в амбулатор-

ных условиях входит препарат Фавипиравир. Данный препарат противопоказан детям младше 18 лет, поэтому этиологическая терапия для этой категории больных находится в стадии разработки. Относительно профилактики COVID-19 ведется активная работа в разных странах, так как появление и широкое использование вакцины от коронавирусной инфекции стабилизирует эпидемиологическую обстановку в мире. В августе 2020 года в России зарегистрирована вакцина «Спутник-5», которая на данный момент проходит этап пострегистрационных исследований. В них примет участие 40 тысяч добровольцев, четверть из которых получит плацебо. Основу вакцины представляет безопасный аденовирус, содержащий на себе белки нового коронавируса. Вакцина «Спутник-5» предназначена только для людей в возрасте от 18 до 65 лет, что означает необходимость разработки специфического средства профилактики COVID-19 для детей. ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» разработал вакцину «ЭпиВакКорона», которая способствует выработке антител при двукратном использовании с интервалом 21 день. Вакцина зарегистрирована 14 октября 2020 года и сейчас приступает к этапу пострегистрационных исследований. Третья отечественная вакцина разработана ФГБНУ ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН. Вакцина является цельновирионной, проходит этап клинических испытаний на 300 добровольцах. Европейские ученые выяснили, что высокий титр иммуноглобулина G против респираторно-синцитиального вируса и микоплазменной пневмонии может осуществлять перекрестную защиту от инфекции SARS-CoV-2 [6]. Возможно, эти данные в будущем будут более изучены и использованы в создании вакцины от коронавируса, которая будет применяться уже в педиатрической практике (в отличие от вакцины «Спутник-5»).

В настоящий момент известно, что SARS-CoV-2 переносится детьми в легкой форме, чаще имеет асимптомное течение [12]. Возможно, это связано с особенностями функционирования и меньшей экспрессии рецепторов к АПФ2 в этой возрастной группе [28]. У детей раннего возраста меньше сопутствующих заболеваний бронхолегочной системы, дыхательные пути не подверглись влиянию табачного дыма, загрязненного воздуха, что подразумевает меньшую уязвимость дыхательных путей для инфекционных агентов [1, 7]. Для детей раннего возраста характерно созревание иммунной системы и редки гиперреактивные состояния. Возможно, у детей до года есть особенности врожденного иммунитета, который утрачивает свое значения у детей старшего возраста и взрослых. Например, таким фактором может являться высокий титр иммуноглобулина G против респираторно-синцитиального вируса и микоплазменной пневмонии [6]. Известны случаи возникновения мультисистемного воспалительного синдрома у детей спустя два месяца после вспышки COVID-19, однако дети с такими клиническими проявлениями выздоравливают в течение 8-14 дней, летальные случаи не превышают 0,02 %. Феномен легкого и бессимптомного течения коронавирусной инфекции у детей будет изучаться и анализироваться ближайшие годы. Несмотря на то, что на данный момент уже многое известно об этиологии, строении, факторах патогенности, клинических проявлениях и лечении коронавирусной инфекции, еще многое остается неизученным. Возможно, если врачи, занимающиеся сбором и анализом информации о COVID-19, будут пристально анализировать особенности течения SARS-CoV-2 у детей, в будущем это позволит пересмотреть подходы к этиотропному лечению и профилактике данного заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Заплатников А.Л., Свиницкая В.И. COVID-19 и дети. Р.М.Ж. 2020; 20-22.
2. Намазова-Баранова Л.С. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей (состояние на апрель 2020). Педиатрическая фармакология 2020; 17(2): 85-94.
3. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей (состояние на июнь 2020). Педиатрическая фармакология 2020; 17(3): 162-174.
4. Старшинова А.А. и соавт. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей. Вопросы современной педиатрии 2020; 19(2): 123-131.
5. Grimaud M. et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. Ann. Intensive Care 2020; 69: 1-3.
6. Gu H. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 inhibits lung injury induced by respiratory syncytial virus. Sci. rep. 2016; 6: 1-4.
7. Lee P.I. et al. Are children less susceptible to C.OVID-19? Journal of Microbiology, Immunology and Infection 2020; 53: 371-372.
8. Jackson D.J. et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. J. Allergy Clin. Immunol. 2020; 146: 203-206.
9. Caselli D., Arico M. 2019-nCoV: polite with children! Pediatric Reports. 2020; 12: 1.
10. Cavallo F., Chiarelli F. An Outbreak of Kawasaki-like Disease in children during SARS-CoV-2 Epidemic: No Surprise? Acta Biomed. 2020; 91: 8-12.
11. Xu Y. et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. Nat. Med. 2020; 26: 502-505.
12. Ji L.-N. et al. Clinical features of pediatric patients with COVID-19: a report of two family cluster cases. World J. Pediatr. 2020; 16: 267-270.
13. Cruz A.T., Zeichner S.L. COVID-19 in children: initial characterization of the pediatric disease. Pediatrics 2020; 6: 1-2.
14. Chen Z.-M. et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. World J. Pediatr. 2020; 10: 1-6.
15. Shen K. et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. World J. Pediatr. 2020; 16: 223-231.
16. Dong Y. et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. Pediatrics 2020; 16: 4-12.
17. Waltuch T. et al. Features of COVID-19 post-infectious cytokine release syndrome in children presenting to the emergency department. Am. J. Emerg. Med. 2020; 20.
18. Toubiana J. et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. B.M.J. 2020; 369: 6-7.
19. Lu Q., Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: what neonatologist need to know. J. Med. Virol. 2020; 110: 1-4.
20. Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. Acta Paediatrica 2020; 10: 1-3.
21. Chiotos K. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the Coronavirus 2019 Pandemic: A Case Series. J.P.I.D.S. 2020; 69: 1-6.
22. Dufort E. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. The new England journal of medicine 2020; 383: 347-358.
23. Ebina-Shibuyaa R., Namkoongb H., Shibuyac Y., Horita N. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) with COVID-19: Insights from simultaneous familial Kawasaki Disease cases. International Journal of Infectious Diseases 2020; 97: 371-373.
24. Lad S.S. et al. Neurological Manifestations in Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS). The Indian Journal of Pediatric 2020; 10.
25. Cao Q. et al. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. Formos Med. Assoc. 2020; 119: 670-673.
26. Singhal T.A. Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). The Indian Journal of Pediatrics 2020; 87: 281-268.
27. Greene A.G. et al. Toxic shock-like syndrome and COVID-19: A case report of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). Am. J. Emerg. Med. 2020; 20: 3-4.
28. Kimura H. et al. Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells. J. Allergy Clin. Immunol. 2020; 146: 80-88.
29. Cristiani L. et al. Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. Eur. Respir. J. 2020; 55: 17-23.
30. Ogimi C. et al. What's New With the Old Coronaviruses? J. Pediatric Infect. Dis. Soc. 2020; 9: 210-217.