

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.14.1.046>
УДК [616.98:579.862.1+616.98:578.834.1SARS-CoV-2]-053.2



Романова О.Н.¹ ✉, Коломиец Н.Д.², Соколова М.В.³, Савицкий Д.В.³, Ластовка И.Н.¹, Ханенко О.Н.², Ключарева А.А.¹, Тонко О.В.², Багрецова А.Ю.⁴, Федорович И.Л.⁴, Манкевич Р.Н.¹, Мазуро И.А.³

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

³ Городская детская инфекционная клиническая больница, Минск, Беларусь

⁴ 2-й городской родильный дом, Минск, Беларусь

Клинико-лабораторное течение пневмококковых инфекций у детей до и во время циркуляции SARS-CoV-2

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Романова О.Н., Коломиец Н.Д. – концепция и дизайн исследования, написание и окончательное редактирование статьи; Соколова М.В., Савицкий Д.В. – сбор и обработка материала; Ластовка И.Н., Ханенко О.Н., Ключарева А.А., Тонко О.В. – обработка материала и подготовка рукописи; Багрецова А.Ю., Федорович И.Л., Манкевич Р.Н., Мазуро И.А. – сбор и обработка материала.

Подана: 07.02.2025

Принята: 10.03.2025

Контакты: romox@tut.by

Резюме

Цель. Установление клинико-лабораторных особенностей течения пневмококковых инфекций (пневмоний и менингитов) у детей до и во время циркуляции SARS-CoV-2.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 113 пациентов детского возраста до 18 лет с пневмококковой инфекцией (пневмония и менингит), находившихся на стационарном лечении в учреждении здравоохранения «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска в период 2016–2023 гг. Было выделено 2 периода наблюдения: 2016–2019 гг. (–SARS-CoV-2) – 1-я группа (63 пациента) и 2020–2023 гг. (+SARS-CoV-2) – 2-я группа (59 пациентов). Полученные данные были обработаны с использованием методов статистики, адекватных поставленным задачам и объемам выборочных совокупностей.

Результаты. Среди 113 пациентов с пневмококковой инфекцией (ПИ) преобладали пневмонии – 104 (92%), пневмококковый менингит наблюдали у 9 (8%) пациентов. Доля случаев инвазивной пневмококковой инфекции (ИПИ) увеличилась в период +SARS-CoV-2 – 12 (24%), в допандемический период была в 2 раза меньше – 8 (12,7%) случаев. В период +SARS-CoV-2 случаи сепсиса составили 83,3% в отличие от периода –SARS-CoV-2, когда сепсис развился у 25% детей с ПИ, $p=0,01$. Пациенты в возрасте до 5 лет статистически значимо чаще болели в 1-й группе – 55 (87,3%), $p=0,01$; а во 2-й группе чаще болели дети старше 5 лет – 17 (30,9%), $p=0,01$.

Отмечено статистически значимое увеличение возраста пациентов с пневмонией в период +SARS-CoV-2, средний возраст в этой группе составил $42,34 \pm 5,07$ [2; 144]

месяца, в отличие от пациентов периода –SARS-CoV-2 – 29,06±4,24 [6; 156] месяца, $p=0,005$.

Рентгенологически у пациентов 1-й группы статистически значимо чаще определяли очаговую пневмонию – 36 (63,2%), а у пациентов 2-й группы – очагово-сливную – 17 (36,2%), $p<0,001$. Дыхательная недостаточность чаще отмечалась у пациентов 1-й группы – 47/63 (74,6%) и реже у пациентов 2-й группы – 24/50 (48,0%), $p<0,001$.

Наиболее тяжело ПИ протекала в период +SARS-CoV-2 и характеризовалась статистически значимым тяжелым состоянием у 25 (50%) пациентов, $p=0,02$; высокими показателями среднего значения температуры – 38,9 °C [37,6; 40,0], $p=0,029$; увеличением средней частоты сердечных сокращений в минуту – 122,13±4,39 [55; 182], $p=0,00005$; наличием анемии у 21 (42,0%) пациента, $p=0,01$; снижением уровня тромбоцитов до 281,5±17,04×10⁹/л [8; 516], $p<0,05$ и тромбоцитопенией у 6/50 (12,0%) пациентов, $p<0,001$.

Таким образом, в период циркуляции SARS-CoV-2 ПИ отличалась более агрессивным течением.

Ключевые слова: пневмококковая инфекция, пневмония, менингит, инвазивная пневмококковая инфекция, дети, SARS-CoV-2, COVID-19

Romanova O.¹ ✉, Kolomiets N.², Sokolova M.³, Savitsky D.³, Lastauka I.¹, Hanenko O.², Klyuchareva A.¹, Tonko O.², Bagretsova A.⁴, Fedorovich I.⁴, Mankevich R.¹, Mazuro I.³

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Institute of Professional Development and Retraining of Healthcare Personnel of Educational institution "Belarusian State Medical University", Minsk, Belarus

³ City Children's Infectious Diseases Clinical Hospital, Minsk, Belarus

⁴ 2nd City Maternity Hospital, Minsk, Belarus

Clinical and Laboratory Course of Pneumococcal Infections in Children Before and During SARS-CoV-2 Circulation

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Romanova O., Kolomiets N. – concept and design of the study, writing and final editing of the article; Sokolova M., Savitsky D. – collection and processing of material; Lastovka I., Khanenko O., Klyuchareva A., Tonko O. – processing of material and preparation of the manuscript; Bagretsova A., Fedorovich I., Mankevich R., Mazuro I. – collection and processing of material.

Submitted: 07.02.2025

Accepted: 10.03.2025

Contacts: romox@tut.by

Abstract

The aim of the study: to establish clinical and laboratory features of the course of pneumococcal infections (pneumonia and meningitis) in children before and during SARS-CoV-2 circulation.

Materials and methods. The study involved 113 pediatric patients under 18 years of age with pneumococcal infection (pneumonia and meningitis) who were inpatients at the

Minsk City Children's Infectious Diseases Clinical Hospital in 2016–2023. Two observation periods were identified: 2016–2019 (–SARS-CoV-2) – group 1 (63 patients) and 2020–2023 (+SARS-CoV-2) – group 2 (59 patients). The obtained data were processed using statistical methods adequate to the objectives and the volumes of sample populations.

Results. Among 113 patients with pneumococcal infection (PI), pneumonia was prevalent – 104 (92%), pneumococcal meningitis was observed in 9 (8%) patients. The proportion of cases of invasive pneumococcal infection (IPI) increased in the period +SARS-CoV-2 – 12 (24%), in the pre-pandemic period it was 2 times less – 8 (12.7%) cases. In the period +SARS-CoV-2, sepsis cases accounted for 83,3%, in contrast to the period –SARS-CoV-2, when sepsis developed in 25% of children with PI, $p=0,01$. Patients under 5 years of age were statistically significantly more likely to get sick in group 1 – 55 (87,3%), $p=0,01$; and in group 2, children over 5 years of age were more likely to get sick – 17 (30,9%), $p=0,01$. A statistically significant increase in the age of patients with pneumonia in the period +SARS-CoV-2 was noted, the average age in this group was $42,34\pm 5,07$ [2; 144] months, in contrast to patients in the period – SARS-CoV-2 – $29,06\pm 4,24$ [6; 156] months, $p=0,005$.

Radiologically, focal pneumonia was statistically significantly more often detected in patients of group 1 – 36 (63,2%), and focal-confluent pneumonia in patients of group 2 – 17 (36,2%), $p<0,001$. Respiratory failure was more often observed in patients of group 1 – 47/63 (74,6%) and less often in patients of group 2 – 24/50 (48,0%), $p<0,001$. The most severe PI was observed in the period +SARS-CoV-2 and was characterized by statistically significant severe condition in 25 (50%) patients, $p=0,02$; high average temperature values of $38,9$ °C, range [37,6; 40,0] ($p=0,029$); an increase in the average heart rate per minute – $12,13\pm 4,39$ [55; 182], $p=0,00005$; the presence of anemia in 21 (42,0%) patients, $p=0,01$; a decrease in the platelet level to $281.5\pm 17.04\times 10^9/l$ [8; 516], $p<0,05$ and thrombocytopenia in 6/50 (12,0%) patients, $p<0,001$. Thus, during the period of SARS-CoV-2 circulation, PI was characterized by a more aggressive course.

Keywords: pneumococcal infection, pneumonia, meningitis, invasive pneumococcal infection, children, SARS-CoV-2, COVID-19

■ ВВЕДЕНИЕ

Инфекции, вызванные *Streptococcus pneumoniae* (пневмококк), представляют угрозу для здоровья человека. Пневмококковые инфекции являются наиболее распространенной причиной более легких инфекций дыхательных путей, таких как отит и синусит, а также более тяжелых заболеваний, включая пневмонию (с септициемией или без нее) и менингит, и продолжают вносить значительный вклад в показатели летальности у детей младше 5 лет [1, 2]. Механизм передачи пневмококка – аэрогенный, инфицирование происходит при тесном контакте или при вдыхании аэрозоля, инкубационный период длится 1–3 дня. После попадания в организм человека пневмококк колонизирует на слизистых оболочках носоглотки. У детей частота бессимптомного носительства может достигать более 60%, особенно в закрытых коллективах [3]. Благодаря сочетанию активности факторов вирулентности и способности уклоняться от ранних компонентов иммунного ответа хозяина этот патоген может распространяться из верхних дыхательных путей в стерильные области

нижних дыхательных путей, что приводит к инвазивному заболеванию [4]. Внедрение пневмококковых конъюгированных вакцин в программу вакцинации детей во многих странах привело к заметному снижению тяжелой инвазивной пневмококковой болезни у вакцинированных детей. Однако одновременно возросло количество инфекций, вызванных невакцированными типами, что затруднило эффект этих иммунобиологических препаратов. Кроме того, возникающая устойчивость к антибиотикам угрожает эффективной терапии [5].

Развившаяся в 2020 г. пандемия COVID-19 и связанные с ней карантинные, социальная изоляция и другие вмешательства быстро привели к значительному снижению числа респираторных инфекций, включая инвазивную пневмококковую инфекцию (ИПИ). Однако уже к середине 2021 г., после снятия ограничений, ряд исследователей отметили увеличение заболеваемости ИПИ. Бактериальные инфекции и вирусно-бактериальные коинфекции, особенно вызванные *S. pneumoniae*, могут играть значительную роль в современных условиях, но их клиническое значение является сложной проблемой, особенно среди детского населения. Также мало что известно о том, как повышение иммунитета населения к SARS-CoV-2, циркуляция новых вариантов SARS-CoV-2 повлияли на эпидемиологию и клинические проявления пневмококковой инфекции [6–8].

В наших исследованиях пневмококковой инфекции у госпитализированных детей в период 2016–2023 гг. мы пришли к заключению, что только на начальном этапе пандемии COVID-19 число случаев пневмококковой инфекции временно уменьшилось. Мы оценили влияние циркуляции SARS-CoV-2 на спектр, демографические и эпидемиологические характеристики пневмококковых инфекций [9, 10]. Настоящий материал является последовательным продолжением ранее начатого исследования.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установление клинико-лабораторных особенностей течения пневмококковых инфекций (пневмоний и менингитов) у детей до и во время циркуляции SARS-CoV-2, госпитализированных в стационар.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование началось с января 2016 г. и закончилось 31 декабря 2023 г. В исследование включены 113 пациентов в возрасте до 18 лет с подтвержденной пневмококковой инфекцией бактериологическим методом, находившихся на лечении в учреждении здравоохранения «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска (УЗ «ГДИКБ»). Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1 [10].

Пациентам, включенным в данный анализ, проводили следующие исследования: общий анализ крови с подсчетом уровня лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов и формулы, скорости оседания эритроцитов (СОЭ); биохимическое исследование с определением уровня С-реактивного белка (СРБ), мочевины, креатинина, функциональных тестов печени (АлАТ, АсАТ); лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ферритина, креатининфосфокиназы (КФК и КФК-МВ), общего белка, альбумина, прокальцитонина (PCT); коагулограмму (протромбиновое время, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время); электрокардиограмму (ЭКГ); рентгенографию или компьютерную томограмму грудной клетки.

Таблица 1
Характеристика пациентов с пневмококковой инфекцией (ПИ) до и в период циркуляции SARS-CoV-2
Table 1
Characteristics of patients with pneumococcal infection (PI) before and during the period of SARS-CoV-2 circulation

Показатель, n (%)	1-я группа (-SARS-CoV-2), n=63 (55,8%)	2-я группа (+SARS-CoV-2), n=50 (43,8%)	p-value
Мужской пол	39 (61,9%)	28 (56,0%)	0,01
Женский пол	24 (38,1%)	22 (44,0%)	
Возраст, median (95% DI), мес.	30,42±4,25 [1; 120]	41,88±5,19 [2; 144]	<0,05
Дети до 5 лет	55 (87,3%)	33 (60,0%)	0.01
Дети старше 5 лет	8 (12,7%)	17 (30,9%)	<0,05
Пневмония	57 (90,5%)	47 (94%)	<0,05
Менингит	6 (9,5%)	3 (6,0%)	
ИПИ, в том числе:	8 (12,7%)	12 (24%)	0,12
сепсис	2 (25%)	9 (75%)	0,03
менингит	6 (75%)	2 (16,7%)	0,65
сепсис на фоне менингита	–	1 (8,3%)	0,4
Количество дней госпитализации	12,46±0,68	12,35±1,09	
Летальный исход	0	2 (4,0%)	

Для исключения патогенных микроорганизмов выполняли классическое бактериологическое исследование, которое включало посевы крови, мочи, кала и зева. В период 2020–2023 гг. при поступлении в стационар пациентам проводили ПЦР-диагностику на наличие РНК SARS-CoV-2, РНК вирусов гриппа типа А, В.

Полученные цифровые данные обработаны с использованием методов статистики, адекватных поставленным задачам и объемам выборочных совокупностей. Для оценки частоты и структуры изучаемых явлений рассчитывали относительные показатели (р) со статистическими ошибками (Sp). Различия между сравниваемыми относительными величинами определяли по значению t-критерия Стьюдента и уровню значимости (P), сравнивая его с критической величиной для соответствующего объема выборки, а также по значениям 95% доверительного интервала. Оценку продолжительности стационарного лечения пациентов определяли по медианным значениям [10, 11].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 113 пациентов с ПИ как клиническая форма превалировала пневмония – 104 (92%), как суммарно, так и в каждой группе: в 1-й группе (-SARS-CoV-2) – 57 (90,5%; 95% ДИ 80,7–95,6) и 2-й группе (+SARS-CoV-2) – 47 (94%; 95% ДИ 83,8–97,9), $p=0,49$. Средний возраст детей с пневмонией в 1-й группе составил $29,06 \pm 4,24$ [6; 156] месяца, что было статистически значимо ниже ($p=0,005$), чем во 2-й группе – $42,34 \pm 5,07$ [2; 144] месяца. Анализ возрастной структуры пациентов с пневмонией 1-й группы показал, что наиболее часто болели дети в возрасте 1–3 лет – 28 (49,1%; 95% ДИ 36,6–61,7), 3–7 лет – 18 (31,6%; 95% ДИ 21–44,5) пациентов и в меньшей степени среди детей в возрасте 0–1 года – 8 (14%; 95% ДИ 7,3–25,3) и 7–14 лет – 3 (5,3%; 95% ДИ 1,8–14,4) пациента соответственно. Таким образом, до начала циркуляции SARS-CoV-2 пневмококковой пневмонией статистически значимо чаще болели дети в возрасте 1–3 лет, $p<0,001$, и 3–7 лет, $p=0,03$, а дети в возрасте 7–14 лет – редко, $p<0,001$.

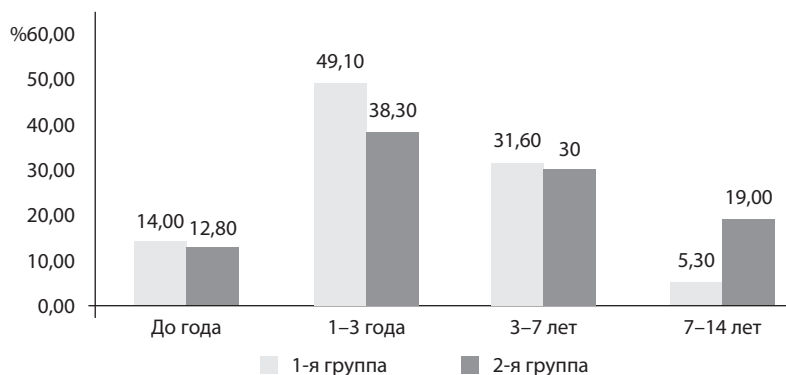


Рис. 1. Распределение пациентов с пневмококковой пневмонией по возрасту
Fig. 1. Distribution of patients with pneumococcal pneumonia in children by age

В период циркуляции SARS-CoV-2 (2-я группа) наблюдались изменения в числе детей с пневмонией по возрастам: доля заболевших снизилась в группах 0–1 год – 6 (12,8%; 95% ДИ 6–25,2), 1–3 года – 18 (38,3%; 95% ДИ 25,8–52,6) и 3–7 лет – 14 (29,8%; 95% ДИ 18,7–44), но возросла в возрасте 7–14 лет – 9 (19%; 95% ДИ 10,4–32,5). Эти изменения были статистически значимы в возрасте 1–3 лет, $p < 0,001$, 3–7 лет, $p = 0,04$, и 7–14 лет, $p = 0,03$, по сравнению с 1-й группой (рис. 1).

По локализации патологического процесса в легких в 1-й группе пациентов наблюдали чаще всего поражения справа – 27 (47,4%; 95% ДИ 35–60,1), слева – 14 (24,6%; 95% ДИ 15,2–37,1) и двусторонние – 16 (28,1%; 95% ДИ 18,1–40,8) случаев соответственно. Такое распределение было статистически значимым между поражениями «справа – двустороннее», $p = 0,03$, и «справа – слева», $p = 0,01$. Среди пациентов 2-й группы – 19 (40,4%; 95% ДИ 27,6–54,7), 15 (31,9%; 95% ДИ 20,4–46,2), 13 (27,7%; 95% ДИ 18,7–44) случаев соответственно, но в данном наблюдении статистически значимых результатов не отмечено, так же как при сравнении 2 групп между собой. Рентгенологические признаки поражения легких по данным рентгенологического исследования представлены в табл. 2.

Таблица 2
Рентгенологическая характеристика пневмоний у детей в 2 группах
Table 2
Radiological characteristics of pneumonias in children in 2 groups

Рентгенологические признаки	1-я группа (-SARS-CoV), n=57 (90,5%)	2-я группа (+SARS-CoV), n=47 (94,0%)	p-value
Очаговая пневмония	36 (63,2%)	14 (29,8%)	<0,001
Очагово-сливная пневмония	3 (5,3%)	17 (36,2%)	<0,001
Сливная пневмония	7 (13,3%)	3 (6,4%)	0,31
Сегментарная пневмония	3 (5,3%)	2 (4,3%)	0,81
Полисегментарная пневмония	2 (3,5%)	6 (12,8%)	0,08
Интерстициальная пневмония	6 (10,5%)	5 (10,6%)	0,99
Деструкция	3 (5,3%)	7 (14,9%)	0,10
Плеврит	8 (14,0%)	10 (21,3%)	0,33

Как видно из представленных данных, у пациентов 1-й группы статистически значимо чаще диагностировалась очаговая пневмония – 36 (63,2%; 95% ДИ 50,2–74,5), $p < 0,001$, чем во 2-й группе – 14 (29,8%; 95% ДИ 18,7–44) наблюдений. Очагово-сливная пневмония статистически реже наблюдалась у пациентов 1-й группы – 3 (5,3%; 95% ДИ 1,8–14,4), $p < 0,001$, чем во 2-й группе – 17 (36,2%; 95% ДИ 24–50,5), сливная пневмония с одинаковой частотой наблюдалась в 2 группах – у 7 (13,3%; 95% ДИ 6,1–3,2) и у 3 (6,4 %; 95% ДИ 2,2–17,2), $p = 0,31$, соответственно. Сегментарное поражение легких наблюдали у 3 (5,3%; 95% ДИ 1,8–14,4) пациентов 1-й группы и 2 (4,3 %; 95% ДИ 1,2–14,2), $p = 0,81$, пациентов 2-й группы. Полисегментарное поражение легких – у 2 (3,5%; 95% ДИ 1–11,9) и у 6 (12,8%; 95% ДИ 6–25,2), $p = 0,08$, пациентов соответственно; интерстициальное поражение развилось у 6 (10,5%; 95% ДИ 4,9–21,1) и 5 (10,6%; 95% ДИ 4,6–22,6), $p = 0,99$, пациентов соответственно. Деструктивные изменения в легких и плеврит наблюдались достаточно редко и не имели статистически значимых различий у пациентов 2 групп между собой, $p = 0,10$, $p = 0,33$ соответственно. Эмпиема плевры развилась только у 1 (2,1%) пациента 2-й группы. Пневмококк, как правило, характеризуется способностью вызывать очаговую пневмонию или бронхопневмонию. Однако это не является патогномичным, поскольку очаговая пневмония также может быть вызвана другими микроорганизмами, например *Streptococcus*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma pneumoniae*, а также неинфекционными причинами. Характерным рентгенологическим признаком у подростков и взрослых является долевое уплотнение, но у младенцев и детей младшего возраста часто встречается бронхопневмония с рассеянным распространением альвеолярного и паренхиматозного уплотнения. Другими рентгенологическими признаками являются плеврит и абсцесс легкого, возникающие в результате некротизирующей долевой пневмонии, и, в редких случаях, пневматоцеле [12, 13].

При анализе клинических данных ПИ в нашем исследовании установлено, что дыхательная недостаточность (ДН) статистически значимо чаще отсутствовала у пациентов в 1-й группе – 47/63 (74,6%; 95% ДИ 62,7–83,7), чем у пациентов 2-й группы – 24/50 (48,0%; 95% ДИ 34,8–61,5), $p < 0,001$. Распределение ДН по степеням у 16 пациентов 1-й группы и 26 пациентов 2-й группы выглядело следующим образом: 1-я группа: ДН I – 3 пациента (18,8%; 95% ДИ 6,6–43), ДН II – 7 (43,8%; 95% ДИ 23,1–66,8), ДН III – 6

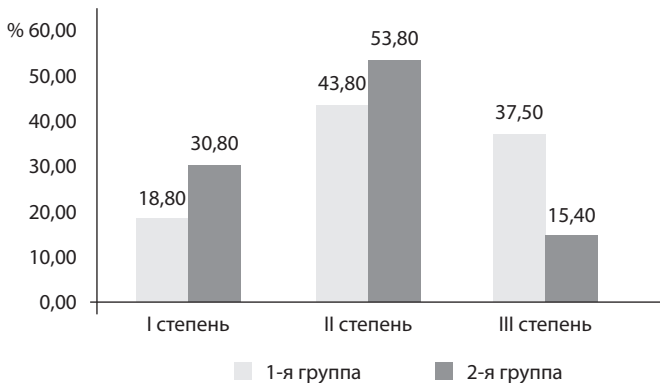


Рис. 2. Распределение частоты встречаемости дыхательной недостаточности у детей по степени
Fig. 2. Frequency distribution of respiratory failure by degree in children

детей (37,5%; 95% ДИ 18,5–61,4); 2-я группа: ДН I – 8 пациентов (30,8%; 95% ДИ 16,5–50), ДН II – 14 (53,8%; 95% ДИ 35,5–71,2), ДН III – 4 (15,4%; 95% ДИ 6,2–33,5). В 1-й группе чаще всего наблюдалась ДН II, однако статистически значимых значений при сравнении всех долей степеней ДН получено не было. Во 2-й группе 53,8% пациентов имели ДН II, эти данные были статистически значимы по отношению как к ДН I, $p=0,03$, так и к ДН III, $p<0,001$ (рис. 2). Средняя частота дыхания у пациентов в 1-й группе составила $31,8 \pm 1,69$ [20; 60] дыхания в минуту, во 2-й группе – $32,67 \pm 2,08$ [18; 80] дыхания в минуту, данные результаты являются статистически значимыми, $p=0,0052$.

Клинические проявления ПИ особо не отличаются от проявлений, вызываемых другими бактериями, однако в период +SARS-CoV мы наблюдали чаще более тяжелое течение ПИ у пациентов, что представлено в табл. 3.

В период SARS-CoV-2 большая часть пациентов при поступлении имела состояние средней тяжести – 45 (71,4%; 95% ДИ 59,3–81,1), тяжелое состояние наблюдали у 18 (28,6%; 95% ДИ 18,9–40,7) пациентов. Эти данные были статистически значимыми, $p<0,001$. В условиях циркуляции SARS-CoV-2 с одинаковой частотой наблюдалось как тяжелое – 25 (50%; 95% ДИ 36,6–63,4), так и средней степени тяжести состояние – 25 (50%; 95% ДИ 36,6–63,4). Однако при сравнении групп между собой установлено, что тяжелое состояние статистически значимо чаще ($p=0,02$) наблюдалось у пациентов 2-й группы, а у пациентов 1-й группы статистически значимо чаще ($p=0,02$) наблюдалось состояние средней степени тяжести.

Средняя температура у пациентов 1-й группы составила $38,2 \pm 0,12$ °C [35,9; 39,4], что было статистически значимо ниже, чем у пациентов 2-й группы, у которых среднее значение температуры составило $38,9$ °C [37,6; 40,0], $p=0,029$.

В 1-й группе статистически значимо чаще пациенты имели температуру $\geq 38,1$ °C – 48 (76,2%; 95% ДИ 64,4–85); во 2-й группе при температуре $\geq 38,6$ °C – 42 (84%; 95% ДИ 64,4–85), $p<0,001$. При сравнении температуры в группах между собой мы отметили, что температура $\leq 37,5$ °C у пациентов во 2-й группе не наблюдалась и статистически значимо чаще эти пациенты имели температуру $\geq 39,1$ °C – 30 (60%; 95% ДИ 46,2–72,4), $p<0,001$.

Таблица 3
Клиническая характеристика ПИ у пациентов
Table 3
Clinical characteristics of PI in patients

Симптомы, n (%)	1-я группа (-SARS-CoV), n=63 (55,8%)	2-я группа (+SARS-CoV), n=50 (43,8%)	p-value
Состояние пациента			
тяжелое	18 (28,6)	25 (50)	0,02
средней степени тяжести	45 (71,4)	25 (50%)	0,02
Средняя температура	$38,2 \pm 0,12$ °C [35,9; 39,4]	$38,9 \pm 0,14$ °C [37,6; 40,0]	0,029
$\leq 37,5$ °C	12 (19%)	–	<0,001
37,6–38,0 °C	3 (4,8%)	4 (8,0%)	0,48
38,1–38,5 °C	9 (14,3%)	4 (8,0%)	0,30
38,6–39,0 °C	26 (41,3%)	12 (24,0%)	0,05
39,1–40,0 °C	13 (20,6%)	30 (60,0%)	<0,001

Классическое проявление пневмококковой пневмонии у детей старшего возраста включает продром вирусной инфекции дыхательных путей, за которым следует резкое начало с ознобом, высокой лихорадкой, болью в плевре, одышкой, протрацией, выделением мокроты ржавого цвета, а также рентгенологические и физикальные признаки, указывающие на консолидацию долей. Спектр проявлений пневмококковой пневмонии у младенцев и детей раннего возраста широк и включает легкие неспецифические респираторные симптомы; кашель может отсутствовать, по крайней мере на начальном этапе. У младенцев и детей младшего возраста могут преобладать лихорадка, рвота, вздутие живота и боль, что требует проведения дифференциальной диагностики с аппендицитом. У пациентов с пневмонией правой верхней доли может наблюдаться ригидность затылка, что вызывает необходимость дифференциальной диагностики с менингитом [14].

В нашем исследовании средняя частота сердечных сокращений у пациентов в 1-й группе составила $118,59 \pm 1,66$ [91; 140] сокращения в минуту, во 2-й группе была статистически значимо больше и составила $122,13 \pm 4,39$ [55; 182] сокращения в минуту, $p=0,00005$.

В гемограмме средний уровень гемоглобина у пациентов в 1-й группе составил $121,08 \pm 1,69$ г/л [94,7; 144], во 2-й группе – $112,08 \pm 2,18$ г/л [80; 140]. Анемия наблюдалась у 13 (20,6%; 95% ДИ 12,5–32,2) пациентов 1-й группы и в 2 раза чаще у пациентов 2-й группы – 21 (42,0%; 95% ДИ 29,4–55,8), что является статистически значимым, $p=0,01$. Средний уровень тромбоцитов у пациентов в 1-й группе составил $305,86 \pm 13,2 \times 10^9$ /л [158; 522], во 2-й группе – $281,5 \pm 17,04 \times 10^9$ /л [8; 516], результат является статистически значимым, $p < 0,05$. Тромбоцитопения встречалась только у пациентов 2-й группы – 6 (12,0%; 95% ДИ 5,6–23,8), $p < 0,001$. Тромбоцитоз наблюдался у 6 (9,5%; 95% ДИ 4,4–19,3) пациентов в 1-й группе и у 3 (6,0%; 95% ДИ 2,1–16,2) пациентов 2-й группы, но статистически значимых различий между этими данными не выявлено, $p=0,49$.

Средние цифры СОЭ у пациентов в 1-й группе составили $27,4 \pm 2,19$ мм/ч [3; 71], во 2-й группе – $35,87 \pm 2,81$ [4; 65], что являлось статистически значимым, $p=0,0025$. Высокая СОЭ отмечалась у 40 (63,5%; 95% ДИ 51,1–74,3) пациентов в 1-й группе и у 39 (78,0%; 95% ДИ 64,8–87,2) пациентов 2-й группы, однако статистической разницы не было выявлено, $p=0,09$.

Средний уровень лейкоцитов у пациентов в 1-й группе составил $12,66 \pm 0,82 \times 10^9$ /л [4,3; 26,81], во 2-й группе – $16,25 \pm 0,81 \times 10^9$ /л [1,47; 55,16], что является статистически значимым, $p=0,00003$. При поступлении лейкоцитоз наблюдался у 36 (57,1%; 95% ДИ 44,9–68,6) пациентов 1-й группы и у 32 (64,0%; 95% ДИ 50,1–75,9) пациентов 2-й группы, $p=0,46$; лейкопения – у 1 (1,6%; 95% ДИ 0,3–8,5) пациента 1-й группы и у 5 (10,0%; 95% ДИ 4,3–21,4) пациентов 2-й группы, результат является статистически значимым, $p=0,05$.

В гемограмме среднее относительное процентное количество палочкоядерных лейкоцитов в 1-й группе составило $8,71 \pm 1,3\%$ [1; 35], во 2-й группе – $14,11 \pm 2,1\%$ [1; 61], $p=0,00096$. Среднее абсолютное количество палочкоядерных лейкоцитов в 1-й группе составило $1,34 \pm 0,309 \times 10^9$ /л [0,02; 10,22], во 2-й группе – $2,27 \pm 0,42 \times 10^9$ /л [0,11; 13,92], результат является статистически значимым, $p=0,0000014$. Не выявлено статистической разницы в относительном процентном количестве сегментоядерных лейкоцитов: в 1-й группе – $51,6 \pm 2,53\%$ [19; 83], во 2-й группе – $54,58 \pm 2,58\%$ [12; 79],

$p=0,51$. Абсолютное количество сегментоядерных лейкоцитов составило в 1-й группе $8,57 \pm 0,97 \times 10^9/\text{л}$ [0,49; 24,73], во 2-й группе – $9,93 \times 10^9/\text{л}$ [0,26; 42,47], $p=0,0000098$. Нейтропения наблюдалась у 3 (4,8%; 95% ДИ 1,6–13,1) в 1-й группе и у 6 (12%; 95% ДИ 5,6–23,8, $p=0,16$) пациентов 2-й группы. Относительный уровень лимфоцитов у пациентов 1-й группы был статистически значимо выше и составил $30,66 \pm 2,78\%$ [4; 70], в отличие от пациентов 2-й группы – $22,53 \pm 2,35\%$ [3; 63], $p=0,0027$. Установлено статистически значимо более высокое абсолютное количество лимфоцитов у пациентов 1-й группы – $3,61 \pm 0,49 \times 10^9/\text{л}$ [0,56; 22,76] в отличие от пациентов 2-й группы, у которых среднее абсолютное количество лимфоцитов составило $2,72 \pm 0,25 \times 10^9/\text{л}$ [0,26; 6,01], $p=0,0000024$. Уровень СРБ у пациентов 1-й группы составил $97,76 \pm 18,38$ Е/л [0,2; 346] в отличие от пациентов 2-й группы, у которых он составил $135,04 \pm 17,92$ Е/л [0,49; 433,5], т. е. был статистически значимо ниже, $p=0,0048$. Высокий уровень СРБ отмечался у 26 (41,3%; 95% ДИ 30–53,6) пациентов 1-й группы и у 41 (82%; 95% ДИ 69,2–90,2) пациента 2-й группы, результат является статистически значимым, $p<0,001$.

В подавляющем большинстве случаев ПИ у пациентов на фоне циркуляции SARS-CoV-2 протекала более агрессивно, что подтверждается статистически значимо частым развитием сепсиса – 9 (18%; 95% ДИ 9,8–30,8, $p=0,01$) пациентов в отличие от пациентов в предпандемический период, у которых сепсис развился только в 2 (3,2%; 95% ДИ 0,9–10,9) случаях. У 1/50 (2%; 95% ДИ 0,4–10,5) пациента 2-й группы сепсис развился на фоне пневмонии *Streptococcus pneumoniae* и COVID-19. По данным китайского исследования, сепсис диагностирован у 37,4% (179) пациентов, причем более высокая доля наблюдалась среди случаев менингита ($p<0,05$). Тяжелая пневмония составила 46,6% (62/133) всех случаев пневмонии [16]. В нашем исследовании статистически значимо чаще ($p<0,001$) – в 9/12 (75%; 95% ДИ 55,2–95,3) случаев сепсиса диагностирована тяжелая пневмония, по 1/12 (8,3%; 95% ДИ 1,5–35,4) на фоне менингита и COVID-19. Менингит чаще встречался у пациентов в возрасте до 6 месяцев и >5 лет по сравнению с сепсисом или пневмонией ($p<0,05$). В нашем исследовании ДНК *S. pneumoniae* в 1-й группе выделена у 6/63 (9,5%; 95% ДИ 4,4–19,3) пациентов из ликвора, у 3/50 (6%; 95% ДИ 2,1–16,2) во 2-й группе результат не является статистически значимым ($p=0,49$). У 2/63 (3,2%; 95% ДИ 14,3–37,4) выделена из крови и у 10/50 (18%; 95% ДИ 11,2–33) во 2-й группе, что является статистически значимым, $p<0,001$.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Общие лабораторные данные у пациентов с ИПИ и бактериемией неспецифичны. Как правило, наблюдается лейкоцитоз (лейкоциты более 12000/мл) и часто встречается анемия [16]. Неблагоприятные прогностические факторы у пациентов с экстраменингеальной ИПИ включают кому, дыхательную недостаточность, шок, повышенные показатели функциональных тестов печени (аланинаминотрансфераза [АЛТ] >100 МЕ/л) или лейкопению (лейкоциты <4000/мл). Эти прогностические факторы имеют особенно сильную корреляцию со смертностью у детей с ИПИ [16]. *S. pneumoniae* (пневмококк) является важной и хорошо известной причиной бактериемии как у иммунокомпетентных, так и у пациентов с иммуносупрессией. Пневмококковая бактериемия может возникнуть в результате пневмококковой пневмонии или при ее отсутствии. При наличии бактериемии могут возникнуть вторичные осложнения, такие как артрит, менингит и/или эндокардит. На заболеваемость ИПИ в любой популяции влияют географическое местоположение, время года,

распространенность серотипа, возраст, сопутствующие заболевания и статус вакцинации. Общая заболеваемость ИПИ в Соединенных Штатах снизилась после внедрения и широкого использования пневмококковой конъюгированной вакцины у детей начиная с 2000 г. Плановая вакцинация детей раннего возраста привела к значительному снижению заболеваемости ИПИ у детей младше 5 лет (возрастная группа, предназначенная для вакцинации), детей старшего возраста и взрослых. Однако также наблюдался рост заболеваемости, вызванной серотипами пневмококка, не включенными в вакцину (например, замещающая болезнь). После замены 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (PCV7) на 13-валентную пневмококковую конъюгированную вакцину (PCV13) для универсального применения у детей в Соединенных Штатах в 2010 г. произошло снижение ИПИ, вызываемых серотипами, включенными в PCV13 [16]. Частота инвазивной пневмококковой инфекции ИПИ повышается у пациентов с определенными сопутствующими заболеваниями или демографическими факторами риска, включая возраст <2 или ≥65 лет; у определенных расовых/этнических групп (лица африканского происхождения, уроженцы Аляски и американские индейцы); хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, легких, печени или почек; сахарным диабетом; злоупотреблением алкоголем; курением; иммуносупрессивными состояниями.

Клинические проявления ИПИ зависят от первичного очага инфекции и наличия или отсутствия бактериемии. Пневмококковый менингит является наиболее частым и тяжелым гнойным осложнением, связанным с пневмококковой бактериемией. Для окончательного диагноза пневмококковой бактериемии или ИПИ требуется выделение *S. pneumoniae* из крови или другого обычно стерильного участка.

В нашем исследовании летальность наблюдалась только во 2-й группе – 2/50 (4%; 95% ДИ 1,1–13,5%) и ни в одном случае в 1-й группе (0%).

На частоту случаев ИПИ в любой популяции влияют географическое положение, время года, распространенность серотипа, возраст, сопутствующие заболевания и статус вакцинации. Самая высокая частота ИПИ наблюдается у детей в возрасте до 5 лет, у взрослых старше 65 лет и у лиц с определенными сопутствующими заболеваниями, такими как ВИЧ-инфекция, иммунодефициты [3]. В нашем исследовании в период +SARS-CoV-2 было зарегистрировано 12 (24%; 95% ДИ 14,3–37,4) случаев ИПИ, т. е. статистически значимо больше, $p=0,04$, по сравнению с периодом –SARS-CoV-2, где ИПИ наблюдалась только у 8 (12,7%; 95% ДИ 6,6–23,1) пациентов. В исследовании, проведенном в Великобритании, в период с июля по декабрь 2021 г. было зарегистрировано 1632 случая ИПИ по сравнению с 2403 случаями в период с июля по декабрь 2017–2019 гг. Среди детей младше 15 лет число ИПИ (случаев на 100 000 детей) снизилось на 50% ($n=71$) в период с июля по декабрь 2020 г., но постепенно увеличилось в феврале 2021 г. и оставалось выше трехлетнего предпандемического среднего значения – 145 случаев (заболеваемость 1,43; 95% ДИ 1,21–1,68), а в период с июля по декабрь 2021 г. $n=200$ (1,96; 95% ДИ 1,70–2,25) [17].

Если в 1-й группе из 8 наблюдаемых с ИПИ менингит имели 6 (75%) и сепсис 2 (25%) пациента, то во 2-й группе из 12 наблюдаемых менингит был только у 2 (16,7%), а сепсис у 9 (75%) пациентов, в 1 случае сепсис развился на фоне менингита. Таким образом, в период циркуляции SARS-CoV-2 частота случаев развития сепсиса статистически значимо увеличилась ($p=0,03$).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническое течение пневмококковой инфекции у детей в период циркуляции SARS-CoV-2 протекает более агрессивно и характеризуется статистически значимым увеличением числа пациентов с сепсисом, $p < 0,001$, тяжелым состоянием, $p = 0,02$, высокой температурой $39-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, $p < 0,001$, анемией, $p = 0,01$, тромбоцитопенией, $p < 0,001$, более высоким уровнем лейкоцитов, $p = 0,00003$, лейкопенией, $p = 0,05$, рентгенологически очагово-сливной пневмонией, $p < 0,001$, более старшим возрастом пациентов с пневмонией $42,34 \pm 5,07$ [2; 144] месяца, $p = 0,005$. В период циркуляции SARS-CoV-2 отмечено статистически значимое увеличение возраста детей старше 5 лет, $p = 0,01$, и летальный исход у 2 (4%) старше 5 лет.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Syeed M.S., Ghule P., Le L.M., et al. Pneumococcal Vaccination in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cost-Effectiveness Studies. *Value Health*. 2023;26(4):598–611. doi: 10.1016/j.jval.2022.10.006
2. Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M, et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life*. 2020 Oct;72(10):2097–2111. doi: 10.1002/iub.2356
3. Ampofo, K., Byington, C.L. Streptococcus pneumoniae. In *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. Elsevier; 2018. P. 3694–3746. doi: 10.1016/B978-0-323-40181-4.00123-7
4. Kadioglu A., Weiser J.N., Paton J.C., Andrew P.W. The role of Streptococcus pneumoniae virulence factors in host respiratory colonization and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2008 Apr;6(4):288–301. doi: 10.1038/nrmicro1871
5. Narciso A.R., Dookie R., Nannapaneni P. et al. Streptococcus pneumoniae epidemiology, pathogenesis and control. *Nat Rev Microbiol*. 2024. doi: 10.1038/s41579-024-01116-z
6. Bertran M., Amin-Chowdhury Z., Sheppard C.L., et al. Increased Incidence of Invasive Pneumococcal Disease among Children after COVID-19 Pandemic, England. *Emerg Infect Dis*. 2022 Aug;28(8):1669–1672. doi: 10.3201/eid2808.220304
7. Ankert J., Hagel S., Schwarz C., et al. Streptococcus pneumoniae re-emerges as a cause of community-acquired pneumonia, including frequent co-infection with SARS-CoV-2 in Germany, 2021. *ERJ Open Res*. 2023 May 30;9(3):00703–2022. doi: 10.1183/23120541.00703-2022
8. Danino D., Ben-Shimol S., van der Beek B.A., et al. Decline in Pneumococcal Disease in Young Children During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic in Israel Associated With Suppression of Seasonal Respiratory Viruses, Despite Persistent Pneumococcal Carriage: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2022 Aug 24;75(1):e1154–e1164. doi: 10.1093/cid/ciab1014
9. Sokolova M.V., Kolomiets N.D., Romanova O.N., et al. Prevalence of pneumococcal infection among hospitalized children (observation period 2017–2022). *Medical news*. 2023;(4):16–20. (in Russian)
10. Romanova O.N., Kolomiets N.D., Sokolova M.V., et al. Influence of SARS-CoV-2 circulation on the structure of pneumococcal infections in children. *Clinical Infectology and Parasitology*. 2024;13(3):304–314. (in Russian)
11. Neiros: Confidence calculator. Available at: <https://neiros.ru/tools/statistical-significance/#p2> (accessed April – August 2024). (in Russian)
12. Tuomanen E., Kaplan S.L. Pneumococcal pneumonia in children. *Literature review current through*. Apr 2022. This topic last updated: Aug 19, 2021.
13. Dananché C., Paranhos-Baccalà G., Messaoudi M., et al. Serotypes of Streptococcus pneumoniae in Children Aged <5 Years Hospitalized With or Without Pneumonia in Developing and Emerging Countries: A Descriptive, Multicenter Study. *Clin Infect Dis*. 2020;70:875.
14. American Academy of Pediatrics. Streptococcus pneumoniae (pneumococcal) infections. In: *Red Book: 2021–2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 32nd ed. Kimb Erlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. American Academy of Pediatrics, Itasca, IL; 2021. P. 717.
15. Musher D.M., Alexandraki I., Graviss E.A., et al. Bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia. A prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2000 Jul;79(4):210–21. doi: 10.1097/00005792-200007000-00002
16. Olarte L., Ampofo K. Streptococcus pneumoniae. In: Sarah S. Long. *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. 6th ed. 2023. P. 756.
17. Ning X., Li L., Liu J., Wang F., Tan K., et al. Invasive pneumococcal diseases in Chinese children: a multicentre hospital-based active surveillance from 2019 to 2021. *Emerg Microbes Infect*. 2024 Dec;13(1):2332670. doi: 10.1080/22221751.2024.2332670
18. Danino D., Ben-Shimol S., van der Beek B.A., et al. Decline in Pneumococcal Disease in Young Children During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic in Israel Associated With Suppression of Seasonal Respiratory Viruses, Despite Persistent Pneumococcal Carriage: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2022 Aug 24;75(1):e1154–e1164. doi: 10.1093/cid/ciab1014