

Царькова С.А.¹, Хаманова Ю.Б.¹, Трифонова Д.К.²

В чем секрет необычного течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в детской популяции (демонстрации клинических случаев)

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург; ² МАУ ДГКБ № 11, г. Екатеринбург

Tsarkova S.A., Hamanova Yu.B., Trifonova D.K.

What is the secret of the unusual course of the new coronavirus infections (COVID-19) in child population (clinical case demonstrations)

Резюме

В работе представлен краткий обзор причин нетяжелого течения COVID-19 у детей. Исследователи предполагают, что высокие концентрации ACE2-рецепторов, тренированный иммунитет и конституционально высокий уровень лимфоцитов у детей могут частично объяснить легкое течение заболевания. Однако, реальные причины этого феномена остаются загадкой, так как число зараженных детей слишком мало, чтобы проводить широкие иммунологические исследования с достаточно хорошей выборкой. В статье демонстрируются клинические случаи COVID-19 у ребенка 5 мес. на искусственном вскармливании и 13-ти лет (с тяжелым преморбидным ожирением), подтверждающие литературные данные о преимущественно нетяжелом течении болезни, даже у детей с отягощенным преморбидным фоном.

Ключевые слова: дети, COVID-19

Для цитирования: Царькова С.А., Хаманова Ю.Б., Трифонова Д.К. В чем секрет необычного течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в детской популяции (демонстрации клинических случаев), Уральский медицинский журнал, №05 (188) 2020, с. 5 - 10, DOI 10.25694/URMJ.2020.05.45

Summary

The paper provides a brief overview of the causes of the mild course of COVID-19 in children. Researchers suggest that high concentrations of ACE2 receptors, trained immunity, and constitutionally high levels of lymphocytes in children may partially explain the mild course of the disease. However, the real reasons for this phenomenon remain a mystery, since the number of infected children is too small to conduct extensive immunological studies with a sufficiently good sample. The article demonstrates the clinical cases of COVID-19 in a child of 5 months on artificial feeding and 13 years old (with severe premorbid obesity), confirming literature data on the predominantly mild course of the disease, even in children with a burdened premorbid background.

Key words: children, COVID-19

For citation: Tsarkova S.A., Hamanova Yu.B., Trifonova D.K. What is the secret of the unusual course of the new coronavirus infections (COVID-19) in child population (clinical case demonstrations), Ural Medical Journal, No. 05 (188) 2020, p. 5 - 10, DOI 10.25694/URMJ.2020.05.45

Введение

Респираторные вирусные инфекции являются одной из основных причин заболеваний у детей до 5 лет, и занимают четвертом месте в структуре причин детской смертности [1].

До 2002 года коронавирусы рассматривались в качестве агентов, вызывающих нетяжелые заболевания

верхних дыхательных путей с крайне редкими летальными исходами. В конце 2002 года появился коронавирус (SARS-CoV), возбудитель атипичной пневмонии, который вызывал острый респираторный дистресс синдром у людей.

В 2012 году мир столкнулся с коронавирусом MERS (MERS-CoV), возбудителем ближневосточного

респираторного синдрома, принадлежащего к роду Beta coronavirus.

В начале 2020 года планету потрясла волна распространения нового человеческого коронавируса, который вызывал развитие тяжелого острого респираторного синдрома. Всемирная организация здравоохранения 11 февраля 2020 г. присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом - COVID-19 ("Coronavirus disease 2019"), международный комитет по таксономии вирусов дал официальное название возбудителю инфекции - SARS-CoV-2. Первого марта 2020 года была объявлена пандемия COVID-19 [2]. К 24 марта во всем мире было зарегистрировано 372 757 подтвержденных случаев SARS-CoV-2 и 16 231 связанных с ними смертей [2].

С момента начала эпидемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 в КНР, по данным китайского Центра по контролю и профилактике заболеваний, среди подтвержденных случаев болезни диагноз у лиц младше 19 лет был установлен в 2,2% случаев, чаще среди тех, кто был старше 10 лет [3]. На 5 мая 2020 года в мире зафиксировано около 3,5 млн. случаев и более 245 000 (7%) смертельных исходов, однако, о заболевших и умерших детях среди больных COVID-19 упоминается крайне редко. Имеющиеся сообщения предполагают, что инфекция SARS-CoV-2 у детей, по-видимому, является необычной [4]. На сегодняшний день исследователи признают, что среди детей в основном имеет место бессимптомное или малосимптомное течение болезни, в отличие от взрослых.

Данные о восприимчивости к SARS-CoV-2 по возрасту противоречивы. Dong И др. [5] ретроспективно проанализировали эпидемиологические характеристики 2143 детей, с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 в Китае, подтверждая доказательства того, что дети так же восприимчивы к инфекции, как и взрослые. Они обнаружили повышенную уязвимость к SARS-CoV-2 среди детей с долей тяжелых и критических случаев в этой возрастной группе 10,6% (40 из 379 детей). Тем не менее, большинство тяжелых и критических случаев в исследовании не были подтверждены SARS-CoV-2, открывая дискуссию о том, могли ли другие непроверенные патогены отвечать за такие клинические наблюдения [6]. Фактически, Sun D et al. [7] показали, что среди восьми детей (возраст от 2 месяцев до 15 лет), которые были приняты в отделение интенсивной терапии, только двое (25%) были в возрасте до 12 мес.

Цель работы состояла в представлении типичных клинических случаев новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей различного возраста и литературном анализе причин отличия ее течения по сравнению со взрослыми.

Причины незначительной доли заболеваний COVID-19 в детской популяции и легкого течения болезни до сих пор остаются неясными. Ключевым ответом на это вопрос может быть понимание взаимодействия между иммунологическим ответом хозяина и вирусными патогенетическими механизмами.

Одним из объяснений особенностей течения COVID-19 у детей является роль ангиотензинпревращающего фермента 2 типа. Ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2) представляет собой мембранный белок типа I, экспрессируемый во многих органах, таких как легкие (альвеолярные эпителиальные клетки II типа), сердце, кишечник и почки, где он физиологически участвует в созревании ангиотензина II (AngII) [8, 9].

Доказано, что ACE2 является функциональным рецептором коронавируса, ассоциированного с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV). Полное объяснение структуры ACE2 также предполагает более сильную аффинность связывания SARS-CoV-2 с ACE2, наряду с более эффективным распознаванием рецепторов, что может иметь значительные последствия передачи от человека человеку [10, 11]. Совокупность этих данных может свидетельствовать о том, что повышенная концентрация рецепторов ACE2 в пневмоцитах легких у детей может оказывать защитное действие от тяжелых клинических проявлений инфекции SARS-CoV-2.

В тяжелых случаях SARS-CoV-2 пациенты имеют высокий уровень врожденных провоспалительных цитокинов и ИФН I типа. Как и в случае инфекций SARS-CoV и MERS-CoV, в нескольких сообщениях показано увеличение числа нейтрофилов и снижение количества лимфоцитов у взрослых пациентов с SARS-CoV-2, связанное с началом так называемой «цитокиновой бури», что подтверждает гипотезу о важности врожденного иммунного ответа, проявляющегося как защитным, так и «самоубийственным» механизмом защиты [12].

Более легкое проявление болезни у детей может быть связано с «тренированным иммунитетом». «Тренированный иммунитет» представляет собой врожденную иммунную память, он образован клетками врожденного иммунитета, которые после воздействия антигена становятся «клетками памяти» [13].

Тренированная иммунная память опосредуется эпигенетическими модификациями в гемопоэтическом предшественнике и в клетках врожденного иммунитета; он представляет собой перекрестную защиту от различных патогенных микроорганизмов и может также активироваться вакцинами [13]. После воздействия патогена повышенная активация антигенпрезентирующих клеток приводит к неспецифической устойчивости хозяина к повторному заражению, обеспечивая перекрестную защиту от других инфекций. Также предполагается, что вакцины могут вызывать перекрестную реактивность, тренируя врожденную иммунную систему.

Появляется все больше фактов, свидетельствующих о том, что у детей, вакцинированных против кори, уровень смертности снижается, что не может быть объяснено только профилактикой смертности от кори [14]. В нескольких работах был рассмотрен иммуномодулирующий эффект вакцинации против гриппа через выявление цитотоксического ответа натуральных киллеров (NK). Как частые вирусные инфекции, так и вакцины у детей могут формировать врожденную иммунную систему с улучшенным состоянием активации, что приводит



Рис. 1 Различия между детьми и взрослыми относительно причин развития тяжелого острого респираторного синдрома, обусловленного COVID-19 [4] (АПФ - ангиотензинпревращающий фермент, NK- натуральные киллеры)

к более эффективной защите от различных патогенов [14]. Относительно низкая тренированность иммунитета (статус частичной иммунизации и недостаточная подверженность вирусным инфекциям) может объяснить эпидемиологическое свидетельство более тяжелой клинической картины среди инфицированных SARS-CoV-2 детей раннего возраста по сравнению с детьми старшего возраста [15].

Адаптивный иммунный ответ также играет решающую роль в инфекции SARS-CoV-2. Провоспалительные медиаторы активируют иммунный ответ Th1-типа (CD4 + и CD8 + Т-клетки) и В-лимфоциты, которые вызывают эффективный вирус-специфический ответ антител [16]. У взрослых, инфицированных SARS-CoV-2, особенно с тяжелым течением заболеванием, обычно снижается количество лимфоцитов [12].

У детей с SARS-CoV-2 лимфоциты периферической крови остаются в основном в нормальном диапазоне, что свидетельствует о меньшей иммунной дисфункции [17]. У здоровых детей это может быть связано с тем фактом, что количество лимфоцитов, особенно NK-клеток, в норме больше, чем у здоровых взрослых. Количество лимфоцитов очень высоко в первые месяцы жизни и уменьшается в более позднем детстве и в подростковом возрасте [18]. Кроме того, лимфоциты могут быть выше у детей из-за часто возникающих вирусных инфекций в детстве, как результат постоянной активации иммунной системы в первые годы жизни.

Таким образом, исследователи предполагают, что высокие концентрации ACE2-рецепторов, тренированный иммунитет и конституционально высокий уровень лимфоцитов у детей могут частично объяснить легкое заболевание, наблюдаемое у этой группы пациентов (рис. 1).

Примером типичного варианта течения новой коронавирусной инфекции у детей в современных условиях является случай заболевания у ребенка 5 мес.

Клинический случай 1

Г., 5 месяцев, заболел 17.04.2020 с появления сухого редкого кашля, насморка, субфебрильная температура тела сохранялась до 24.04. (все дни), обратились к участ-

ковому педиатру 20 апреля 2020 года, назначен анаферон детский. Эффекта от терапии не наблюдалось, температура тела сохранялась до субфебрильных цифр, был назначен мазок из носа и ротоглотки на коронавирус.

Эпидемиологический анамнез. Семейный контакт с отцом и матерью от 17.04. (Covid+). Проживают в благоустроенной квартире, в подъезде имеются случаи коронавирусной инфекции. Родителям по контакту был взят мазок из носа и ротоглотки на SARS Cov-2, при получении положительных результатов от 22 апреля, ребенок был направлен на стационарное лечение.

Анамнез жизни. От 9 беременности (матери 38 лет, тромбоз вен нижней конечностей) масса при рождении 3360, привит – БЦЖ, гепатит В. Вскармливание грудное – один мес.

При госпитализации объективно температура тела 35,6°C, состояние средней тяжести за счет катарального синдрома, кожа чистая, шейные л\у единичные до 0,3 см, мягкие подвижные, эластичные, носовое дыхание затрудненно, умеренные слизистые прозрачные выделения, ротоглотка гиперемирована, миндалины не увеличены. Грудная клетка равномерно участвует в акте дыхания, перкуторный звук легочной, дыхание жестковатое, проводится во все отделы, ЧДД 26 в мин, сухой нечастый кашель, SpO2-98. Тоны сердца громкие, шумов нет ЧСС 128 в мин. Живот мягкий безболезненный, печень и селезенка не увеличены, стул оформленный.

Мазок из зева – РНК коронавируса 2019-n-CoV – обнаружено от 22.04.2020, 24.04.2020. Мазок из носа – РНК коронавируса 2019-n-CoV – обнаружено от, 22.04.2020, 24.04.2020. Результаты клинического и биохимического анализов крови представлены в таблице 1.

В общем анализе периферической крови отклонений от нормы не выявлено.

Мазок из зева ПЦР Chlamydomphila pneumoniae – не обнаружено. 24.04.2020. Мазок из зева ПЦР Mycoplasma pneumoniae – не обнаружено. 24.04.2020. Общий анализ мочи – без патологии.

Рентген легких от 22.04.2020. Положение лежа. Диагностическая нерезкость. Тень средостения не смещена, не расширена. Корни структурны. В легочных полях без очаговых и инфильтративных теней. Синусы свободны.

Таблица 1. Результаты клинического и биохимического анализов крови от 22.04.2020

Показатель	Результат
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	10,9
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,3
НВ, 10 ⁹ /л	109
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	327
СЯ, %	24
Эозинофилы, %	2
Моноциты, %	8
Лимфоциты, %	66 (абс. 7,19)
СОЭ, мм. рт. ст.	4
АЛТ, ед	15,7
АСТ, ед	46,9
Глюкоза, мг/л	3,85

Костно-деструктивных изменений не выявлено. Свободного газа над куполом диафрагмы нет. Заключение: Свежих очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено.

Осмотр оториноларинголога – миндалины до 1 ст., носовое дыхание свободное, слизистая гиперемирована, серозно-слизистые выделения. Диагноз: Острый ринит. Врожденная гипоплазия ушной раковины, атрезия наружного слухового прохода справа.

Лечение: грипферон 2 капли х 3 раза в день – 10 дней, протаргол 1 к х 3 раза в носовые ходы – 5 дней.

За время наблюдения – без лихорадки, проявления ринита сохранялись в течение 6 дней, выписан на 14 сутки в удовлетворительном состоянии с 2-х кратными отрицательными анализами (на 10 и 12 день от начала болезни) на коронавирус 2019-н-CoV.

Диагноз: Коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19 (подтвержденная), легкая форма U07.1.

Представленный клинический случай демонстрирует легкое течение COVID-19 у ребенка без отягощенного преморбидного фона, находящегося на искусственном вскармливании из семейного контакта по COVID-19..

Клинический случай 2

Мальчик. 13 лет, 11 мес. Заболел 29.04.2020, температура тела 37,5° С, головная боль, в течение дня малопродуктивный кашель, насморк, к вечеру температура тела 38,6°С.

Анамнез жизни: от 1 беременности, масса при рождении 3070 гр., аллергии – нет, ранее перенес ОРВИ, привит по календарю. Ребенок страдает ожирением III степени, масса тела 90 кг.

Эпидемиологический анамнез: имеет семейный контакт с отцом, который контактировал с бабушкой (SARS Cov-2+ от 28.04). Бабушка 29.04 госпитализирована в ГКБ № 40 (инфекционный стационар). У отца подозрение на коронавирусную инфекцию, 29.04 госпитализирован в ГКБ № 6 (в соответствии с маршрутизацией).

В первый день болезни 29.04.2020 мать с ребенком обратились к участковому педиатру, который направил на госпитализацию в ОДКБ № 1 с диагнозом ОРВИ контакт по COVID-19. 30.04. в стационаре температура поднялась до 38,5°С, кашель редкий, появились боли в горле.

При обследовании – рентгенограмма легких от

30.04. - легочные поля неоднородно прозрачны, в проекции S1 справа слабо затемнение с неоднородным контуром. Сосудисто-интерстициальный рисунок усилен. Заключение: признаки правосторонней пневмонии. СРБ от 30.04 – 10 ед.

При обследовании на SARS Cov-2 получен положительный результат. С поступления в течение 2-х суток получал цефтриаксон в/в.

С диагнозом: коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19 (подтвержденная), среднетяжелая форма U07.1 Осложнения: внебольничная правосторонняя пневмония в S1. Сопутствующие заболевания: ожирение III степени ребенок переведен в инфекционную больницу.

При госпитализации в инфекционную больницу, температура тела 37,0°С, состояние средней тяжести, кожа чистая, шейные л\у единичные до 1 см в диаметре, мягкие подвижные, эластичные, носовое дыхание свободное, ротоглотка гиперемирована, миндалины увеличены до 1 степени, наложений нет. Грудная клетка равномерно участвует в акте дыхания, перкуторный звук легочной, дыхание жесткое, проводится во все отделы, ЧДД 18 в мин, SpO2-97 %, малопродуктивный кашель. Тоны сердца громкие, шумов нет ЧСС 102 в мин. Живот мягкий безболезненный, печень и селезенка не увеличены, стул оформленный. Гиперстеник, масса тела 90 кг. Цефтриаксон отменен. Клинический и биохимический анализы крови в динамике болезни представлены в таблице 2.

В общем анализе периферической крови отклонений от нормы не выявлено.

В динамике наблюдения до 3 мая сохранялась субферильная температура тела, сухой нечастый кашель, сатурация в пределах 98-99%, умеренная тахикардия 100 в минуту. С 4 мая состояние удовлетворительное, сохранялся редкий сухой кашель.

Лечение: калетра 400 мг/100 мг в таблетках х 2 раза в сутки в течение 10 дней, клексан 0,4 мл х 1 раз в день.

При контрольном рентгенологическом исследовании органов грудной клетки от 11 мая: тень средостения не смещена, корни структурны не расширены. В Легочных полях без очаговых и инфильтративных затемнений, пневматизация легочных полей не наршена, легочный рисунок не деформирован. Синусы свободны. Контур диа-

Таблица 2. Клинический и биохимический анализы крови

Показатель	Результат от 01.05.2020	Результат от 11.05.2020
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,9	6,3
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,7	5,19
Hb, г/л	118	145
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	311	280
СЯ, %	26	40
Эозинофилы	2	
Моноциты, %	6	4
Лимфоциты, %	66 (абс. 4, 55)	56 (абс. 3, 54)
АЛТ	15,7	X
АСТ	46,9	X
Глюкоза	3,85	X
СРБ	29	X
Тропонин	<0,01	X
Д-димер	3480	X

фрагмы ровные. Заключение – в легочных полях долевых и сегментарных затемнений не выявлено.

В настоящее время взяты контрольные анализы на SARS Cov-2. Ребенок готовится к выписке.

Данный клинический случай демонстрирует течение COVID-19 у 13-ти летнего ребенка с отягощенным преморбидным фоном (ожирение III степени). Ребенок заразился в семейном очаге и развил осложнение заболевания в виде правосторонней пневмонии средней степени тяжести без дыхательной недостаточности с благоприятным исходом.

Заключение

Таким образом, реальные причины нетяжелого течения COVID-19 у детей остаются загадкой, к счастью, потому что число зараженных детей слишком мало, чтобы проводить иммунологические исследования с достаточно хорошей выборкой [4].

Однако именно дети любого возраста должны быть в фокусе особого внимания, так как они играют огромную роль в распространении болезни, в том числе, вы-

деляя возбудителя с фекалиями. Это вновь поднимает вопрос о фекально-оральном пути передачи возбудителя, как не менее важном (по сравнению с воздушно-капельным и контактным) для SARS-CoV-2. Особенно этот факт следует иметь в виду там, где часты вспышки гепатита А и ротавирусного гастроэнтерита – сточные воды легко могут стать и источником вспышки новой коронавирусной инфекции [3]. ■

С.А. Царькова, Ю.Б. Хаманова, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург, Д.К. Трифонова, Муниципальное автономное учреждение ДГКБ № 11, г. Екатеринбург, Автор, ответственный за переписку — Царькова Софья Анатольевна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП ФГБОУВО УГМУ Минздрава России. 620029, Екатеринбург, ул. Репина, 3. E. mail – tsarkova_ugma@bk.ru +7(982) 600-41-10

Литература:

1. *Здравоохранение в России 2017: Статистический сборник Росстат 2018.*
2. *World Health Organization. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 64. www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200324-sitrep-64-covid-19.pdf?sfvrsn=703b2c40_2 Date last updated: 24 March, 2020*
3. *Намазова-Баранова Л.С. Коронавирусная инфекция у детей. http://www.pediatr-russia.ru/COVID-19/detail.php?ELEMENT_CODE=koronavirussnaya-infektsiya-u-detey.*
4. *Luca Cristiani¹, Enrica Mancino¹, Luigi Matera¹, Raffaella Nenna, Alessandra Pierangeli, Carolina Scagnolari and Fabio Midulla¹. Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. Eur Respir J 2020; 55: 2000749.*
5. *Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. Pediatrics 2020; in press [<https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>].*
6. *Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. Acta Paediatr 2020; in press [<https://doi.org/10.1111/apa.15270>].*
7. *Sun D, Li H, Lu XX, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. World J Pediatr 2020; in press [<https://doi.org/10.1007/s12519-020-00354-4>].*
8. *Yu Z, Zixian Z, Yujia W, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. BioRxiv 2020; preprint [<https://doi.org/10.1101/2020.01.26.919985>].*

9. Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wu-han outbreak and modelling of its Spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life* 2020; 63: 457–460.
10. Yan R, Zhang Y, Li Y, et al. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* 2020; 367: 1444–1448.
11. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional re-ceptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003; 426: 450–454.
12. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vac-cines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020; 38: 1–9.
13. Cao Q, Chen Y-C. SARS-CoV-2 infection in children: transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc* 2020; 119: 670–673.
14. Christine SB, Mihai GN. A small jab – a big effect: nonspecific immunomodulation by vaccines. *Trends Immunol* 2013; 34: 431–439.
15. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics* 2020; in press [<https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>].
16. Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immunity: impact on the adaptive immune response. *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 4–9.
17. Cao Q, Chen Y-C. SARS-CoV-2 infection in children: transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc* 2020; 119: 670–673.
18. Tosato F, Bucciol G, Pantano G, et al. Lymphocytes Subsets Reference Values in Child-hood. *Cytometry A* 2015; 87: 81–85.