

ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ИЗУЧЕНИЯ АНАМНЕЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ОТ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10902024>

Сайдалиев Азизхон Баходирович

Ташкентской медицинской академии

У большинства детей болезнь протекает легко, однако не известно, остаются ли здоровыми те, кто перенес COVID-19 бессимптомно, или для них нужна специальная реабилитация. Клиническая картина новой коронавирусной инфекции COVID-19 характеризуется типичными признаками ОРВИ, с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, преобладанием легких форм заболевания, что в свою очередь затрудняет дифференциальную диагностику с другими ОРВИ и требует проведения обязательного лабораторного обследования с подтверждением этиологической значимости SARS-CoV-2 в каждом отдельном случае [3,4,5,6].

Zimmermann и N. Curtis [2020] суммировали эпидемиологические и клинические особенности детей, инфицированных SARS-CoV-2, в том числе новорожденных, родившихся у женщин, инфицированных SARS-CoV-2 во время беременности. В исследование были включены 333 младенца (данные из 11 центров). Инкубационный период от момента контакта варьировал от 2 до 25 дней [6,8,9]. Вирус мог выделяться из носоглотки на протяжении 22 дней, а из каловых масс даже в течение 30 дней и более после контакта с носителем SARS-CoV-2. Коинфекции были зарегистрированы у 79% детей. Приблизительно у 35% зараженных детей симптомы заболевания отсутствовали. Наиболее распространенными симптомами были кашель (48%; минимальное и максимальное значения частоты данного симптома составляли: 19–100%), лихорадка (42%; 11–100%) и фарингит (30%; 11–100%). Другими симптомами были заложенность носа, ринорея, тахипноэ, одышка, диарея, рвота и головные боли. Часто дети без видимых причин жаловались на усталость (астенизацию). У детей чаще, чем у взрослых, появлялись симптомы поражения желудочно-кишечного тракта [7,8,10]. Рентгенологические данные включали одно- или двусторонние инфильтративные изменения, в некоторых случаях наблюдались помутнения по типу «матового стекла» в интерстициальной ткани легкого или

уплотнения с окружением в виде ореола. В то же время дети редко нуждались в переводе в отделение интенсивной терапии (3%) [6,8,12]. Comar M, Brumat M, Concas MP (2020) итальянские авторы дают оценку Тестам ОТ-ПЦР на SARS-CoV-2 и идентифицируют вирусную рибонуклеиновую кислоту (РНК). Реагенты для ОТ-ПЦР были быстро получены после публикации последовательности вирусной РНК (Corman 2020). Тестирование проводили в центральных лабораториях, процесс трудоемкий, с несколькими точками на пути выполнения одного теста, где могут возникнуть ошибки, хотя возможна некоторая автоматизация частей процесса. Процесс амплификации требует оборудования для теплового цикла, чтобы обеспечить множественные изменения температуры в течение цикла, причем циклы повторяются до 40 раз, пока вирусная ДНК не будет обнаружена. Хотя процесс амплификации для ОТ-ПЦР может быть завершен в относительно короткие сроки, этапы извлечения, обработки образцов и управления данными (включая отчетность) означают, что результаты испытаний обычно доступны только через 24-48 часов [12,14]. Там, где тестирование проводится в централизованной лаборатории, время транспортировки еще больше увеличивается. Время получения результата для полностью автоматизированных анализов ОТ-ПЦР короче, чем для ручной ОТ-ПЦР, однако большинство анализов по-прежнему требуют этапов подготовки образцов, которые делают их непригодными для использования в месте оказания медицинской помощи [15,16]. Другие методы амплификации нуклеиновых кислот, включая петлевые изотермические амплификации (LAMP) или методы обнаружения нуклеиновых кислот на основе CRISPR, которые позволяют амплификацию при постоянной температуре, также разрабатываются. Эти методы могут сократить время получения результатов испытаний после извлечения и обработки образцов до нескольких минут, но время для всего процесса все еще может быть значительным. Лабораторные молекулярные тесты чаще всего применяются к образцам верхних и нижних дыхательных путей, хотя они также используются на образцах фекалий и мочи [2,3].

В журнале «JAMA» опубликована статья китайских ученых показывающих, иммунологические особенности легкой и умеренной степени COVID-19 у педиатрических пациентов (Wu H, Zhu H, Yuan C, Yao C.2019) работа выполнена в отделение лабораторной медицины, Уханьской детской больницы [5,6]. Анализ клинико-иммунологических характеристик показал, что количество лимфоцитов тесно связано с тяжестью инфекции SARS-CoV-2

у взрослых пациентов, а у 63-70% пациентов с тяжелым заболеванием имеют лимфопению и истощение клеток естественного киллера (NK), тогда как уровень нейтрофилов, основного игрока так называемого цитокинового шторма, был повышен. Поэтому для содействия усилиям по профилактике и борьбе с COVID-19 у детей ученые провели комплексное исследование характеристик 157 пациентов с лабораторно подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 при поступлении в больницу и сравнили клинические и иммунные особенности легких случаев с умеренными случаями. Эти результаты могут помочь расширить наше понимание факторов риска, связанных с тяжестью заболевания COVID-19 у педиатрических пациентов. Показан анализ медицинских записей 157 педиатрических пациентов, поступивших в детскую больницу Уханя с лабораторно подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 и определенным клиническим исходом (то есть смертью или выпиской) по состоянию на 18 апреля 2020 года [5]. Образцы мазка из горла и анального тампона были собраны и протестированы на SARS-CoV-2 с рекомендуемым набором Китайского центра по контролю и профилактике заболеваний. Все образцы были обработаны в отделении лабораторной медицины Уханской детской больницы. Общая РНК экстрагировалась в течение 2 часов с использованием набора изоляции нуклеиновых кислот (DAAN Gene). Анализ обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени проводился с использованием комплекта для детектирования нуклеиновых кислот SARS-CoV-2 в соответствии с протоколом производителя (BGI Biotechnology). Пороговое значение цикла в канале FAM 38 или менее было определено как положительный результат теста, а пороговое значение цикла более 40 или без кривой усиления было определено как отрицательный результат теста [6,7,9]. В этом исследовании сывороточная концентрация IgG была значительно снижена в умеренных случаях по сравнению с легкими случаями. Примечательно, что Igs, включая IgG, IgA и IgM [11,12,13], были отрицательно связаны с биомаркерами, связанными с повреждением печени и миокарда у педиатрических пациентов. Сообщается, что антитела к нейраминидазе являются основными медиаторами защиты от вирусной инфекции гриппа и проявляют широкую связывающую активность, охватывающую всю историю циркуляции вируса гриппа А у людей, включая исходные пандемические штаммы подтипов H1N1 и H3N2.21 Кроме того, было отмечено, что титры и продолжительность IgG до SARS-CoV-2 у педиатрических пациентов не показали существенных различий по сравнению со взрослыми пациентами.

Эти данные свидетельствуют о том, что В-клетки также играют важную роль в контроле инфекции SARS-CoV-2. Необходимы дальнейшие исследования для определения влияния В-клеток в условиях COVID-19.

По данным авторов (Кузник Б.И., Стуров В.Г.2021) у детей в отличие от взрослых реже возникают нейтрофилез, тромбоцитопения, лимфоцитопения, в том числе снижение клеток CD4+, CD8+, Treg и Т-лимфоцитов памяти. У детей умеренно возрастает содержание провоспалительных цитокинов, в том числе IL-6, не достигая уровня цитокинового шторма. У пациентов детского возраста практически не наблюдается высоких показателей D-димера, свидетельствующих о наличии интенсивного внутрисосудистого свертывания крови. Наконец, у детей в большинстве случаев не отмечается значительного увеличения СРБ, прокальцитонина и тропонина. У детей с отягощенным анамнезом (ожирение, диабет, сердечная, почечная или печеночная недостаточность и др.) заболевание может протекать очень тяжело, в ряде случаев приводя к летальному исходу. То же самое касается новорожденных и младенцев, у которых значительную роль в борьбе с инфекцией играет врожденный иммунитет. У детей с COVID-19 на ранних этапах заболевания основное значение принадлежит нейтрофилам, а на поздних – Th (CD4+), в том числе Treg (CD4+CD25+), синтезирующих супрессивные IL-4 и IL-10, которые не только препятствуют возникновению цитокинового шторма [12,14], но и способствуют синтезу антител, блокирующих действие вируса SARS-CoV-2. Разумеется, терапию детей, больных COVID-19, следует назначать исходя из состояния тяжести и возраста ребенка. Значительная роль в борьбе с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 у детей отводят иммуномодулирующим препаратам (INF-γ, тоцилизумаб, азитромицин, доксициклин и др.), а также противовирусным препаратам (фавипиравир и др.). На роль иммунокорректора у детей с COVID-19 может претендовать комплекс полипептидов из вилочковой железы – тималин, хорошо зарекомендовавший себя при пневмониях и различных инфекционных заболеваниях как у взрослых, так и у детей, а также с успехом впервые примененный для терапии у пожилых больных коронавирусной инфекцией (Кузник Б.И., Стуров В.Г.2021)

W.J. Guan и соавт. (2020) проанализировали лабораторные данные 1099 больных с инфекцией COVID-19. У 926 из них отмечалось легкое, у 173 – тяжелое течение заболевания. При сравнительном анализе показателей клинического анализа крови лейкоцитоз установлен у 4,8% больных с легким течением процесса и 11,4% больных с тяжелым течением процесса,

лейкопения наблюдалась соответственно в 28,1 и 61,1% случаев. Лимфопения была характерна для пациентов обеих групп и наблюдалась соответственно в 80,4 и 96,1% случаев. Тромбоцитопения при легком течении процесса выявлена у 31,6%, а при тяжелом – у 57,7% больных. При анализе биохимических показателей в сыворотке крови авторы обнаружили, что уровень С-реактивного белка (СРБ) >10 мг/л повышался у 56,4% пациентов при легком течении и 81,5% – при тяжелом течении процесса. Повышение уровня прокальцитонина выявлялась соответственно у 3,7 и 13,7% больных, активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – в 37,2 и 58,1% случаев, аланинаминотрансферазы (АЛТ) – в 19,8 и 28,1%, аспартатаминотрансферазы (АСТ) – в 18,2 и 39,4%, общего билирубина в сыворотке крови – в 9,9 и 13,3%, креатинина – соответственно в 1,0 и 4,3% случаев. Содержание калия, натрия и хлора в обеих группах было в пределах нормы, достоверных различий между сравниваемыми группами не наблюдалось [Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. 2020].

Белорусские авторы (Логинова И. А., Устинович А. А., Альферович Е. Н. 2021) проведен анализ особенностей течения неонатального периода у детей от матерей с подтвержденной инфекцией COVID-19 (ПЦР РНК коронавируса SARS-CoV-2), выявленной у них либо во время беременности, либо в послеродовом периоде[18]. При обследовании детей использовали клинический, лабораторный, биохимический методы исследования. Выявлено, что у детей, чьи матери заболели коронавирусной инфекцией COVID-19 непосредственно перед родами, отмечается отягощенное течение неонатального периода по сравнению с детьми от матерей, переболевших в середине беременности, а проявления внутриутробной инфекции и постгипоксического синдрома были более выраженными. Лабораторные методы исследования у новорожденных от матерей, заболевших накануне родов, свидетельствовали в пользу острого вирусного воспаления.

D. Wang и соавт. (2020) изучили в сравнительном аспекте изменения лабораторных показателей у 138 пациентов с инфекцией COVID-19 в течение 19 дней госпитализации. Больные были разделены на 2 группы (нуждающиеся и не нуждающиеся в реанимационных мероприятиях). При анализе показателей клинического анализа крови установлено, что у больных, нуждавшихся в реанимационных мероприятиях в условиях отделения интенсивной терапии (ОРИТ), частота повышенного содержания лейкоцитов была выше в 1,5 раза, нейтрофилов – в 1,7 раза, также чаще выявлялось снижение лимфоцитов. Авторы также сообщили, что у всех

умерших больных (n=5) наблюдались лимфопения и лейкоцитоз. Анализ биохимических показателей крови у больных, нуждавшихся в помощи в условиях ОРИТ, показал, что повышение активности ЛДГ наблюдалось в 2,1 раза, АЛТ – в 1,5 раза, АСТ – в 1,8 раза чаще по сравнению с группой не нуждавшихся реанимационных мероприятиях. Кроме того, авторы обнаружили, что у больных 1-й группы концентрация общего билирубина повышалась в 1,2 раза, креатинина – в 1,1 раза, сердечного тропонина – в 2,2 раза, прокальцитонина – в 1,2 раза чаще по сравнению с больными 2-й группы [Wang D., Hu B., Hu C. et al.]

Y. Liu и соавт. (2020), обследовав больных COVID-19 взрослых и детей, обнаружили, что в клиническом анализе крови наиболее часто выявлялась лимфопения, которая в зависимости от течения процесса встречалась в 75% случаев; также отмечено ускорение СОЭ (85%) и снижение уровня гемоглобина (50%). В биохимическом анализе крови частота повышения уровня СРБ наблюдалась у 93%, активности ЛДГ – у 92%, снижение концентрации сывороточного альбумина – у 98% больных. Показатель фибринолитической активности крови (D-димера) повышался у 43% пациентов. Авторы пришли к заключению, что тяжесть заболевания может быть предсказана по наличию и выраженности лимфопении, низким значениям альбумина, а также повышенным значениям ЛДГ и СРБ (Liu Y., Yang Y., Zhang C. et al.2020)

Результаты клинических наблюдений за пациентами с COVID-19 демонстрируют легкое или бессимптомное течение инфекции SARS-CoV-2 у большей части детей.

Таким образом, анализ данных литературы позволяет заключить, что у больных COVID-19 изменения в показателях клинического и биохимического анализа крови, а также систем гемостаза и фибринолиза имеют свои особенности и тесно взаимосвязаны с характером течения инфекции. Наиболее выраженные изменения выявляются при тяжелом течении процесса. При оценке показателей клинического анализа крови в первую очередь необходимо обращать внимание на количество лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов и показатель СОЭ, поскольку наиболее часто у больных этой категории наблюдаются лейкопения, лимфопения и тромбоцитопения. Среди биохимических показателей крови при COVID-19 чаще выявляется повышение уровня СРБ и ферритина, а также снижение уровня альбумина. Содержание прокальцитонина в начале заболевания малоинформативно, но при прогрессировании заболевания (из-за

присоединения бактериальной инфекции) значение его существенно возрастает.

1. Abaturov A, Agafonova A, Krivusha L. Pathogenesis of COVID-19. *Child's Health*. 2020;15(2):133–144. DOI: 10.22141/2224-0551.15.1.2020.200598.
2. TA Bobomuratov, SK Rasulov, ZA Dzhurayeva, AA Samadov, OA Kuliyeu. Nutritional support with products of fruit origin in prevention of micronutrients deficiency in the “mother child” system. *International Journal of Pharmaceutical Research*. 2020;12;4:450-456. <https://tinyurl.com/3m7e7tz4>
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W. China novel coronavirus investigating and research team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31978945; PMCID: PMC7092803.
4. Mahase E. Covid-19: death rate is 0.66% and increases with age, study estimates. *BMJ*. 2020 Apr 1;369:m1327. doi: 10.1136/bmj.m1327. PMID: 32238354.
5. Baranova LS. Coronavirus infekcion (COVID-19) in children. *Pediatric farmakology*. 2020;(2):85-94. https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1831?locale=en_US
6. Zeng J-H, Liu Y-X, Yuan J, et al. First case of COVID-19 infection with fulminant myocarditis complication: case report and insights. *Infection*. 2020;48:773-777. <https://tinyurl.com/3jwddkyj>
7. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, Italia L, Raff o M, Tomasoni D, Cani DS, Cerini M, Farina D, Gavazzi E, Maroldi R, Adamo M, Ammirati E, Sinagra G, Lombardi CM, Metra M. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (covid-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):819-824. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1096. PMID: 32219357; PMCID: PMC7364333.
8. Kim IC, Kim JY, Kim HA, Han S. COVID-19-related myocarditis in a 21-yearold female patient. *Eur Heart J*. 2020 May 14;41(19):1859. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa288. PMID: 32282027; PMCID: PMC7184491.
9. Creel-Bulos C, Hockstein M, Amin N, Melhem S, Truong A, Sharifpour M. Acute cor pulmonale in critically ill patients with covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 21;382(21):e70. doi: 10.1056/NEJMc2010459. Epub 2020 May 6. PMID:

10. Mirrakhimova M.Kh., Kurbanova D.R., Nishanbaeva N.Yu. Identification of clinical and laboratory changes of the gastrointestinal tract in atopic dermatitis in children and improvement of the principles of diagnosis and treatment/ISSN 2181-712X. EISSN 2181-2187 «Тиббиётда янги кун» 6 (38/1) 2021, pp.720-726.

32374956; PMCID: PMC7281714.

11. Mirrakhimova M.H., Nishanbaeva N.Y., Clinical Manifestations Of Connective Tissue Dysplasia In Children With Glomerulonephritis //Journal of Pharmaceutical Negative Results/Volume 13/Special Issue 9 | 2022,rr.4203-4205.

12. Nishanbayeva N.Yu., Mirrakhimova M.H. Bolalarda atopik dermatitda oshqozon ichak traktidagi klinik laborator o'zgarishlarni aniqlash, tashxislash va davolash tamoyillarini takomillashtirish //«Tibbiyotda yangi kun» 6(38/1)2021 ISSN 2181-712X. EISSN 2181-2187 pp.720-726.

13. M.M.Ташпулатова, Ш.А.Ширанова, Ш.Х.Эргашева. Оценка таргетных протеомных маркеров у больных тофусной подагрой и бессимптомной гиперурикемией . SCIENCE AND EDUCATION SCIENTIFIC JOURNAL, VOLUME 4, ISSUE 4. 2023. P. 333-345. URI: <http://repository.tma.uz/xmlui/handle/1/7683>

13. Ширанова Шахноза Абдиназаровна, Набиева Дилдора Абдумаликовна, Мухаммадиева Севара Муродуллаевна. Современные представления об этиологии гиперурикемии как патогенетического фактора развития подагры. Tadqiqotlar jahon ilmiy -metodik jurnal. 6-сон 2-чи тўшлам, 2023. <http://repository.tma.uz/xmlui/handle/1/6520>.

14. Закирова У.И., Каримджанов И.А. Прогнозирование развития бронхиальной астмы у детей узбекской популяции с учетом генетических факторов. // Вестник ассоциации пульмонологов Центральной Азии. - Ташкент. - 2006. Выпуск 9. -№1-4. С.56-61

15. Рахимов С.А., Закирова У.И. Показатели пальцевой дерматоглифики детей, больных обструктивным бронхитом узбекской популяции. // Педиатрия. Ташкент -2001. №3. -С.22-27

16. Закирова У.И. Фенотипические особенности больных обструктивным бронхитом детей узбекской популяции. // Медицинский журнал Узбекистана.- 2002.-№5-6.-С.55-56