

Результаты 5-летнего мониторинга за циркуляцией сезонных коронавирусов у госпитализированных детей в препандемическом периоде

В. Н. ТИМЧЕНКО¹, В. Ф. СУХОВЕЦКАЯ¹, Т. М. ЧЕРНОВА¹, Т. А. КАПЛИНА¹,
М. Д. СУББОТИНА¹, О. В. БУЛИНА¹, М. М. ПИСАРЕВА²

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Россия

²НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

Коронавирусы могут вызвать поражение различных отделов дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, а также других органов и систем.

Цель исследования: провести мониторинг за циркуляцией сезонных коронавирусов у госпитализированных детей в препандемическом периоде.

Материалы и методы: методом мультиплексной ПЦР в реальном времени проведено тестирование образцов носоглоточной слизи 2188 пациентов в возрасте от 1 мес. до 17 лет, госпитализированных с острой респираторной инфекцией в 2014–2018 гг. Результаты представлены с указанием долей (%) и расчетом 95% доверительного интервала по Клопперу-Пирсону. Различия между группами оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия в группах считались статистически значимыми при уровне критерия $p < 0,05$.

Результаты: мониторинг за циркуляцией возбудителей острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) в течение 5-ти эпидемических сезонов показал, что появлению нового подтипа коронавируса в 2019 г. предшествовало постепенное вытеснение из циркуляции возбудителей гриппа, РС- и бокавирусной инфекции за счет статистически значимого увеличения доли сезонных коронавирусов с 3,6% в 2014–2015 гг. до 10,8% в препандемическом сезоне 2018–2019 гг. ($p = 0,007$). Циркуляция сезонных коронавирусов имела отчетливую сезонность (ноябрь–апрель) с пиком регистрации в феврале (28,4%) и марте (36,7%). Сезонные коронавирусы выявлялись у 7,3% госпитализированных детей с ОРВИ, с преобладанием в возрастных группах до 2 лет (58,2%) и 3–6 лет (25,4%). Госпитализация чаще требовалась пациентам с поражением нижних отделов респираторного тракта (58,2%), пятую часть из которых составляла пневмония (21,8%). У большинства детей ОРВИ, обусловленная коронавирусами, протекала в виде моноинфекции (79,9%), сочетанное инфицирование с другими возбудителями наблюдалось в 20,1% случаев с колебаниями от 18,2% до 28,6% в различные эпидемические сезоны. Вирусные ассоциации наиболее характерны для детей раннего возраста (85,2%).

Ключевые слова: дети, сезонные коронавирусы, ПЦР, сезонность, острая респираторная вирусная инфекция

Results of 5-year monitoring of the circulation of seasonal Coronaviruses in hospitalized children in the pre-pandemic period

V. N. Timchenko¹, V. F. Sukhovetskaya¹, T. M. Chernova¹, T. A. Kaplina¹, M. D. Subbotina¹, O. V. Bulina¹, M. M. Pisareva²

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

²Scientific Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintseva of the Ministry of Health of the Russian Federation

Coronaviruses can cause damage to various parts of the respiratory system, gastrointestinal tract, and other organs and systems.

The aim of the study: to monitor the circulation of seasonal coronaviruses in hospitalized children in the pre-pandemic period.

Materials and methods: real-time multiplex PCR was used to test samples of nasopharyngeal mucus from 2188 patients aged 1 month to 17 years, hospitalized with acute respiratory infection in 2014–2018. The results are presented with the indication of the fractions (%) and the calculation of the 95% confidence interval according to Klopfer-Pearson. The differences between the groups were evaluated using the Pearson χ^2 test. The differences in the groups were considered statistically significant at the level of the criterion $p < 0.05$.

Results: monitoring of the circulation of pathogens of acute respiratory viral infection (ARVI) during 5 epidemic seasons showed that the appearance of a new subtype of coronavirus in 2019 was preceded by a gradual displacement of influenza, RS- and bocavirus infections from the circulation due to a statistically significant increase in the proportion of seasonal coronaviruses from 3.6% in 2014–2015 to 10.8% in the prepandemic season 2018–2019 ($p = 0.007$). The circulation of seasonal coronaviruses had a distinct seasonality (November–April) with the peak of registration in February (28.4%) and March (36.7%). Seasonal coronaviruses were detected in 7.3% of hospitalized children with ARVI, with a predominance in the age groups under 2 years (58.2%) and 3–6 years (25.4%). Hospitalization was more often required for patients with lower respiratory tract lesions (58.2%), a fifth of which was pneumonia (21.8%). In most children, ARVI caused by coronaviruses occurred as a mono-infection (79.9%), combined infection with other pathogens was observed in 20.1% of cases with fluctuations from 18.2% to 28.6% in different epidemic seasons. Viral associations are most common in young children (85.2%).

Keywords: children, seasonal coronaviruses, PCR, seasonality, acute respiratory viral infection

Для цитирования: В. Н. Тимченко, В. Ф. Суховецкая, Т. М. Чернова, Т. А. Каплина, М. Д. Субботина, О. В. Булина, М. М. Писарева. Результаты 5-летнего мониторинга за циркуляцией сезонных коронавирусов у госпитализированных детей в препандемическом периоде. Детские инфекции. 2021; 20(1):5–11. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-1-5-11

For citation: V. N. Timchenko, V. F. Sukhovetskaya, T. M. Chernova, T. A. Kaplina, M. D. Subbotina, O. V. Bulina, M. M. Pisareva. 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. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-1-5-11

Информация об авторах:

Тимченко Владимир Николаевич (V. Timchenko, MD, professor), заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; timchenko220853@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4068-1731>

Суховецкая Вера Федотовна (V. Sukhovetskaya, PhD), ассистент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; verafedotovna@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1566-7137>

Чернова Татьяна Маратовна (T. Chernova, PhD), доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; t-chernova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4845-3757>

Каплина Татьяна Анатольевна (T. Kaplina, PhD), доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; k.kta@yandex.ru

Субботина Мария Дмитриевна (M. Subbotina, PhD), доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; m.03@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8748-7146>

Булина Оксана Владимировна (O. Bulina, PhD), доцент кафедры реабилитологии ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; oksanabulina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2997-7777>

Писарева Мария Михайловна (M. Pisareva, PhD), кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А.Смординцева» Минздрава России; pisareva@influenza.spb.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1499-9957>

Респираторные инфекции занимают лидирующее место в структуре детской инфекционной патологии. Множество вирусов вызывают острые заболевания верхних и нижних отделов дыхательных путей у детей. Тем не менее клинически дифференцировать острые респираторные вирусные инфекции затруднительно из-за схожести симптоматики, а также высокого удельного веса сочетанных вирусных инфекций. Поэтому, даже в период пандемии и доминирования одного возбудителя, этиологический фактор можно установить только лабораторными методами.

Существенную роль среди респираторных патогенов играют коронавирусы, на долю которых приходится от 8% до 16% из всех подтвержденных случаев заболевания. Коронавирусная инфекция регистрируется в течение всего года с пиком заболеваемости в зимне-весеннее время, когда ее эпидемическая значимость возрастает до 20% и более [1].

Коронавирусы — семейство РНК-содержащих вирусов, включающее более 30 видов. Естественными хозяевами большинства из известных в настоящее время коронавирусов являются млекопитающие (кошки, собаки, свиньи, телята, летучие мыши, верблюды и др.) и птицы, у которых заболевание может протекать в виде респираторной или кишечной инфекции, но чаще в бессимптомной форме. Длительное время инфекция считалась зоонозной. Однако в 1965 г. D. Turgell и M. Вупое выявили вирус у пациента с острой респираторной инфекцией, а в 1975 г. E. Saul и S. Clarke выделили коронавирус из испражнений детей с энтероколитом. До 2019 г. среди населения циркулировали четыре типа коронавирусов (CoV): 229E, OC43, NL63 и HKU1. Появившийся в 2002 г. новый тип CoV спровоцировал в человеческой популяции эпидемический подъем заболеваемости атипичной пневмонией, которая получила название «тяжелый острый респираторный синдром» (ТОРС) или «severe acute respiratory syndrome» (SARS). Несмотря на широкое распространение в мире, вирус быстро ушел из циркуляции и с 2004 г. новых случаев атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV, не зарегистрировано. В 2012 г. был выявлен коронавирус MERS-CoV — возбудитель ближневосточного респи-

раторного синдрома — Middle East Respiratory Syndrome (MERS). Все эпизоды географически ассоциированы с Аравийским полуостровом. До настоящего времени MERS-CoV продолжает вызывать единичные случаи заболевания, но никакого влияния на этиологическую структуру респираторных инфекций не оказывает.

С внедрением метода полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволяющего легко и быстро верифицировать возбудителей инфекций, было установлено, что у людей коронавирусы могут вызвать целый ряд заболеваний, протекающих как с поражением различных отделов дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта, так и вовлечением в патологический процесс других органов и систем.

Среди госпитализированных детей с острой респираторной вирусной инфекцией коронавирусы выявляются в 6—9% [2, 3]. Наиболее частыми возбудителями являются HCoV-229E и HCoV-OC43, доля которых составляет от 5% до 30% всех инфекций дыхательных путей человека, реже в респираторных образцах обнаруживаются HCoV-NL63 (2—3,6%) и CoV-HKU1 (2,4%) [4]. Типичная коронавирусная инфекция у детей протекает в виде легкой острой респираторной инфекции с лихорадкой, умеренно выраженной интоксикацией и незначительными катаральными симптомами (заложенность носа, насморк с небольшим слизистым отделяемым, першение или боль в горле, сухой кашель). У недоношенных, детей с низкой массой тела при рождении, пациентов с иммунодефицитом и сопутствующими хроническими заболеваниями коронавирусы могут вызывать тяжелые инфекции нижних дыхательных путей, такие как пневмония и бронхиолит [5—7]. Развитие внебольничной пневмонии чаще связывают с HCoV-HKU1, тогда как у пациентов с бронхиолитом чаще обнаруживаются HCoV-NL63 [4].

Примерно у половины больных коронавирусной инфекцией с респираторными симптомами отмечают признаки поражения пищеварительного тракта (дискомфорт в животе, диарея, тошнота, рвота) [8]. С другой стороны, у 4—9% госпитализированных детей с острым гастроэнтеритом в фекалиях обнару-

живаются HCoV, что может свидетельствовать об изолированной инвазии слизистой оболочки кишечника [9, 10].

Коронавирусы обладают нейротропизмом, что может привести к развитию тяжелых заболеваний нервной системы. Так, HCoV-229E и HCoV-OC43, выделенные из ткани головного мозга пациентов, связывают с хроническими неврологическими расстройствами, включая рассеянный склероз [11], HCoV-OC43 был обнаружен в спинномозговой жидкости ребенка с острым диссеминированным энцефаломиелитом [12]. В 50% HCoV-HKU1 и в 29% HCoV-NL63 инфекция у детей может протекать с фебрильными судорогами [4]. В более позднем исследовании показано, коронавирусы выявляются у каждого десятого ребенка с фебрильными судорогами [10].

Высказываются предположения об ассоциации болезни Кавасаки у детей с инфекцией, вызванной HCoV-OC43 и HCoV-NL63 [4, 13].

Коронавирусы распространены по всему миру, но частота их выявления у детей варьирует в различных регионах. Так, по данным проспективного 8-летнего наблюдения в США, инфекция почти в половине случаев выявлялась среди лиц социально активного возраста (18–45 лет) [1], дети и подростки вовлекались реже. В других исследованиях показано, что среди детей с респираторными инфекциями, коронавирусы чаще обнаруживаются в возрастной группе младше 5 лет. Причем чаще в стационарном лечении нуждаются пациенты с поражением нижних отделов дыхательных путей [2, 3]. Однако после всплеска изучения клинко-эпидемиологических особенностей коронавирусной инфекции в начале 2000-х гг., обусловленного идентификацией SARS-CoV и выделением двух новых HCoV у людей (HCoV-NL63 и HCoV-HKU1), в последующие годы интерес к инфекции и циркуляции коронавирусов снизился [14]. Не совсем ясными оставались вопросы сезонных и годовых колебаний заболеваемости коронавирусной инфекцией в детской популяции, а также ассоциаций с другими вирусами, вызывающими тяжелые заболевания респираторного тракта.

Цель исследования: провести мониторинг за циркуляцией сезонных коронавирусов у госпитализированных детей в препандемическом периоде.

Материалы и методы исследования

В рамках глобального исследования за циркуляцией вирусов гриппа проведено открытое рандомизированное обследование 2188 пациентов в возрасте от 1 мес. до 17 лет, госпитализированных с ОРВИ в 2014–2018 гг. в детские стационары

г. Санкт-Петербурга. Критериями включения в исследование являлись:

- наличие симптомов респираторной инфекции (заложенность носа, насморк, кашель, осиплость голоса, першение и/или боль в горле, гиперемия слизистых оболочек ротоглотки, гиперемия конъюнктив, одышка);
- длительность заболевания не более 3 дней;
- отсутствие противовирусной, местной антисептической и элиминационной терапии до проведения лабораторного исследования.

Для эпидемиологического мониторинга за коронавирусной инфекцией в структуре сезонных респираторных заболеваний весь период наблюдения разделили на 5 эпидемических сезонов: 2014–2015 гг., 2015–2016 гг., 2016–2017 гг., 2017–2018 гг. и 2018–2019 гг.

Тестирование образцов носоглоточной слизи на возбудителей ОРВИ проводили методом мультиплексной ПЦР в реальном времени с одномоментным использованием праймеров к вирусам гриппа А (H3N2, H1N1pdm) и В, парагриппа, аденовирусам, РС-вирусам, рино-, корона-, метапневмо- и бокавирусам. Забор материала осуществляли в первые сутки пребывания пациента в стационаре.

Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%) и расчетом достоверного интервала (ДИ) по Клопперу-Пирсону. Различия между группами оценивали с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона (χ^2), позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством качественных характеристик выборки и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. Статистический анализ выполнен с использованием аналитической системы Statistica. Различия в группах считались статистически значимыми при уровне значимости критерия $p < 0,05$ [15].

Результаты и их обсуждение

Среди обследованных 2188 детей, госпитализированных с клиникой острой респираторной инфекции, вирусная этиология заболевания была подтверждена в 1837 случаях (84%). Доля расшифрованных случаев в наблюдаемый период оставалась на стабильно высоком уровне во все эпидемические сезоны и составляла: 2014–2015 гг. — 84,3%, 2015–2016 гг. — 84,7%, 2016–2017 гг. — 83,6%, 2017–2018 гг. — 82,4%, 2018–2019 гг. — 84,8%.

В назофарингеальном секрете 1837 пациентов с подтвержденной острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) всего было идентифицировано

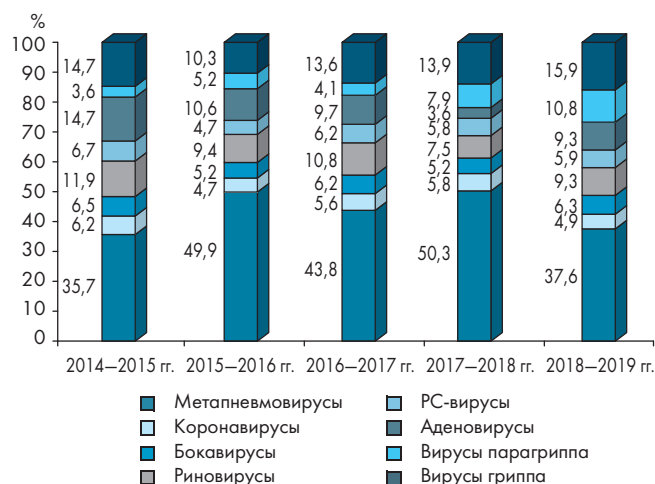


Рисунок 1. Структура вирусного пейзажа носоглоточного секрета госпитализированных детей в различные эпидемические сезоны в 2014–2019 гг. ($n = 2092$)

Figure 1. Structure of the viral landscape of nasopharyngeal secretions of hospitalized children in various epidemic seasons in 2014–2019 years ($n = 2092$)

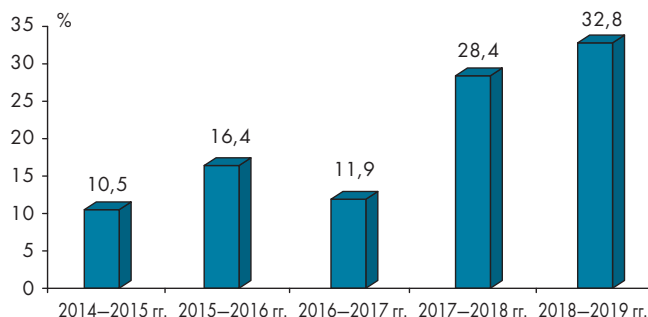


Рисунок 2. Удельный вес случаев коронавирусной инфекции у госпитализированных детей в различные эпидемические сезоны в 2014–2019 гг. ($n = 134$)

Figure 2. The proportion of cases of coronavirus infection in hospitalized children in various epidemic seasons in 2014–2019 years ($n = 134$)

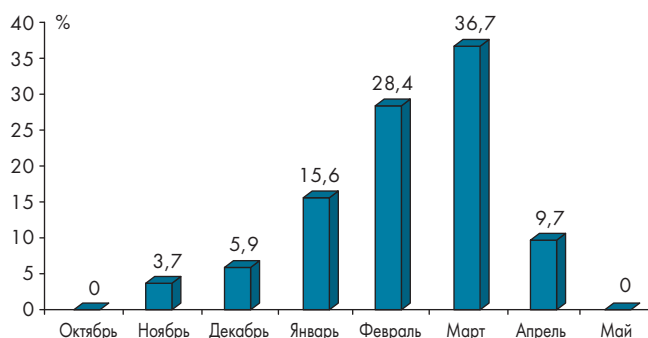


Рисунок 3. Сезонная регистрация коронавирусной инфекции у госпитализированных детей в 2014–2019 гг. ($n = 134$)

Figure 3. Seasonal registration of coronavirus infection in hospitalized children in 2014–2019 years ($n = 134$)

2092 вируса. При этом в структуре выделенных респираторных патогенов отмечалось преобладание

доли вирусов гриппа $n = 917/43,8\%$ (ДИ: 41,7% – 46,0%) по сравнению с другими возбудителями: вирусы парагриппа – $n = 114/5,5\%$ (ДИ: 4,5%–6,5%), аденовирусы – $n = 122/5,8\%$ (ДИ: 4,9%–6,9%), респираторно-синтициальные вирусы (РС-вирусы) – $n = 202/9,7\%$ (ДИ: 8,4%–11,0%), риновирусы – $n = 122/5,8\%$ (ДИ: 4,9%–6,9%), бокавирусы – $n = 195/9,3\%$ (ДИ: 8,1%–10,6%), коронавирусы – $n = 134/6,4\%$ (ДИ: 5,4%–7,5%), метапневмовирусы – $n = 286/13,7\%$ (ДИ: 12,2%–15,2%). Данная тенденция сохранялась во все наблюдаемые эпидемиологические периоды. Тем не менее дальнейший анализ показал, что на фоне стабильного удельного веса вирусов парагриппа, адено-, рино-, метапневмовирусов происходило постепенное вытеснение из циркуляции возбудителей гриппа, РС- и бокавирусной инфекции за счет статистически значимого увеличения доли коронавирусов с 3,6% в 2014–2015 гг. до 10,8% в препандемическом сезоне 2018–2019 гг. ($\chi^2 = 24,25$, $p = 0,007$) (рис. 1).

Коронавирусная инфекция была верифицирована у $n = 134/7,3\%$ пациентов с подтвержденной вирусной этиологией заболевания. Удельный вес регистрации ОРИ, связанных с коронавирусами, варьировала от $n = 14/10,5\%$ в эпидемический сезон 2014–2015 гг. до $n = 44/32,8\%$ в 2018–2019 гг. (рис. 2). Выраженная тенденция к увеличению случаев выявления в течение наблюдаемого периода может быть связана с нарастанием количества циркулирующих коронавирусов в естественных условиях.

Идентификация возбудителей респираторных инфекций проводилась в течение всего года. Однако циркуляция коронавирусов в наблюдаемый период имела отчетливую сезонность – с ноября по апрель. Количество выявленных случаев прогрессивно нарастало с ноября ($n = 5/3,7\%$) и достигало пика в феврале ($n = 38/28,4\%$) и марте ($n = 49/36,7\%$), затем отмечалось резкое снижение в апреле ($n = 13/9,7\%$) и отсутствие положительных результатов в мае (рис. 3).

Результаты обследования показали, что наиболее высокий уровень инфицирования коронавирусами отмечался у детей первых лет жизни – $n = 78/58,2\%$ [ДИ: 49,4%–66,7%] и снижался с возрастом: $n = 34/25,4\%$ [ДИ: 18,3%–33,6%] в группе пациентов 3–6 лет и $n = 22/16,4\%$ [ДИ: 10,6%–23,8%] – старше 7 лет. Однако полученные данные могут быть обусловлены более частой госпитализацией детей раннего возраста по причине возрастных и клинических показаний.

Считается, что циркулирующие среди населения сезонные коронавирусы преимущественно вызывают поражение верхних дыхательных путей в виде ринфарингита и ларинготрахеита. Тем не менее госпита-

Таблица 1. Уровни поражения респираторного тракта при коронавирусной инфекции у госпитализированных детей различного возраста в 2014–2019 гг.

Table 1. Levels of respiratory tract involvement in coronavirus infection in hospitalized children of various ages in 2014–2019 years

Возраст детей Age of children	Уровень поражения респираторного тракта The level of damage to the respiratory tract	
	Верхние дыхательные пути Upper respiratory tract	Нижние дыхательные пути Lower respiratory tract
1 месяц — 2 года 1 month — 2 years, $n = 78$	35/44,9%	43/55,1%
3 — 6 лет 3–6 years old, $n = 34$	14/41,2%	20/57,8%
7 лет и старше 7 years and older, $n = 22$	7/31,8%	15/62,2%
Всего Total $n = 134$	56/41,8%	78/58,2%

лизация одинаково часто требовалась детям с вовлечением в инфекционный процесс как верхних $n = 56/41,8\%$ [ДИ: 33,3%–50,6%], так и нижних отделов респираторного тракта $n = 78/58,2\%$ [ДИ: 49,4%–66,7%], пятую часть из которых составляла пневмония ($n = 17/21,8\%$) (табл. 1). Несмотря на то, что прослеживалась тенденция к преобладанию доли заболеваний нижних дыхательных путей, статистически значимые различия между клиническими проявлениями во всех возрастных группах отсутствовали ($\chi^2 = 1,21$, $p = 0,55$).

Маловероятно, что высокий процент пациентов с бронхитом/бронхиолитом и пневмонией был обусловлен развитием бактериальных осложнений, поскольку обследование проводилось в первые дни от начала заболевания. В качестве возможной причины могла выступать ассоциация коронавирусов с другими вирусными патогенами. Детальный анализ показал, что у подавляющего большинства детей респираторное заболевание, обусловленное коронавирусами, протекало в виде моноинфекции $n = 107/79,9\%$ [ДИ: 72,1%–86,3%], микст-инфицирование наблюдалось лишь в $n = 27/20,1\%$ [ДИ: 13,7%–27,9%] случаев. При этом доля сочетанного выделения возбудителей колебалась в пределах 18,2%–28,6% и статистически значимо не различалась в наблюдаемые эпидемические сезоны ($\chi^2 = 1,08$, $p = 0,89$) (рис. 4).

У большинства обследованных детей ($n = 24/88,9\%$, ДИ: 70,8%–97,6%) в носоглоточном секрете были обнаружены 2 вируса, но у $n = 3/11,1\%$ (ДИ: 2,4%–29,2%) пациентов одновременно присутствовали сразу 3 патогена. Часто наряду с коронавирусами выявлялись риновирусы (22,2%) и вирусы парагриппа (18,6%). В то же время существенную роль

играли сочетания коронавирусов с возбудителями, тропными к эпителию нижних дыхательных путей и вызывающими тяжелые респираторные инфекции ($n = 12/44,4\%$, ДИ: 25,5%–64,7%): РС-вирусами (25,9%), бокавирусами (11,1%) и метапневмовирусами (7,4%) (рис. 5).

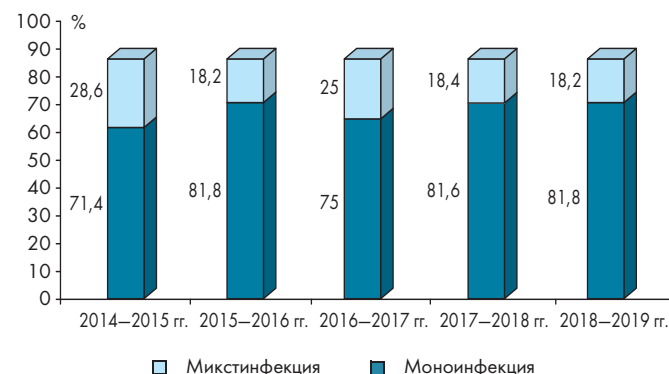


Рисунок 4. Удельный вес коронавирусной моноинфекции и микст-инфекции у госпитализированных детей в различные эпидемические сезоны с 2014 по 2019 гг. ($n = 134$)

Figure 4. The proportion of coronavirus mono-infection and mixed infection in hospitalized children in various epidemic seasons from 2014 to 2019 years ($n = 134$)

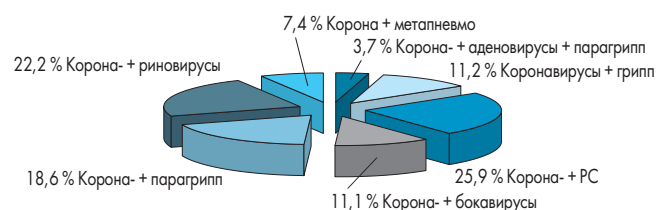


Рисунок 5. Структура вирусных ассоциаций у обследованных детей в 2014–2019 гг. ($n = 27$)

Figure 5. Structure of viral associations in the examined children in 2014–2019 years ($n = 27$)

Таблица 2. Удельный вес случаев вирусных ассоциаций у детей различного возраста в наблюдаемые эпидемические сезоны 2014–2019 гг.

Table 2. The proportion of cases viral associations in children of different ages in the observed epidemic seasons of 2014–2019 years

Возраст детей Age of children	Эпидемические сезоны Epidemic seasons				
	2014–2015 гг 2014–2015 years	2015–2016 гг 2014–2015 years	2016–2017 гг 2014–2015 years	2017–2018 гг 2014–2015 years	2018–2019 гг 2014–2015 years
1 месяц — 2 года 1 month — 2 years n = 23	4/100%	3/75%	4/100%	7/100%	5/62,5%
3 — 6 лет 3–6 years old n = 3	0/0%	1/25%	0/0%	0/0%	2/25,0%
7 лет и старше 7 years and older n = 1	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%	1/12,5%
Всего Total n = 27	4/100%	4/100%	4/100%	7/100%	8/100%

В подавляющем большинстве случаев вирусные ассоциации регистрировали у детей раннего возраста ($n = 23/85,2\%$, ДИ: $66,3\%–95,8\%$) и крайне редко среди пациентов дошкольного и школьного возраста ($n = 3/11,1\%$, ДИ: $2,4\%–29,2\%$ и $n = 1/3,7\%$, ДИ: $0,1\%–19,0\%$ соответственно) (табл. 2). Статистически значимые различия в доле формирования микст-инфекции у детей различного возраста во все наблюдаемые эпидемические сезоны отсутствовали ($\chi^2 = 7,04$, $p = 0,53$).

Заключение

Результаты многолетнего мониторинга показали, что появлению нового подтипа коронавируса в 2019 г. предшествовала неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по сезонной коронавирусной инфекции. В частности, анализ этиологической структуры ОРВИ у госпитализированных детей показал, что имела выраженная тенденция к увеличению удельного веса случаев ОРИ, связанных с коронавирусами (с $10,5\%$ в эпидемический сезон 2014–2015 гг. до $32,8\%$ в 2018–2019 гг.) на фоне статистически значимого нарастания доли циркулирующих сезонных коронавирусов в естественных условиях (с $3,8\%$ в эпидемическом сезоне 2014–15 гг. до $10,8\%$ в препандемическом сезоне 2018–2019 гг.). В течение всего наблюдаемого периода коронавирусы обнаруживались в носоглоточном секрете госпитализированных детей с ноября по апрель, подтверждая результаты исследований, проведенных в США и Европе, о наибольших показателях выявления в зимний и весенний периоды [1, 10, 16]. Наше исследование

подтвердило, что сезонные коронавирусы поражают детей всех возрастных групп с доминированием пациентов до 2 лет ($58,2\%$) и 3–6 лет ($25,4\%$). При этом, независимо от возраста, в госпитализации чаще нуждались дети с инфекцией нижних дыхательных путей ($58,2\%$). В большинстве случаев заболевание протекало в виде моноинфекции, подтверждая роль коронавируса как этиологического фактора бронхолита и пневмонии. Однако у каждого четвертого-пятого ребенка наряду с коронавирусами выявлялись другие респираторные патогены, что могло оказать влияние на клинические проявления и тяжесть заболевания. Особую роль в этом случае может играть сочетание с возбудителями, обладающими потенциальной возможностью вызывать тяжелые инфекции нижних дыхательных путей (РС-вирусами, бокавирусами и метапневмовирусами).

Литература / References:

1. Monto AS, DeJonge PM, Callear 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. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa161>
2. Тимченко В.Н., Суховецкая В.Ф., Чернова Т.М., Баракина Е.В., Починяева Л.М., Малиновская В.В., Семенов Т.А., Шувалов А.Н. Роль ранней этиологической расшифровки острых респираторных вирусных инфекций в выборе противовирусной терапии у детей в условиях стационара. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99(1):101–106. [Timchenko V.N., Sukhovetskaya V.F., Chernova T.M., Barakina E.V., Pochinyayeva L.M., Malinovskaya V.V., Semenenko T.A., Shuvalov A.N. The role of early etiological decoding of acute respiratory viral infections in antiviral therapy choice for children in a hospital setting.

- Pediatrics*. 2020; 99(1):101–106. (In Russ.)
DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-1-100-106
3. Heimdal I, Moe N, Krokstad S, Christensen A., Skanke L.H., Nordbø S.A., Døllner H. Human coronavirus in hospitalized children with respiratory tract infections: a 9-year population-based study from Norway. *J Infect Dis*. 2019; 219:1198–1206.
DOI: 10.1093/infdis/jiy646
4. Lau SK, Woo PC, Yip CC, Tse H, Tsoi HW, Cheng VC, Lee P, Tang BS, Cheung CH, Lee RA, So LY, Lau YL, Chan KH, Yuen K. Coronavirus HKU1 and other coronavirus infections in Hong Kong. *Journal of Clinical Microbiology*. 2006; 44(6):2063–2071.
DOI: 10.1128/JCM.02614-05
5. Иванов Д.О., Чернова Т.М., Павлова Е.Б., Тимченко В.Н., Баркина Е.В. Коронавирусная инфекция. *Педиатр*. 2020; 11(3): 109–117.
[Ivanov D.O., Chernova T.M., Pavlova E.B., Timchenko V.N., Barakina E.V. Coronaviral infection. *Pediatr=Pediatrician*. 2020; 11(3): 109–117. (In Russ.)]
<https://doi.org/10.17816/PED113109-117>
6. Pene F, Merlat A, Vabret A, Rozenberg F, Buzyn A, Dreyfus F, Cariou A, Freymuth F, Lebon P. Coronavirus 229E-related pneumonia in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*. 2003; 37(7):929–932.
<https://doi.org/10.1086/377612>
7. Kuypers J, Martin ET, Heugel J, Wright N, Morrow R, Englund JA. Clinical disease in children associated with newly described coronavirus subtypes. *Pediatrics*. 2007; 119(1):e70–6.
DOI: 10.1542 / peds.2006-1406
8. Risku M., Lappalainen S., Räsänen S., Vesikari T. Detection of human coronaviruses in children with acute gastroenteritis. *Journal of Clinical Virology*. 2010; 48(1):27–30.
DOI: 10.1016/j.jcv.2010.02.013
9. Paloniemi M., Lappalainen S., Vesikari T. Commonly circulating human coronaviruses do not have a significant role in the etiology of gastrointestinal infections in hospitalized children. *Journal of Clinical Virology*. 2014; 62:114–117.
DOI: 10.1016/j.jcv.2014.10.017
10. Jevšnik M., Steyer A., Pokorn M., Mrvič T., Grosek Š., Strle F., Lusa L., Petrovec M. The Role of Human Coronaviruses in Children Hospitalized for Acute Bronchiolitis, Acute Gastroenteritis, and Febrile Seizures: A 2-Year Prospective Study. *Plos One*. 2016.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155555>
11. Stewart JN, Mounir S, Talbot PJ. Human coronavirus gene expression in the brains of multiple sclerosis patients. *Virology*. 1992; 191(1):502–505.
DOI: 10.1016/0042-6822(92)90220-j
12. Yeh EA, Collins A, Cohen ME, Duffner PK, Faden H. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatrics*. 2004; 113(1Pt1): 73–76. DOI:10.1542/peds.113.1e73
13. Esper F, Shapiro E.D., Weibel C., Ferguson D., Landry M L., Kahn J.S. Association between a Novel Human Coronavirus and Kawasaki Disease. *The Journal of Infectious Diseases*. 2005; 191(4): 499–502.
<https://doi.org/10.1086/428291>
14. Principi N., Bosis S., Esposito S. Effects of Coronavirus Infections in Children. *Emerg Infect Dis*. 2010 Feb; 16(2):183–188.
DOI: 10.3201/eid1602.090469
15. Дохов М.А., Тихомирова А.А., Ваулин Г.Ф. Непараметрические критерии в программе «Statistica»: Учебно-методическое пособие. СПб.: СПбГПМУ. 2019:40.
[Dokhov M.A., Tikhomirova A.A., Vaulin G.F. Nonparametric criteria in the program "Statistica": Study guide. Sankt-Peterburg: SPbGPMU. 2019:40. (In Russ.)].
16. Varghese L, Zachariah P, Vargas C, LaRussa Ph., Demmer R.T., Furuya Yo.E, Whittier S., Reed C., Stockwell M.S., Saiman L. Epidemiology and clinical features of human coronaviruses in the pediatric population. *J Pediatric Infect Dis*. 2018; 7:151–158.
DOI: 10.1093/jpids/pix027

Статья поступила 26.02.2021

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