

Сочетание COVID-19 и гриппа: клинико-иммунологические особенности у детей

Л.Н. Мазанкова¹, О.В. Калюжин², Н.А. Драчева¹, О.И. Климова^{1,3}, Э.Р. Самитова^{1,3}¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;³ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ», Москва, Россия

COVID-19 and the flu: clinical and immunological features in children

L.N. Mazankova¹, O.V. Kalyuzhin², N.A. Dracheva¹, O.I. Klimova^{1,3}, E.R. Samitova^{1,3}¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia;²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;³Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia

В условиях ко-циркуляции возбудителей COVID-19 и других острых респираторных инфекций повышается риск одновременного заражения SARS-CoV-2 и иными патогенами, в частности вирусами гриппа. Ранее опубликованные данные о взаимном влиянии таких сочетанных инфекционных процессов весьма противоречивы.

Цель исследования. Определить клинико-иммунологические особенности сочетанного течения COVID-19 и гриппа у детей. Материалы и методы. Среди 3983 госпитализированных детей с COVID-19 методом полимеразной цепной реакции выявили 48 (1,2%) пациентов, ко-инфицированных вирусами гриппа А и В. Углубленному обследованию подвергли 31 ребенка с сочетанием COVID-19/грипп. Группу сравнения составили 30 детей с моноинфекцией SARS-CoV-2. Помимо стандартных физикальных, инструментальных и лабораторных исследований, у пациентов сравниваемых групп с помощью иммуноферментного анализа определяли уровни IgM и IgG к S-белку SARS-CoV-2 в сыворотке крови.

Результаты. У детей с сочетанием гриппа и инфекции, вызванной вариантами SARS-CoV-2 как дельта, так и омикрон, независимо от возраста выявляли острый бронхит чаще, чем у больных моноинфекцией SARS-CoV-2. Ко-инфицирование вирусом гриппа не изменяло частоту развития пневмонии у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2-омикрон, а у больных инфекцией SARS-CoV-2-дельта снижало ее. У ко-инфицированных детей были выше выраженность интоксикационного синдрома и уровень D-димера в крови. Кроме того, у пациентов с сочетанием COVID-19 и гриппа выявлены более низкие, чем у с больных моноинфекцией SARS-CoV-2, концентрации IgM и IgG к S-белку.

Заключение. Ко-инфицирование вирусами гриппа изменяет клиническое течение COVID-19, при этом характер и вектор изменений зависят от геноварианта SARS-CoV-2. Установлено снижение выраженности гуморального иммунного ответа на SARS-CoV-2 у ко-инфицированных детей.

Ключевые слова: дети, сочетанная инфекция, COVID-19, грипп, SARS-CoV-2.

Для цитирования: Мазанкова Л.Н., Калюжин О.В., Драчева Н.А., Климова О.И., Самитова Э.Р. Сочетание COVID-19 и гриппа: клинико-иммунологические особенности у детей. Росвестн перинатологии и педиатрии 2024; 69:(2): 92–100. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–2–92–100

In conditions of co-circulation of COVID-19 pathogens and other acute respiratory infections, the risk of simultaneous infection with SARS-CoV-2 and other pathogens, in particular influenza viruses, increases. Previously published data on the mutual influence of such combined infectious processes are very contradictory.

Purpose. To determine the clinical and immunological features of the combined course of COVID-19 and influenza in children.

Material and methods. Among 3,983 hospitalized children with COVID-19, 48 patients (1.2%) co-infected with influenza A and B viruses were identified by PCR. 31 children with a combination of COVID-19/Influenza were subjected to in-depth examination. The comparison group consisted of 30 children with SARS-CoV-2 mono-infection. In addition to standard physical, instrumental and laboratory studies, serum levels of IgM and IgG to SARS-CoV-2 S protein were determined in patients of the compared groups using ELISA.

Results. In children with a combination of influenza and infection caused by both delta and omicron variants of SARS-CoV-2, acute bronchitis was more common, regardless of age, compared with patients with SARS-CoV-2 mono-infection. Co-infection with the influenza virus did not change the incidence of pneumonia in patients with omicron-SARS-CoV-2 infection, and in patients with delta-SARS-CoV-2 infection it decreased it. In co-infected children, the severity of intoxication syndrome and the level of D-dimer in the blood were higher. In addition, patients with a combination of COVID-19 and influenza showed lower concentrations of IgM and IgG to S-protein in comparison with patients with SARS-CoV-2 mono-infection.

Conclusion. Co-infection with influenza viruses alters the clinical course of COVID-19, while the nature and vector of changes depend on the SARS-CoV-2 gene variant. A decrease in the severity of the humoral immune response to SARS-CoV-2 in co-infected children was found.

Key words: children, combined infection, COVID-19, influenza, SARS-CoV-2.

For citation: Mazankova L.N., Kalyuzhin O.V., Dracheva N.A., Klimova O.I., Samitova E.R. COVID-19 and the flu: clinical and immunological features in children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2024; 69:(2): 92–100 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–2–92–100

По данным зарубежных и отечественных авторов, острые респираторные вирусные инфекции остаются одной из основных причин детской заболеваемости и смертности [1–3]. В настоящее время

активно изучается взаимодействие между респираторными вирусами, особенно между вирусами гриппа и SARS-CoV-2, которое может влиять на особенности течения и исход заболевания [3–6]. Распространен-

ность сочетанных инфекций COVID-19/грипп варьирует от 0,2 до 45,7% случаев с преобладанием в детской популяции, причем большинство данных основано на отчетах о серии случаев [3, 7, 8]. В немногочисленных публикациях авторы указывают на схожесть клинической симптоматики ко-инфекции COVID-19/грипп, что затрудняет дифференциальную диагностику без лабораторной верификации и препятствует своевременному назначению специфической противовирусной терапии [5, 6, 9]. Клиническая значимость межвирусного взаимодействия также обсуждается. В исследованиях сочетанной инфекции COVID-19/грипп на модели животных описано утяжеление течения заболевания преимущественно за счет поражения легких [9, 10]. В своей работе М.С. Swets и соавт. [11] указывают на более тяжелое течение заболевания и высокую летальность при сочетаниях COVID-19/грипп. С.У. Tang и соавт. (2022) [12] демонстрируют низкую частоту сочетаний вирусов гриппа с геновариантом SARS-CoV-2-омикрон (7,1%), тогда как этот показатель был значительно выше при ко-инфекции вируса гриппа и SARS-CoV-2-дельта, достигая 48%. Авторы предполагают, что вариант омикрон вируса SARS-CoV-2 имеет более выраженные антагонистические свойства по отношению к вирусу гриппа по сравнению с дельта-вариантом SARS-CoV-2, что и обуславливает низкую распространенность сочетаний омикрон-SARS-CoV-2/грипп. Противоположные данные приведены в обзоре Z. Guan и соавт. (2021) [13]: исследователи не выявили клинически значимого влияния на тяжесть инфекции и смертность при сочетанной инфекции COVID-19/грипп.

Большинство исследователей обращают особое внимание на сходство клинической симптоматики COVID-19 и гриппа как у взрослых пациентов, так и у детей [14–16]. Отечественные данные по рас-

пространенности сочетанной инфекции COVID-19/грипп весьма ограничены без упора на особенности иммунологических изменений при данной патологии, что и послужило поводом для нашего исследования.

Цель исследования: выявить клинико-иммунологические особенности течения сочетанной инфекции COVID-19/грипп у детей.

Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находился 31 ребенок в возрасте от 1 мес до 17 лет 11 мес 29 дней с лабораторно подтвержденной коронавирусной инфекцией COVID-19 в сочетании с гриппом, госпитализированный в ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ» Москвы с октября 2021 по май 2022 г. Среди детей этой группы (с учетом эпидемиологической ситуации и преобладания определенного геноварианта SARS-CoV-2) 17 были ко-инфицированы SARS-CoV-2-дельта и вирусом гриппа (подгруппа дельта/грипп) в период 4-й волны подъема заболеваемости COVID-19 (с октября по декабрь 2021 г.) и 14 детей — SARS-CoV-2-омикрон и вирусом гриппа (омикрон/грипп) в период 5-й волны подъема заболеваемости COVID-19 (с января по май 2022 г.). Группу сравнения составили 30 детей, переносивших COVID-19 в моноварианте, среди которых по эпидемиологическим данным 15 детей были инфицированы SARS-CoV-2-дельта (подгруппа дельта) и 15 детей — SARS-CoV-2-омикрон (подгруппа омикрон).

PHK SARS-CoV-2 в мазках из рото- и носоглотки выявляли с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (RT-PCR). Вирусы гриппа в назофарингеальном мазке определяли методом RT-PCR, используя набор АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL. Вирусную ДНК/PHK экстрагировали из 100 мкл образца с помощью набора РИБО-преп («Amplisens», Россия). Уровень иммуноглобулинов M и G (IgM, IgG) к спайковому (S) белку SARS-CoV-2 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с применением набора реагентов АО «Вектор-Бест» на 5–7-й день заболевания (референсные значения: IgM >2 ед/мл, IgG >10 ед/мл).

Всем пациентам проводили исследование для выявления гриппа в ранний период от момента начала клинических симптомов респираторного заболевания до 3–5 дней одномоментно с обследованием на COVID-19.

Все дети из исследуемых групп поступали в ранний период от момента начала клинических симптомов респираторного заболевания до 5-го дня. Однако обращает внимание, что в подгруппах дельта/грипп и омикрон/грипп отмечалось более острое начало заболевания с дебютом яркой клинической картины. В связи с этим пациенты поступали в стационар в более ранние сроки, чем с моновариантами

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Мазанкова Людмила Николаевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекционных болезней педиатрического факультета Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, гл. внештатный специалист по инфекционным болезням у детей, ORCID: 0000-0002-0895-6707

Самитова Эльмира Растямовна — к.м.н., зам. гл. врача по инфекциям ГБУЗ Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, асс. кафедрой детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0003-0380-7515

Климова Ольга Ивановна — к.м.н., асс. кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, врач-инфекционист Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, ORCID: 0000-0001-7936-0399

Драчева Наталья Алексеевна — врач-педиатр, асп. кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-7557-2236

123995 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Калужин Олег Витальевич — д.м.н., проф. кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-3628-2436

119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

дельта и омикрон. Средние сроки госпитализации составили для подгруппы дельта/грипп $6,9 \pm 3,7$ дня, для подгруппы омикрон/грипп — $5,8 \pm 2,2$ дня, для подгруппы дельта — $7,7 \pm 3,1$ дня, для подгруппы омикрон — $5,2 \pm 2,0$ дня ($p > 0,05$). Обнаружение РНК SARS-CoV-2 в исследуемых группах проводилось в среднем на 3–4-й день от начала клинических проявлений инфекции. Средняя продолжительность вирусывыделения SARS-CoV-2 в исследуемых группах/подгруппах достоверно не различалась.

У 50% детей обеих групп не был зарегистрирован контакт с больными острыми респираторными вирусными инфекциями, в связи с чем эпидемиологический анамнез не был установлен. Наибольший удельный вес контактов с инфекционными больными был представлен внутрисемейными очагами (33,3–42,9%). Все дети получали в стационаре противовирусную терапию препаратами Умифеновир и Интерферон-альфа-2b с антиоксидантами. В подгруппе дельта препараты Интерферон-альфа-2b получали 13,3% детей, в подгруппе омикрон — 20% пациентов, в подгруппе дельта/грипп — 35,3% детей и в подгруппе омикрон/грипп — 57,1%, что обусловлено возрастными особенностями госпитализированных пациентов.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью дистрибутива Anasconda, v.2–2.4.0, 2016 г. с использованием параметрических и непараметрических критериев.

Результаты и их обсуждение

Всего обследованы на наличие вируса гриппа в носоглотке методом ПЦР 3983 госпитализированных детей с COVID-19, среди которых удельный вес сочетания COVID-19/грипп составил 1,2% (у 48 детей). В углубленное исследование был включен 31 ребенок с COVID-19/грипп, который перенес заболевание в среднетяжелой форме и не имел коморбидной патологии в стадии субкомпенсации

и декомпенсации. Грипп А выявлен у 15 (88,4%) детей подгруппы дельта/грипп и у 12 (85,7%) — в подгруппе омикрон/грипп; из них H3N2 — у 14 (93,3%) в подгруппе дельта/грипп и у 9 (75%) в подгруппе омикрон/грипп. Грипп В идентифицирован у 2 (11,6%) в подгруппе дельта/грипп и у 2 (14,3%) в подгруппе омикрон/грипп.

Сочетания дельта/грипп и омикрон/грипп наиболее часто встречались у детей раннего и дошкольного возраста, составляя 52,9 и 64,3% соответственно, тогда как дельта и омикрон в моноварианте регистрировались преимущественно у подростков — по 60% (рис. 1). По гендерной структуре достоверных различий не получено.

Во всех 4 исследуемых подгруппах отмечены единичные случаи сопутствующих заболеваний (патология ЛОР-органов, аллергологические, неврологические заболевания и др.) в стадии компенсации, в связи с чем исследуемые когорты сопоставимы по наличию фоновых состояний.

При анализе поражения дыхательной системы в 4 подгруппах у всех детей регистрировались катаральные проявления в носо- и ротоглотке независимо от клинических вариантов. Клинические признаки поражения верхних дыхательных путей (рино/фарингит, ларинготрахеит/трахеит) в подгруппе омикрон/грипп встречались достоверно реже, чем у больных моноинфекцией SARS-CoV-2-омикрон. В подгруппах дельта и дельта/грипп поражение верхних дыхательных путей наблюдалось практически в одинаковом числе случаев. Отмечено, что в подгруппах дельта/грипп и омикрон/грипп явления бронхита зарегистрированы примерно у 1/3 детей, тогда как среди пациентов с моноинфекцией SARS-CoV-2 явлений бронхита не было ни у одного ребенка. Совокупная доля пневмоний (пневмонии с дыхательной недостаточностью + без дыхательной недостаточности) была примерно одинаковой в подгруппах омикрон/грипп и омикрон, однако

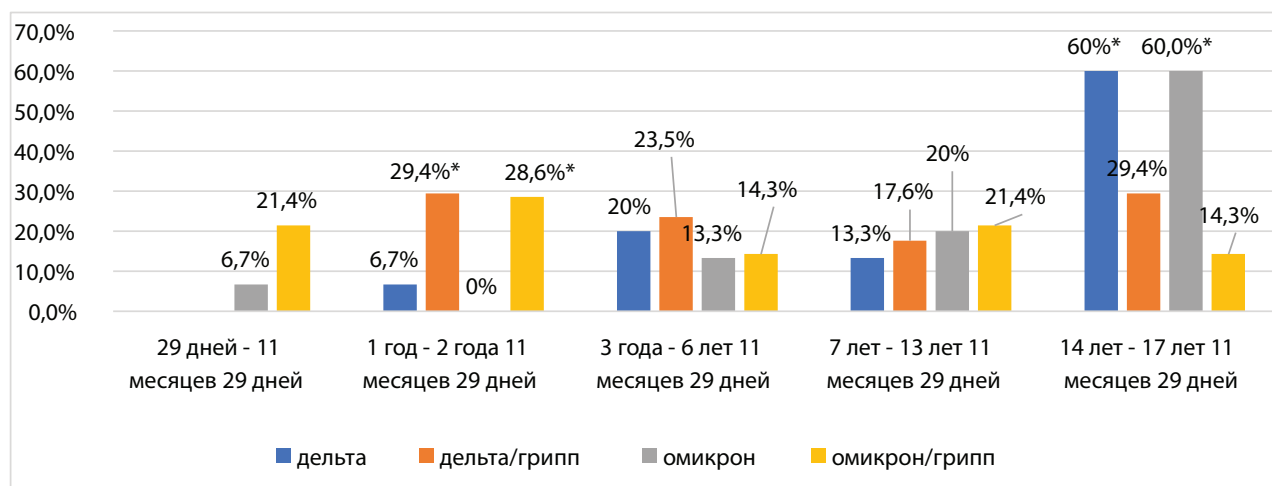


Рис. 1. Возраст обследованных детей, %. * — $p < 0,05$.

Fig. 1. Age structure of children, %. * — $p < 0.05$.

Таблица 1. Клинические варианты поражения респираторного тракта по этиологическим группам
Table 1. Clinical variants of respiratory tract lesions by etiologic groups

Поражения респираторного тракта	Дельта		Дельта/грипп		Омикрон		Омикрон/грипп	
	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.
Ринофарингит	40,1	6	29,5	5	67*	10	43,2*	6
Фарингит	6,6	1	6,7	—	6,6	1	—	—
Ларинготрахеит	—	—	5,9	1	6,6	1	7,1	1
Трахеит	6,6	1	5,9	1	—	—	7,1	1
Острый бронхит	—*	—	28,4*	6	—*	—	21,3*	3
Пневмония без ДН	40,1*	6	17,7*	3	19,8	3	21,3	3
Пневмония с ДН	6,6	1	5,9	1	—	—	—	—
Итого:	100	15	100	17	100	15	100	14

Примечание. * — $p < 0,05$; ДН — дыхательная недостаточность.

в подгруппе дельта/грипп число случаев пневмонии без дыхательной недостаточности было почти в 2 раза меньше, чем у больных с моноинфекцией SARS-CoV-2-дельта (табл. 1). Таким образом, в группе сочетанных инфекций независимо от возраста наблюдалось увеличение частоты развития острого бронхита.

В группе сочетанных инфекций COVID-19/грипп независимо от геноварианта SARS-CoV-2 более 50% детей переносили заболевание с повышением температуры тела до фебрильной по сравнению с коронавирусной моноинфекцией (рис. 2, а). Гиперпиретическая температурная реакция регистрировалась в исследуемых подгруппах в 5,9–14,3% случаев. Обращает внимание литическое купирование лихорадки во всех 4 подгруппах с небольшим «хвостом» субфебрильной температуры тела (в среднем 1–2 дня).

Синдром интоксикации (снижение аппетита, утомляемость, слабость, вялость и др.) в группе сочетанных инфекций регистрировались более чем у 90%

детей. Для подгрупп дельта и омикрон симптомы интоксикации в большинстве своем были обусловлены выраженностью лихорадки (рис. 2, б). Средняя продолжительность симптомов интоксикации в группе сочетанных инфекций была практически одинаковой по сравнению с таковой в группе моноинфекции SARS-CoV-2 ($p > 0,05$).

При исследовании выраженности ринита наиболее часто в группах встречалось затруднение носового дыхания. Длительность ринита в подгруппах сочетанных инфекций была статистически значимо больше, чем при моноинфекции SARS-CoV-2 ($p < 0,05$; рис. 3, а). Частота развития и продолжительность кашля в подгруппах дельта/грипп и дельта достоверно не различались ($p > 0,05$). Малопродуктивный и сухой кашель для сочетанной инфекции омикрон/грипп был более характерен, чем для подгруппы омикрон ($p = 0,006$; рис. 3, б). Достоверных различий при исследовании синдрома дыхательной недостаточности в подгруппах не зарегистрировано.

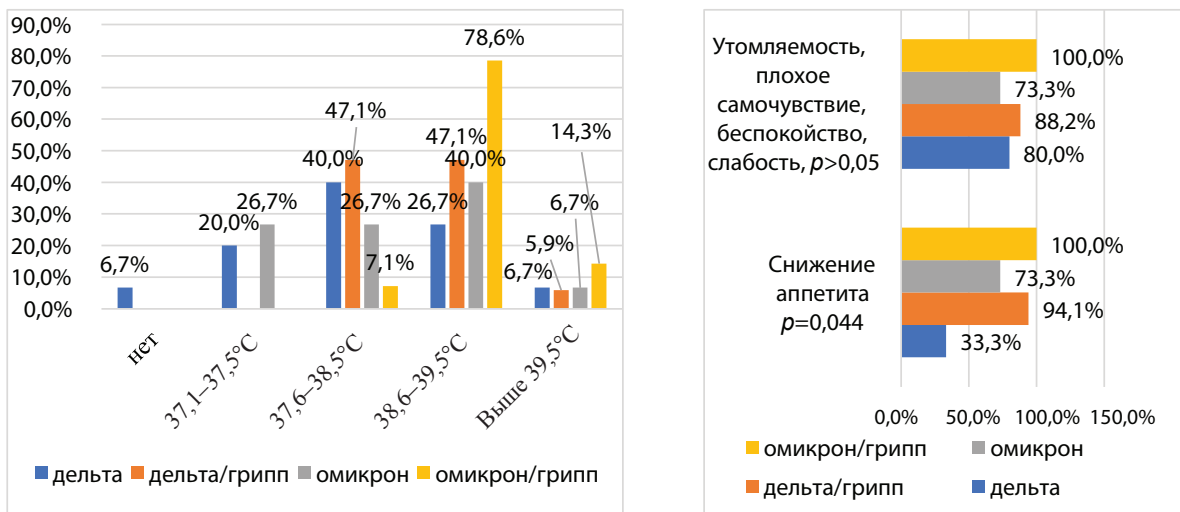


Рис. 2. Характеристика лихорадки (а) и интоксикационного синдрома (б) в разных подгруппах у детей, %; $p < 0,022$.
Fig. 2. Characteristics of fever (a) and intoxication syndrome (b) in different groups in children, %; $p < 0,022$.

Катаральные проявления в ротоглотке были умеренно выражены; у более 50% детей с сочетанной инфекцией и у 1/3 детей с коронавирусной моноинфекцией отмечалась диффузная гиперемия ротоглотки. Достоверных различий по продолжительности катаральных проявлений в ротоглотке в исследуемых подгруппах не получено.

Различий в изменениях дыхания в легких по данным перкуссии и аускультации не установлено, за исключением большей частоты выявления жесткого дыхания в подгруппах дельта/грипп и омикрон/грипп по сравнению с подгруппами дельта и омикрон ($p < 0,05$; рис. 4). Во всех выборках в 73–100% случаев по данным аускультации хрипы в легких отсутствовали ($p > 0,05$). В единичных случаях встречались сухие проводные хрипы в сравниваемых подгруппах, что свидетельствует о непатогномичности физикальных изменений в виде появления хрипов у обследованных больных. Существенных различий по продолжительности аускультативных изменений между выборками не выявили.

Гастроинтестинальные проявления (тошнота и/или рвота, диарея) редко встречались в исследуемых подгруппах. Однако при моноинфекции SARS-CoV-2-омикрон такие проявления выявляли в 26,7% случаев, тогда как при сочетанных инфекциях — в 5,9–7,1%. Статистически значимых различий по продолжительности диареи мы также не обнаружили.

В подгруппах сочетанных инфекций дельта/грипп и омикрон/грипп продолжительность заболевания

была менее длительной ($11,5 \pm 3,1$ и $9,5 \pm 2,9$ дня соответственно), чем в подгруппах дельта и омикрон ($13,7 \pm 4,7$ и $11,2 \pm 3,9$ дня соответственно; $p = 0,002$).

Число лейкоцитов в подгруппе дельта/грипп имело тенденцию к снижению по сравнению с таковым у больных моноинфекцией SARS-CoV-2-дельта, а в подгруппе омикрон/грипп было достоверно ниже, чем у пациентов с моноинфекцией -SARS-CoV-2-омикрон. При детальном изучении лейкоцитарной формулы в подгруппе дельта/грипп по сравнению с подгруппой дельта отмечались более высокие уровни нейтрофилов и более низкие лимфоцитов и моноцитов, характерные для бактериальной инфекции, тогда как в подгруппах омикрон/грипп и омикрон наблюдалась обратная ситуация (табл. 2). Средний уровень С-реактивного белка в подгруппах сочетанных инфекций был ниже, чем в подгруппах дельта и омикрон. Напротив, уровень D-димера в подгруппах сочетанных инфекций превосходил таковой в подгруппах сравнения, несмотря на более легкое течение ко-инфекции COVID-19/грипп. При исследовании уровня D-димера у пациентов с пневмонией в подгруппе дельта/грипп средние значения составили $647 \pm 327,9$ нг/л, а в подгруппе дельта — $318 \pm 773,2$ нг/л ($p > 0,05$). Обратная тенденция зафиксирована в подгруппах омикрон/грипп и омикрон (средние концентрации D-димера — $382 \pm 601,7$ и $759 \pm 812,2$ нг/л; $p > 0,05$), что указывает на более легкое течение пневмонии при присоединении гриппа к COVID-19.

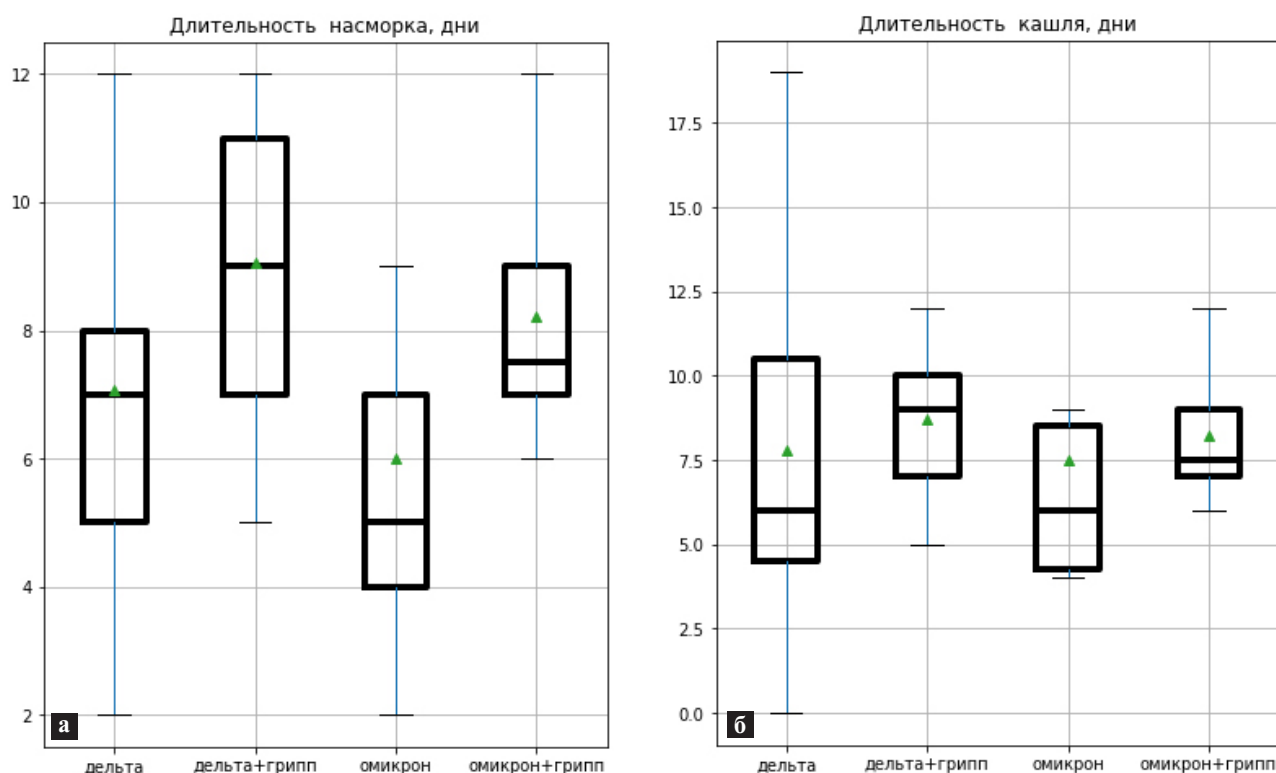


Рис. 3. Длительность поражения носоглотки (а) и продолжительность кашля (б) в группах сравнения, дни; $p < 0,05$.

Fig. 3. Duration of nasopharyngeal lesion (a) and duration of cough (б) in comparison groups, days; $p < 0,05$.

Таким образом, при сочетанной инфекции COVID-19/грипп, независимо от геновариантов SARS-CoV-2, специфические различия в клиническом анализе крови не наблюдались. При сочетанной инфекции отмечались более высокие уровни D-димера, которые свидетельствуют о возможном более выраженном повреждении сосудов.

При компьютерной томографии легких у детей в подгруппах дельта и дельта/грипп наиболее часто отмечали двусторонний характер поражения легких, тогда как при моноинфекции омикрон и ко-инфекции омикрон/грипп — правостороннее поражение (рис. 5). При сочетанной инфекции поражения легких по типу «матового стекла» с элементами консолидации в целом регистрировали реже, чем при моноинфекции SARS-CoV-2; в случаях поражения легких его объем при ко-инфекции не превышал КТ-1, тогда как при моноинфекции наблюдали и поражения объемом КТ-2.

По данным обзорной рентгенографии легких, у 64,4% больных в подгруппах сочетанных инфекций омикрон/грипп прослеживалось усиление легочного рисунка за счет сосудистого и интерстициального компонентов, что определяет характер вирусного поражения легких, в то же время затрудняя дифференциальную диагностику этих инфекций. Специфические изменения в легких в подгруппе омикрон выявлялись в 2 раза реже, чем в подгруппе дельта.

Таким образом, по данным компьютерной томографии легких, у детей при ко-инфекции COVID-19/грипп отмечается снижение объема поражения легочной ткани по сравнению с таковым при моноинфекции. Усиление сосудистого рисунка на обзорных рентгенограммах органов грудной клетки у ко-инфицированных пациентов косвенно свидетельствует о существенном участии вирусов гриппа в сочетанном патологическом процессе.

Таблица 2. Лабораторные показатели у пациентов сравниваемых групп
Table 2. Laboratory parameters in the compared groups

Показатель		Дельта (1)	Дельта/грипп (2)	Омикрон (3)	Омикрон/грипп (4)	p	
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	Me±m	7,8±3,8	6,6±3,9	9,36±2,1	6,2±3,8	$p_{1-2}>0,05$ $p_{3-4}<0,05$	
	min-max	3,0–22,6	2,4–11,7	3,2–20,9	2,7–11,4		
качественно	норма	%	53,3	70,6	46,7	71,4	$p_{1-2}=0,041$ $p_{3-4}=0,03$
	лейкоцитоз	%	26,7	5,9	33,3	0	
	лейкопения	%	20	23,5	20	28,6	
Тромбоциты, ·10 ⁹ /л	Me±m	205,1±74,7	234,4±66,0	234,7±65,5	228,4±85,6	0,44	
	min-max	101–311	142–312	131–366	112–399		
качественно	норма	%	53,3	82,4	80	78,6	$p_{1-2}<0,05$ $p_{3-4}=0,23$
	тромбоцитоз	%	0	5,9	0	0	
	тромбоцитопения	%	46,7	11,8	20	21,4	
Нейтрофилы, %	Me±m	51,5±16,0	57,4±20,4	58,9±20,0	50,5±17,6	>0,05	
	min-max	17,2–81,2	19,5–82,3	19,7–86,1	23,6–80,3		
Лимфоциты, %	Me±m	44,7±15,6	32,5±17,8	31,2±19,5	38,9±14,2	$p_{1-2}=0,025$ $p_{3-4}>0,05$	
	min-max	16,9–76,2	14,9–71,2	9,0–80,3	17,5–56,8		
Моноциты, %	Me±m	3,8±2,8	10,1±5,5	9,7±7,3	10,6±5,4	$p_{1-2}=0,0004$ $p_{3-4}>0,05$	
	min-max	1,4–12,9	0–19,6	0–29	2,3–19,6		
СОЭ, мм/ч	Me±m	8,4±7,4	7,8±6,6	7,1±5,8	6,4±5,8	>0,05	
	min-max	2–24	2–25	3–25	3–25		
D-димер, нг/л	Me±m	555,5±439,8	1297,7±2052,5	751,5±1053,4	1234,4±1446,4	<0,05	
	Q ₁ ; Q ₃	197; 683	375; 1037	215; 828	462; 1333,3		
СРБ, г/л	Me±m	18,6±26,6	6,2±4,9	21,4±26,1	14,8±20,6	0,04	
	Q ₁ ; Q ₃	2,7; 23,1	3,0; 7,1	4,2; 26,3	5,7; 9,8		

Во всех случаях ко-инфекции COVID-19/грипп уровень IgM к S-белку SARS-CoV-2 в сыворотке крови на 5–7-й день заболевания не достигал нижней границы референтных положительных значений и не имел диагностической значимости (рис. 6). У 30% пациентов с моноинфекцией SARS-CoV-2-дельта концентрация IgM анти-SARS-CoV-2 была выше этой границы. При этом в обеих подгруппах сочетанных инфекций наблюдали тенденцию к снижению выработки антител указанного изотипа по сравнению с соответствующими подгруппами больных с моноинфекцией SARS-CoV-2.

В подгруппах дельта/грипп и омикрон/грипп отмечали более низкие, чем в подгруппах дельта и омикрон, уровни IgG к S-белку SARS-CoV-2 (см. рис. 6). Математически подтвержденные отличия ($p < 0,05$) в этом отношении выявлены между подгруппами омикрон/грипп и омикрон. Средняя концентрация IgG анти-SARS-CoV-2 в группе дельта/грипп составила $33,38 \pm 41,29$ ед/мл, дельта —

$72,87 \pm 62,87$ ед/мл, омикрон/грипп — $13,2 \pm 22,35$ ед/мл, омикрон — $215,68 \pm 223,79$ ед/мл.

При пневмониях в подгруппе дельта/грипп средний уровень IgG анти-SARS-CoV-2 ($67,84 \pm 2,73$ ед/мл) был несколько ниже, чем в подгруппе дельта ($82 \pm 79,7$ ед/мл), однако это различие было статистически незначимым ($p > 0,05$). При пневмониях в подгруппе омикрон/грипп уровни IgG ($13,29 \pm 1,21$ ед/мл) были существенно ниже, чем в подгруппе омикрон ($204,5 \pm 132,7$ ед/мл; $p < 0,05$).

При сопоставлении показателей антительного ответа на SARS-CoV-2 с лабораторными и клиническими показателями корреляции не выявлены.

Заключение

При сочетанном течении COVID-19 и гриппа с преимущественным вовлечением в эпидемический процесс детей раннего и дошкольного возраста отмечались поражение респираторного тракта различной

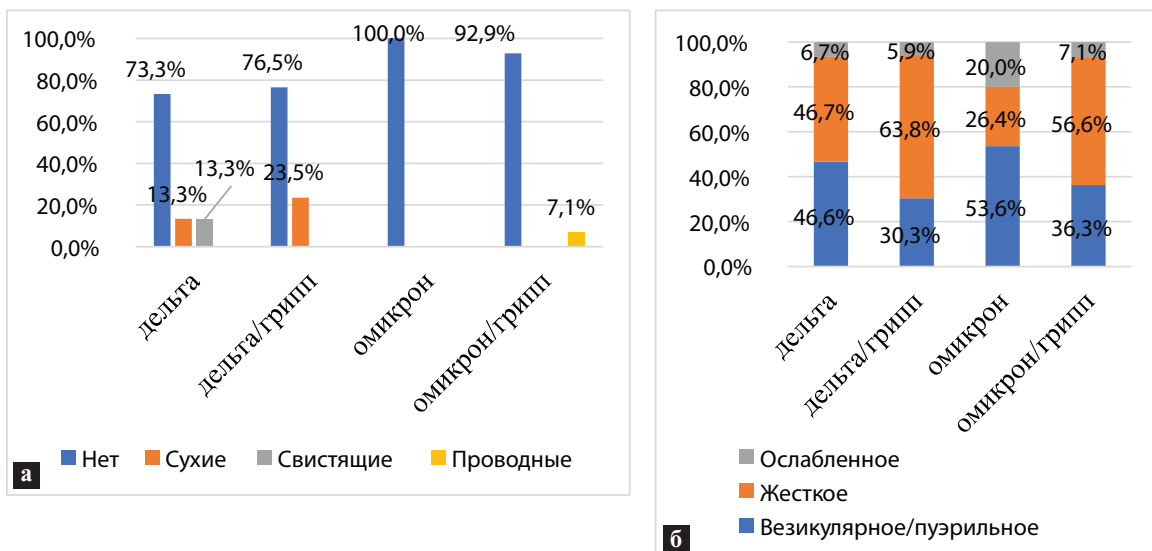


Рис. 4. Характеристика аускультативных изменений в легких в исследуемых группах. а — хрипы; б — дыхание.
Fig. 4. Characteristics of auscultative changes in the lungs in the studied groups

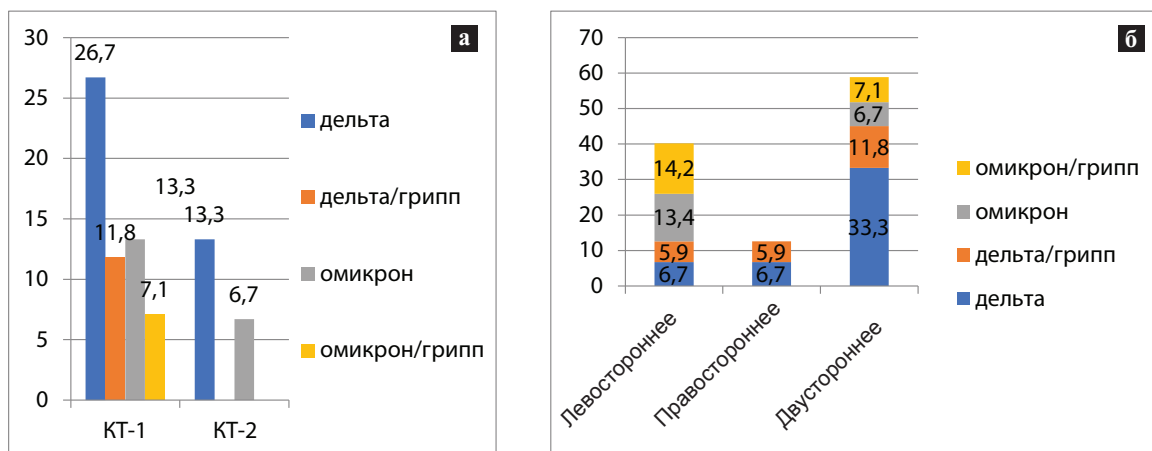


Рис. 5. Результаты компьютерной томографии легких в исследуемых подгруппах, %.
а — объем поражения; б — сторона поражения. $p > 0,05$.
Fig. 5. Characteristics of computed tomography of the lungs in the studied groups, %. $p > 0,05$.

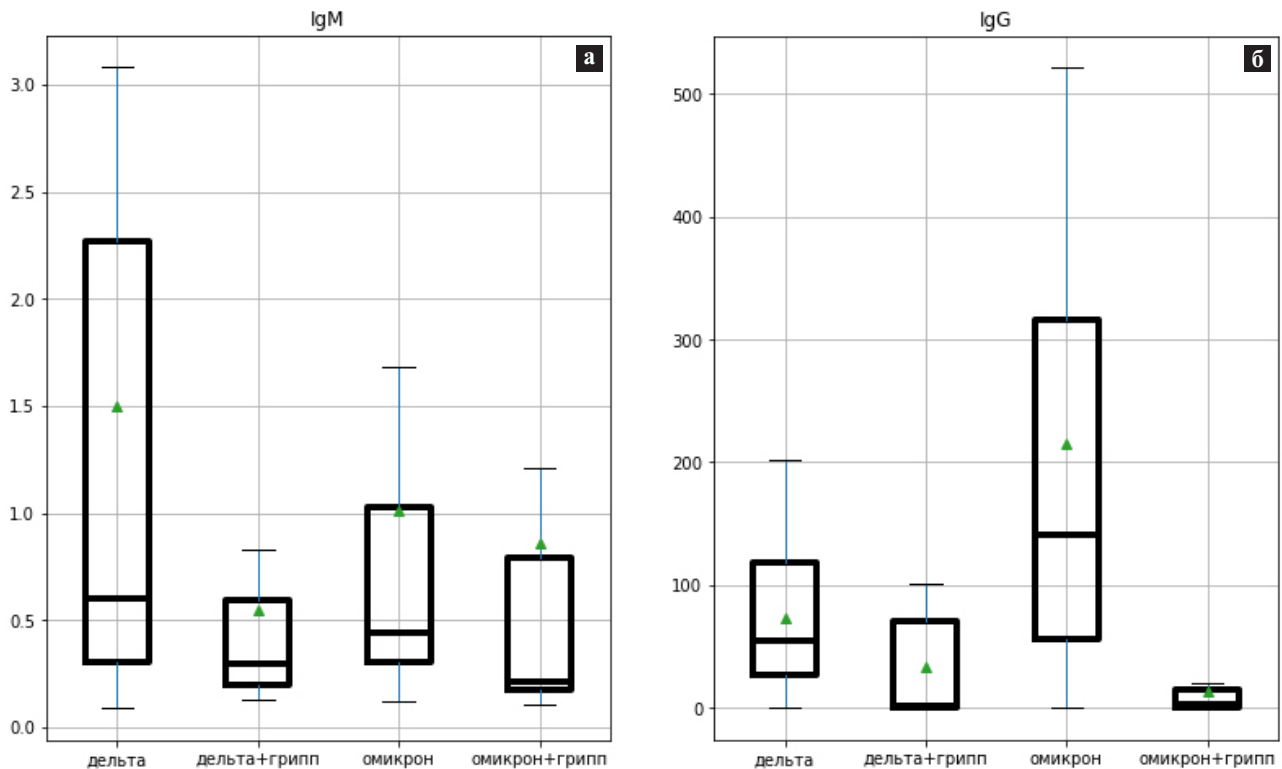


Рис. 6. Особенности иммунного ответа в исследуемых подгруппах. а — иммуноглобулин М; б — иммуноглобулин G.
Fig. 6. Features of the immune response in the studied groups.

локализации и преобладание удельного веса бронхитов. Более выраженный и продолжительный синдром интоксикации у ко-инфицированных пациентов, по сравнению с таковым у детей, моноинфицированных SARS-CoV-2, в целом подтверждает, что грипп усугубляет тяжесть течения COVID-19. Вместе с тем установленное снижение частоты развития пневмоний в группе сочетанных инфекций, по сравнению с таковой при COVID-19 в моноварианте, свидетельствует о необходимости дополнительных исследований механизмов взаимодействия двух одновременных инфекционных процессов и влияния этого взаимодействия на клинические исходы.

Более низкие уровни IgM и IgG к SARS-CoV-2 при сочетанной инфекции COVID-19/грипп, по сравнению с таковыми при моноинфекции SARS-CoV-2, вероятно, отражают супрессивное действие вирусов гриппа на гуморальный иммунный ответ против коронавируса SARS-CoV-2. В этой связи определение динамики адаптивного иммунного ответа и особенностей формирования/сохранения иммунной памяти к ко-инфицирующим патогенам у таких пациентов представляется рациональным направлением дальнейших научных исследований, результаты которых востребованы практическим здравоохранением.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Баранов А.А., Баранов А.А., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Усков А.Н. и др. Острая респираторная вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению. Педиатрическая фармакология 2017; 14(2): 100–108. [Baranov A.A., Baranov A.A., Lobzin Yu.V., Namazova-Baranova L.S., Tatchenko V.K., Uskov A.N. et al. Acute respiratory viral infection in children: modern approaches to diagnosis and treatment. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2017; 14(2): 100–108. (in Russ.)]
2. Nayak J., Hoy G., Gordon A. Influenza in Children. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2021; 11(1): a038430. DOI: 10.1101/cshperspect.a038430
3. Krumbein H., Kümmel L.S., Fragkou P.C., Thölken C., Hünerbein B.L., Reiter R., et al. Respiratory viral co-infections in patients with COVID-19 and associated outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2023; 33(1): e2365. DOI: 10.1002/rmv.2365
4. Swets M.C., Russell C.D., Harrison E.M., Docherty A.B., Lone N., Girvan M. et al. SARS-CoV-2 co-infection with influenza viruses, respiratory syncytial virus, or adenoviruses. *Lancet* 2022; 399(10334): 1463–1464. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00383-X
5. Ozaras R., Cirpin R., Duran A., Duman H., Arslan O., Bakcan Y. et al. Influenza and COVID-19 coinfection: Report of six cases and review of the literature. *J Med Virol* 2020; 92(11): 2657–2665. DOI: 10.1002/jmv.26125
6. Laris-González A., Avilés-Robles M., Domínguez-Barrera C., Parra-Ortega I., Sánchez-Huerta J.L., Ojeda-Diezbarroso K. et al. Influenza vs. COVID-19: Comparison of Clinical Characteristics and Outcomes in Pediatric Patients in Mex-

- ico City. *Front Pediatr* 2021; 9: 676611. DOI: 10.3389/fped.2021.676611
7. *Kanji J.N., Zelyas N., Pabbaraju K., Granger D., Wong A., Murphy S.A. et al.* Respiratory virus coinfections with severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2) continue to be rare one year into the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic in Alberta, Canada (June 2020–May 2021). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2023; 44(5): 805–808. DOI: 10.1017/ice.2021.495
 8. *Tang C.Y., Bofsi M., Staudt L., McElroy J.A., Li T., Duong S. et al.* SARS-CoV-2 and influenza co-infection: A cross-sectional study in central Missouri during the 2021–2022 influenza season. *Virology* 2022; 576: 105–110. DOI: 10.1016/j.virol.2022.09.009
 9. *Mardani M., Mohammad J.* Nasiri Influenza and COVID-19 Co-infection. *Arch Clin Infect Dis* 2022; 17(3): e131750. DOI: 10.5812/archcid-131750
 10. *Kim H.K., Kang J.A., Lyoo K.S., Le T.B., Yeo Y.H., Wong S.S. et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and influenza A virus co-infection alters viral tropism and haematological composition in Syrian hamsters. *Transbound Emerg Dis* 2022; 69(5): e3297–e3304. DOI: 10.1111/tbed.14601
 11. *Swets M.C., Russell C.D., Harrison E.M., Docherty A.B., Lone N., Girvan M., et al.* SARS-CoV-2 co-infection with influenza viruses, respiratory syncytial virus, or adenovirus. *Lancet* 2022; 399: 1463–1464 DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00383-X
 12. *Huang Y., Skarlupka A.L., Jang H., Blas-Machado U., Holladay N., Hogan R.J. et al.* SARS-CoV-2 and Influenza A Virus Coinfections in Ferrets. *J Virol* 2022; 96(5): e0179121. DOI: 10.1128/JVI.01791-21
 13. *Guan Z., Chen C., Li Y., Yan D., Zhang X., Jiang D. et al.* Impact of Coinfection With SARS-CoV-2 and Influenza on Disease Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Public Health* 2021; 9: 773130. DOI: 10.3389/fpubh.2021.773130
 14. *Alosaimi B., Naeem A., Hamed M.E., Alkadi H.S., Alanazi T., Al Rehily S.S. et al.* Influenza co-infection associated with severity and mortality in COVID-19 patients. *Virol J* 2021; 18(1): 127. DOI: 10.1186/s12985-021-01594-0
 15. *Konala V.M., Adapa S., Gayam V., Naramala S., Daggubati S.R., Kammari C.B., Chenna A.* Co-infection with Influenza A and COVID-19. *Eur J Case Rep Intern Med* 2020; 7(5): 001656. DOI: 10.12890/2020_001656
 16. *Yin Z., Kang Z., Yang D., Ding S., Luo H., Xiao E.* A comparison of clinical and chest CT findings in patients with influenza A (H1N1) virus infection and coronavirus disease (COVID-19). *Am J Roentgenol* 2020; 5: 1065–1071

Поступила: 25.01.24

Received on: 2024.01.25

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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