

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**МУСАЕЛЯН ОЛЬГА АРАРАТОВНА**

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ У  
ДЕТЕЙ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19**

3.1.21 – Педиатрия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Голубева Марина Викторовна

Ставрополь – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>4</b>
<b>ГЛАВА 1. ГЛОБАЛЬНАЯ ЭПИДЕМИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....</b>	<b>14</b>
1.1. Концепция взглядов на коронавирусную инфекцию COVID-19	14
1.2. Современные проблемы COVID-19 у детей.....	20
1.3. Роль маркеров воспалительного ответа при COVID-19 и других инфекционных заболеваниях у детей .....	29
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>38</b>
2.1. Общие сведения об изучаемом контингенте детей.....	38
2.2. Стандартные и дополнительные методы исследования.....	39
2.2.1. Методика определения неоптерина .....	40
2.2.2. Методика определения интерферона- $\alpha$ , интерферона- $\gamma$ , аутоиммунные антител к интерферону- $\alpha$ .....	41
2.3. Статистические методы обработки материала.....	42
<b>ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ У ДЕТЕЙ С COVID-19 (СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ).....</b>	<b>44</b>
3.1. Клинико-эпидемиологические особенности COVID-19 у детей Ставропольского края.....	44
3.2. Значимость комбинации С-реактивного белка и неоптерина в диагностике форм тяжести COVID-19 у детей.....	65
3.3. Динамический мониторинг интерферона- $\alpha$ , интерферона- $\gamma$ , аутоиммунных антител к интерферону- $\alpha$ у детей с COVID-19.....	77
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>97</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>110</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>112</b>
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....</b>	<b>113</b>

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ...</b>	114
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	116

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

С декабря 2019 года внимание всего мирового сообщества было приковано к одной общей проблеме – распространению новой коронавирусной инфекции COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) [129, 131, 140, 151, 299]. Всего за несколько месяцев заболевание переросло из глобальной вспышки в масштабную пандемию [61, 129, 131, 299]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 г. объявила о начале пандемии [31, 294].

Эпидемиологически было зарегистрировано «семь волн» COVID-19, с пиками заболеваемости в июле и декабре 2020 года, апреле и августе 2021 года, январе, июле и декабре 2022 года, как среди взрослых, так и среди детей [38].

В РФ по анализу «первой эпидемиологической волны» количество детей, зараженных вирусом, в возрасте до 18 лет превысило 47 тысяч, что соответствовало 9% от числа всех подтвержденных случаев [13, 41, 70]. В течение 2021 г. и в начале 2022 г. распространение коронавирусной инфекции в детской популяции составило 9,5%, увеличилась частота госпитализаций детей и подростков, стали регистрироваться летальные исходы [32, 74]. А в 2022-2023 годах доля детей, заразившихся COVID-19, выросла до 18% [12, 41, 59, 70].

Восприимчивость к возбудителю SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2) всеобщая, заболевание возникает и у взрослых, и у детей [12, 57, 61, 177, 185]. Дети всех возрастов подвержены COVID-19 [124, 149, 221]. У большинства пациентов до 18 лет клиника COVID-19 носит бессимптомный характер [2, 7, 12, 57, 59, 112, 144, 149, 173, 177, 185, 226, 279, 299] или протекает в легкой и среднетяжелой форме [57, 161, 185, 205].

Доля тяжелого и критического течения у детей ниже, чем у взрослых, реже требуется госпитализация [2, 7, 47, 65, 233, 274, 275, 299]. Значительно реже встречаются осложнения и неблагоприятные исходы [2, 7, 83, 124, 260, 261, 272, 274, 298, 299]. Случаи тяжелой клинической картины в детской

популяции составляют 6,8-14%, а летальные исходы – 0,1-0,4%, вероятность которых выше у детей с коморбидностью и иммуносупрессией, а также в младшей возрастной группе [7, 83, 97, 115, 202, 219, 274, 294, 297, 299].

Факторы риска, клинические и лабораторные проявления у детей с COVID-19 имеют отличия от взрослых [2, 7, 125, 177, 266, 275, 299]. Однако и в детской популяции встречаются тяжелые неврологические проявления [173, 272], острый диссеминированный энцефаломиелит [185], острый миелит [91], миокардит [90], глазная симптоматика [164, 236], инфекционно-токсический шок [226], дыхательная недостаточность [226], острая почечная недостаточность [259], полиорганная недостаточность [226, 259, 274]. У некоторых детей с COVID-19 отмечались такие осложнения, как диабетический кетоацидоз или инвагинация кишечника [67, 113].

Дети, инфицированные SARS-CoV-2, подвержены риску развития редкого, но серьезного осложнения – мультисистемного воспалительного синдрома (MIS-C) [126, 224]. MIS-C является аналогом тяжелого «цитокинового шторма» и имеет сходство с гемофагоцитарным синдромом [126, 225]. У детей возможно еще одно клиническое состояние – длительный COVID-19, который может развиваться даже у бессимптомных носителей [126, 219, 243, 245, 247]. Пандемия спровоцировала рост аутоиммунных заболеваний, в том числе ревматическую лихорадку, синдром Гийена-Барре [243], психических заболеваний [219, 244].

Массированная, часто фатальная активация иммунной системы, сопровождающаяся высвобождением цитокинов и белков острой фазы воспаления (СРБ, ферритин), может привести к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), полиорганной недостаточности и быть причиной гибели детей [31, 93, 272].

При коронавирусной инфекции происходит повышение уровня как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов [160, 185, 224].

Распространение коронавирусной инфекции требует распределения пациентов на группы риска с использованием лабораторных биомаркеров для

оптимизации терапии [10, 31, 71].

Таким образом, изучение уровня и динамики изменений биомаркеров (СРБ, неоптерина (НП), ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ , аутоиммунных антител к ИФН- $\alpha$ ) при коронавирусной инфекции позволит выявить наиболее специфичные из них для проведения рационального скрининга, определения группы риска тяжелого течения и предотвращения осложнений [10, 31, 79].

### **Степень разработанности темы исследования**

Пандемия COVID-19 привела к беспрецедентной летальности среди взрослых [98, 126, 135, 248, 282, 295, 296]. Бремя инфекции COVID-19 у детей меньше, но в настоящее время достаточно информации о тяжелобольных и критически больных детях [9, 45, 127, 152, 289].

Глубокие нарушения в иммунной системе считаются одним из основных факторов патогенеза при COVID-19 [72]. В публикациях разных исследователей рассматривается дисбаланс иммунного ответа с недостаточным синтезом интерферонов у взрослых пациентов в начальном периоде заболевания и последующая гиперпродукция провоспалительных цитокинов [88, 96, 170, 212, 290]. При этом интерфероновый статус у детей с коронавирусной инфекцией недостаточно изучен.

Ключевым моментом инфекции SARS-CoV-2 является истощение противовирусной защиты, связанной с врожденным иммунным ответом, а также повышенная продукция маркеров воспаления и изменения в иммунном статусе [205, 263]. В свою очередь, патологический иммунновоспалительный ответ и цитокиновый шторм могут быть причиной полиорганной недостаточности и фатального прогрессирования COVID-19 [141, 170, 199, 257, 262].

Поскольку цитокины являются важными медиаторами воспалительной реакции, можно предположить, что обнаружение повышенных уровней воспалительных маркеров, про- и противовоспалительных цитокинов может

иметь значение для раннего выявления тяжелых осложнений [152, 188]. Высокий уровень НП – прогностический маркер тяжелой формы COVID-19 и неблагоприятного исхода заболевания [268, 269].

Несмотря на большое количество публикаций в данной области, роль интерферонов и маркеров воспаления при COVID-19 у детей остается недостаточно изученной [4].

В связи с этим изучение предикторов, влияющих на тяжесть инфекционного процесса, имеет особое значение для понимания патогенеза развития тяжелых форм заболевания, разработки терапии и профилактики осложнений.

**Цель исследования:** повышение качества диагностической помощи детям с COVID-19 путем разработки оценочных критериев тяжести и прогноза заболевания.

#### **Задачи исследования:**

1. Проанализировать эпидемию коронавирусной инфекции COVID-19 среди детского населения Ставропольского края.
2. Выявить факторы риска и особенности течения COVID-19 у детей.
3. Определить прогностическую значимость комбинации С-реактивного белка и неоптерина для оценки тяжести COVID-19 у детей.
4. Оценить интерфероновый статус детей с COVID-19 и определить его значимость для прогнозирования тяжелых форм заболевания.
5. Разработать алгоритм ведения детей с COVID-19 в зависимости от тяжести заболевания, уровня маркеров воспаления и интерферонового статуса.

## **Научная новизна исследования**

Впервые представлены региональные клинико-эпидемиологические особенности COVID-19 у детей в Ставропольском крае.

Впервые на контингенте детей Ставропольского края изучены уровни СРБ, НП у детей с легкой, среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19.

Впервые, по данным динамического мониторинга, проведена оценка прогностической значимости комбинации С-реактивного белка с неоптерином у детей с COVID-19 в качестве маркеров неблагоприятного течения заболевания.

Впервые получены данные об интерфероновом статусе у детей с различными формами тяжести COVID-19 в Ставропольском крае.

Впервые проведен динамический мониторинг комбинации уровней интерферона- $\alpha$  и интерферона- $\gamma$ , аутоиммунных антител к интерферону- $\alpha$  и выявлена их прогностическая значимость в качестве предикторов неблагоприятного течения заболевания.

## **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Комплексный клинико-лабораторный подход с учетом прогностических маркеров (неоптерина, С-реактивного белка, интерферона- $\alpha$ , интерферона- $\gamma$ , аутоиммунных антител к интерферону- $\alpha$ ) обеспечивает раннюю диагностику тяжелых форм коронавирусной инфекции у детей.

Зависимость концентрации С-реактивного белка и неоптерина, интерферона- $\alpha$  и интерферона- $\gamma$ , уровня аутоиммунных антител к интерферону- $\alpha$  со степенью тяжести заболевания может быть использована для прогнозирования тяжелого течения и неблагоприятных исходов. Полученные в ходе диссертационного исследования результаты свидетельствуют о целесообразности дальнейшего изучения воспалительных маркеров, участвующих в реализации цитокинового шторма, что позволит формировать



группы детей с высоким риском неблагоприятного течения заболевания и корректировать терапию на ранних этапах.

### **Методология и методы исследования**

Методологическая база исследования: клинические рекомендации и научные исследования, посвященные этиологии, патогенезу, клинике, диагностике и лечению COVID-19 у детей.

Клинико-лабораторная база: ГБУЗ СК «Краевая специализированная клиническая инфекционная больница» г. Ставрополя и лаборатория Медицинского центра ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России.

Объект клинико-эпидемиологического расследования: 1259 детей в возрасте от 2 мес. до 17 лет с COVID-19 за период с мая 2020 по май 2023 гг. с COVID-19, включая 62 (4,9%) пациента с легкой формой заболевания, 1171 (93,0%) – со среднетяжелой формой, 26 (2,1%) – с тяжелой формой.

Объект лабораторного исследования: 81 пациент с диагнозом COVID-19 и 31 здоровый ребенок в возрасте от 7 до 17 лет.

Методы клинического обследования: клиническое наблюдение и выкопировка данных из медицинских карт стационарного больного.

Методы лабораторного и инструментального исследования:

#### 1. Стандартные методы исследования:

- определение РНК SARS CoV2 в ПЦР;
- обзорная рентгенография органов грудной полости и компьютерная томография (КТ);
- ОАК, ОАМ;
- биохимический анализ крови: СРБ, общий белок, альбумин, АСТ, АЛТ, креатинин, мочевины, глюкоза;
- прокальцитонин тест;
- коагулограмма.

#### 2. Дополнительные методы исследования:

- неоптерин в сыворотке крови;
- ИФН- $\alpha$  в сыворотке крови;
- ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови;
- аутоиммунные антитела к ИФН- $\alpha$  в сыворотке крови.

Статистическая обработка материала:

- определение средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ), медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3); применение критериев Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова, Стьюдента, Тьюки, U-критерия Манна-Уитни, Красела-Уоллиса, Геймса-Хауэлла и Пирсона  $\chi^2$  с поправкой Фишера, Йетса; коэффициента ранговой корреляции Спирмена, методов линейной регрессии и анализа ROC-кривых, метод логистической регрессии и коэффициент R<sup>2</sup> Найджелкерка. Величина статистической значимости –  $p < 0,05$ .
- расчет динамики госпитализированной заболеваемости:

$$\frac{\text{Число госпитализированных детей}}{\text{Средняя численность детского населения}} \times 1000$$

- расчет коэффициента сезонности:

$$\frac{\text{Число заболеваний в месяцы сезонного подъема}}{\text{Общее число заболеваний}} \times 1000$$

### Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. В период пандемии COVID-19 доля детей среди госпитализированных пациентов составила 11,1%, среди умерших – 0,8%. В структуре форм тяжести преобладают среднетяжелые формы (93,0%). Риск тяжелых форм составляет 2,1%, летальных исходов – 0,4%.

2. В период репликации вируса риск тяжелой формы COVID-19 связан с повышением уровней С-реактивного белка  $\geq 13,5$  мг/л, неоптерина  $\geq 35,7$  нмоль/л, среди маркеров интерферона – повышение уровней антител к интерферону- $\alpha$   $\geq 5,3$  нг/л и интерферона- $\gamma$   $\geq 17,6$  пг/л, снижение концентрации интерферона- $\alpha$   $< 5,4$  пг/мл.
3. В период патологического иммунного ответа лабораторными предикторами тяжелой формы следует считать повышение уровней С-реактивного белка  $\geq 31,5$  мг/л, неоптерина  $\geq 41,8$  нмоль/л, в интерфероновом статусе – повышением уровней интерферона- $\gamma$   $\geq 25,5$  пг/л, антител к интерферону- $\alpha$   $\geq 5,2$  нг/л и снижением концентрации интерферона- $\alpha$   $< 6,1$  пг/л.

### **Личный вклад автора**

Диссертант лично участвовал в выборе направления исследования. Автором самостоятельно определены основные идеи и дизайн исследования, произведен анализ отечественной и зарубежной литературы, раскрывающий тему настоящего диссертационного исследования, написан аналитический обзор. Диссертант лично участвовал в отборе и транспортировке биологических образцов. Автором сформулированы и реализованы методические и методологические подходы к выполненной работе, проведен анализ первичной документации. Диссертант принимал участие в ведении и лечении пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. Лично автором выполнены анализ и интерпретация данных клинического и лабораторно-инструментального исследования. Произведены анализ полученных результатов и статистическая обработка материала. Последовательно описаны все главы диссертационного исследования, сделаны выводы и приведены практические рекомендации. Результаты работы представлены в научных докладах и отражены в публикациях.

### **Степень достоверности полученных результатов**

Достоверность результатов, полученных в ходе работы над диссертационным исследованием обусловлена достаточным количеством клинических наблюдений. В диссертации использованы оптимальный дизайн с выполнением требований надлежащей клинической практики, регламентированные клинические, лабораторные, инструментальные, а также современные методы статистического анализа. Полученные результаты проанализированы и сопоставлены с данными отечественных и зарубежных исследований. Выводы, практические рекомендации и научные положения логично и аргументированно вытекают из результатов исследования.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу учреждений здравоохранения: ГБУЗ СК «Краевая специализированная клиническая инфекционная больница» г. Ставрополя, ГБУЗ СК «Изобильненская районная больница», г. Изобильного. Результаты работы используются в учебном и научном процессе на кафедре детских инфекционных болезней и иммунологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

### **Публикации и апробация результатов работы**

По материалам исследования опубликованы 9 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в перечень научных рецензируемых журналов, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов исследования на соискание ученой степени кандидата наук.

Материалы исследования доложены и обсуждены на краевой научно-

практической конференции «Детское здравоохранение: современность, инновации и перспективы» (Ставрополь, 2021), XV Всероссийском форуме «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения» (Санкт-Петербург, 2023), расширенном заседании кафедр детских инфекционных болезней, иммунологии с курсом ДПО, факультетской педиатрии, поликлинической педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ставрополь, 2023).

### **Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета**

Работа выполнена в рамках целевой программы «Клинико-эпидемиологические аспекты инфекционной и неинфекционной патологии у детей Ставропольского края» в соответствии с планом научных исследований университета. Номер государственной регистрации 01201374580.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.21 – «Педиатрия». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования данной специальности, пунктам 1, 3.

# ГЛАВА 1. ГЛОБАЛЬНАЯ ЭПИДЕМИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1. Концепция взглядов на коронавирусную инфекцию COVID-19

31 декабря 2019 года власти Китайской Народной Республики официально заявили об эпидемии новой, до сих пор неизвестной инфекции. Главным очагом вспышки данного заболевания явился город Ухань (провинция Хубэй) [8, 9]. С начала января 2020 года эпидемическая ситуация менялась ежедневно. 30 января 2020 г. ВОЗ была объявлена чрезвычайная ситуация мирового значения. С конца января 2020 г. случаи заражения стали регистрироваться и в других странах мира. Заболевание быстро распространилось по планете [182]. ВОЗ 11 февраля 2020 г. присвоила официальное название этой инфекции – COVID-19 (Coronavirus disease 2019), а Международный комитет по таксономии вирусов определил официальное название возбудителю – Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2 (SARS-CoV-2) [12]. В конце февраля 2020 г. эпицентр пандемии переместился в страны Европы с ухудшением эпидемиологической ситуации в Италии, Иране и Южной Корее. В дальнейшем произошло повышение уровня заболеваемости во многих странах, связанных с поездками в Европу [5, 294].

26 февраля 2020 г. количество заболевших в мире стало больше, чем в Китайской Народной Республике. К 28 марта 2020 г. от вируса SARS-CoV-2 погибло почти 27 тыс., а число инфицированных во всем мире составило более чем 570 тыс. [294]. 11 марта 2020 г. ВОЗ была объявлена пандемия [5, 12, 30].

Вирус SARS-CoV-2 с начала пандемии несколько раз мутировал. ВОЗ в конце мая 2021 года объявила, что для названия новых опасных штаммов будут использовать буквы греческого алфавита [1, 38]. Известны варианты вируса альфа (впервые обнаружен в Великобритании в сентябре 2020 г.), бета (обнаружен в ЮАР в мае 2020 г.), гамма (обнаружен в Бразилии в ноябре 2020 г.), дельта (обнаружен в Индии в октябре 2020 г.) и омикрон (обнаружен в ЮАР

и Ботсване в ноябре 2021 г.) [1, 38, 93, 234]. В динамике пандемии с появлением новых штаммов SARS-Co-V-2 количество случаев коронавирусной инфекции среди детей в мире увеличивалось [14, 15, 36, 47, 55].

На начало мая 2023 года в мире зафиксировано 687 119 486 случаев заражения коронавирусом. Общее количество летальных исходов в мире составило 6 863 828 человек. В активной фазе заболевания – 20 586 766 человек, из них – 39 364 в крайне тяжелом состоянии. Уровень смертности составил 1,0% (6 863 828 случая). Подтвержденных случаев полного излечения от вируса в мире – 659 668 892. Активный штамм – Арктур [38].

Коронавирусы – это семейство РНК-содержащих вирусов диаметром от 60 до 140 нм с шипоподобными выступами на поверхности [147, 175, 186]. Семейство коронавирусов за последние 20 лет привело уже к третьей эпидемии. Коронавирусы могут инфицировать как животных (их естественных хозяев), так и человека [51, 186, 275]. У человека вирусы способны приводить к целому ряду заболеваний – от легких форм острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) до ОРДС [51]. Около 2% населения являются здоровыми носителями коронавирусов, которые могут вызывать от 5 до 10% сезонных ОРВИ [119, 247].

До начала пандемии SARS-CoV было известно о циркуляции только четырех видов коронавирусов (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HKU1B), поражающих преимущественно верхние дыхательные пути в легкой и среднетяжелой форме. В структуре ОРВИ коронавирусы выходят на второе место (15-30%), уступая лишь риновирусам [119, 187].

Известно еще два других штамма – SARS-CoV и MERS-CoV, которые явились причиной эпидемий с высокой долей смертности [167].

Эпидемия SARS-CoV началась в 2002-2003 гг. в Китае и захватила 37 стран. Возбудитель SARS-CoV вызывал атипичную пневмонию, протекавшую в виде ОРДС. Всего было зафиксировано 8 422 случаев и 916 летальных исходов. Уровень летальности составил 11% [105, 120, 286].

В 2012 г. новый штамм семейства коронавирусов MERS-CoV явился

причиной развития ближневосточного респираторного синдрома, который был зарегистрирован в 21 стране. По сравнению с атипичной пневмонией SARS-CoV подтвержденных случаев MERS-CoV было выявлено в 3 раза меньше (2 494 человека), однако уровень смертности оказался более высоким – 858 случаев (34%) [105, 120, 286]. По окончании эпидемии SARS-CoV новых случаев атипичной пневмонии не регистрировалось, тогда, как MERS-CoV продолжает циркулировать и периодически вызывать случаи ближневосточного респираторного синдрома [12].

Коронавирус SARS-CoV-2 является одноцепочечным РНК-содержащим вирусом, вероятно, рекомбинантным между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению коронавирусом [6, 10, 30, 33, 50, 63, 75]. Генетическая последовательность SARS-CoV-2 на 89% похожа на геном коронавируса летучих мышей SARS-like-CoVZXC21 и на 82% – на SARS-CoV, что указывает на его возможное происхождение [83]. SARS-CoV-2, как и SARS-CoV и MERS-CoV, относится ко второй группе патогенности [12].

Летучие мыши являются естественным резервуаром вируса SARS-CoV-2. В качестве промежуточных хозяев могут выступать млекопитающие, поедающие летучих мышей, с дальнейшим распространением среди людей [30, 75].

Основной источник инфекции COVID-19 – инфицированный человек с клиническими проявлениями и бессимптомные носители [33, 50, 63, 241, 247]. Отмечается высокая восприимчивость к возбудителю заболевания [29, 48, 75]. В первые 72 часа от начала заболевания происходит максимальное выделение возбудителя от инфицированного человека, но, некоторые исследователи предполагают, что выделение вируса происходит за 48 часов до появления клинических симптомов [12, 197, 241]. Чаще всего, выделение SARS-CoV-2 продолжается до двух недель (приблизительно, 10-12 дней) при легкой и среднетяжелой форме заболевания, при тяжелых формах – более 14 дней [282]. Авторы утверждают, что продолжительность выделения SARS-CoV-2 не связана с тяжестью клинических проявлений [241]. SARS-CoV-2



распространяется, как правило, через бессимптомных носителей [222, 247, 280]. Бессимптомное носительство может продолжаться до 5 недель [234].

Ряд исследований показал, что возбудитель может сохраняться до 72 часов на металлических и пластиковых предметах, до 3-х дней – на волосах, до 8-и часов – на бумаге, до 3-х суток – в помещении, где находился больной [92, 282]. По мнению других исследователей, вирус сохраняет жизнеспособность на поверхности предметов при температуре 18-25 С° от 2 до 48 часов [48, 282]. Основные пути передачи коронавирусной инфекции – воздушно-пылевой, воздушно-капельный и контактный, не исключен фекально-оральный путь [12, 193, 234, 237, 255, 280].

Известно, что репродуктивный индекс возбудителя составляет от 2 до 3. Это означает, что каждый носитель вируса, может инфицировать два – три человека в популяции [120, 191]. Для сравнения, репродуктивный индекс для вируса гриппа равен 1,3 [143].

SARS-CoV-2 имеет положительную одноцепочечную РНК, кодируемую 4 структурными и 16 неструктурными белками, среди которых основными считаются протеин малой оболочки, матричный белок, гликопротеин шипа и белок нуклеокапсида [51, 237].

На начальных стадиях инфекционного процесса мишенями для SARS-CoV-2 являются эпителиальные клетки дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта [64, 102, 116, 237]. Критическим моментом для проникновения возбудителя в клетку хозяина является связывание шипа гликопротеина (S-протеина) с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ-2) [64, 108, 102, 119]. АПФ-2 позитивные клетки являются основной мишенью для вируса [51, 237, 265, 277]. Под влиянием трансмембранной сериновой протеазы 2-го типа (TMPRSS2), находящейся в клетке хозяина, происходит расщепление S-белка и активация комплекса SARS-CoV-2 [99, 102, 265]. В результате коронавирус проникает в клетку хозяина [64, 277]. Основной мишенью возбудителя в легких являются альвеолоциты 2-го типа (АТ-2), экспрессирующие как рецепторы АПФ-2, так и

TMPRSS2. Развивается диффузное альвеолярное повреждение, клинически проявляющееся тяжелой двусторонней пневмонией [64, 99, 102, 265, 277]. Рецепторы АПФ-2 и TMPRSS2 находятся на поверхности не только альвеолоцитов, но и на поверхности клеток органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, пищеварения, почек, надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга (гипоталамуса и гипофиза), а также эндотелия и макрофагов [276, 280]. Поэтому все эти клетки также могут стать мишенями возбудителя [12, 99, 276]. Максимальная уязвимость бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем при COVID-19 объясняется тем, что именно на поверхности альвеолярных клеток типа II и сердечно-сосудистых эндотелиальных клеток экспрессируется более 80% АПФ-2 [100, 265, 277, 280].

При увеличении вирусной репликации происходит нарушение целостности эпителиально-эндотелиального барьера [116, 196]. Кроме эпителиальных клеток, вирус действует на эндотелиальные клетки легочных капилляров, ускоряя воспалительную реакцию и приток моноцитов и нейтрофилов [33]. Активация дендритных клеток, моноцитов и макрофагов способствует развитию «цитокинового шторма» [80, 241]. При этом феномене происходит выброс большого количества провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$  и других) иммунокомпетентными клетками [80, 119, 208, 220, 280]. Параллельно в качестве компенсаторного механизма происходит повышение уровня противовоспалительного цитокина IL-10 [33]. Клеткам миелоидного ряда принадлежит максимальный вклад в развитие «цитокинового шторма» [80, 116, 220]. Повышение выработки системных цитокинов лежит в основе тяжелого течения COVID-19 [33, 136]. Повышенная концентрация IL-6 в сыворотке крови тесно взаимосвязана с дыхательной недостаточностью, ОРДС и неблагоприятными клиническими исходами [136].

У тяжелобольных пациентов при коронавирусной инфекции происходит быстрое потребление факторов свертывания крови и развитие ДВС-синдрома, что приводит к тромбозу легочной артерии, тромбозу глубоких вен и тромботическим артериальным осложнениям [33, 116]. Развитие вирусного

сепсиса может в дальнейшем инициировать развитие полиорганной недостаточности [33, 220].

Для постановки диагноза COVID-19 особое значение имеет определение РНК вируса SARS-CoV-2 со слизистых верхних дыхательных путей и в различных биологических жидкостях методом ПЦР [80]. У большого количества пациентов с выраженными симптомами заболевания вирусная РНК в мазке из носоглотки обнаруживается уже в первый день появления клинических признаков и достигает пика в течение 7 дней [10, 13]. Следует подчеркнуть, что «положительный» результат ПЦР свидетельствует лишь об обнаружении вирусной РНК, но не говорит о наличии жизнеспособного вируса [10, 13].

Имеются различия длительности «положительного» результата ПЦР в пробах с материалом из верхних дыхательных путей и другим биоматериалом [13]. Так, по мнению ряда исследователей, «позитивность» ПЦР в кале может быть в среднем от 4 до 11 дней после «отрицательного» результата ПЦР в пробе с биоматериалом из носоглотки [113]. Сроки регистрации РНК вируса методом ПЦР в образцах мокроты и кала сходны [13, 113].

Некоторые авторы предполагают, что «положительные» результаты ПЦР максимально высокие в образцах бронхоальвеолярного лаважа (93%), за ними следуют мокрота (72%), мазок из носа (63%) и мазок из глотки (32%) [116]. В моче вирусная РНК не обнаруживается [213].

Инфекция может быть выявлена косвенно – путем обнаружения антител класса IgM, IgA и IgG, которые могут определяться, начиная с 5-10-го дня [13, 267].

Антитела класса IgM выявляются на несколько дней раньше других. Антитела класса IgA способствуют сохранению местного иммунного ответа и появляются параллельно с IgG. Во время активного процесса в секрете слизистых оболочек обнаруживаются в максимальных количествах антитела IgA, но их роль при COVID-19 еще недостаточно изучена [171, 180, 267].

Диагностическая чувствительность анализа повышается при комплексном

обнаружении антител IgG и IgA [171, 180].

Для качественного определения различного рода антител при COVID-19 применяются «экспресс-тесты» (иммунохроматографические), которые говорят только о наличии или отсутствии антител IgM и IgG против SARS-CoV-2. Начиная с 3-го дня появления клинических симптомов данные методы можно использовать [171, 180, 213].

## **1.2. Современные проблемы COVID-19 у детей**

Изначально, считалось, что дети редко заражаются SARS-CoV-2, количество подтвержденных случаев среди детского населения было небольшим [149, 215, 240]. Реальная заболеваемость среди детского контингента оставалась недооцененной, из-за малого количества обследований [14, 15, 70, 75, 236, 240].

По данным ВОЗ, с 30 декабря 2019 г. по 13 сентября 2021 г. дети в возрасте до 5 лет составили 1,8% (1 695 265) случаев заболевания и 0,1% (1 721) случаев смерти в мире. Среди детей от 5 до 14 лет – 6,3% (6 020 084) случаев заболевания и 0,02% (1 245) случаев смерти в мире, а среди подростков и молодых людей (от 15 до 24 лет) – 14,5% (13 647 211) случаев заболевания и 0,04% (6 436) случаев смерти в мире [52, 53].

Согласно базе данных COVerAGE (COVerAGE-DB), где собирается информация из более чем 103 стран, в конце 2020 г. было зафиксировано 56,9 млн. случаев заболевания среди детей и подростков в возрасте до 20 лет с распространенностью от 0% до 37% от общего числа заболевших [204]. Из них 63% пациентов были в возрасте от 10 до 19 лет, а 37% – в возрасте от 0 до 9 лет [291]. За первый года пандемии в США крупнейший реестр зарегистрировал информацию о 12 917 детях с диагнозом COVID-19 [204]. На первом месте были подростки в возрасте 12-18 лет (31%), за которыми следовали дети в возрасте 5-11 лет (24%), без существенных различий по полу [291].

По результатам китайских исследований в марте 2020 г. больные 1-го

года жизни составляли 5,5%, дети 1-5 лет – 20,6%, дети 5-10 лет – 28,0%, подростки 10-18 лет – 45,9% [124, 158]. В Швейцарии в марте 2020 г. доля детей младше 10 лет была 0,4%, а пациентов 10-19 лет – 2,6%. В Швеции по материалам наблюдений дети до 10 лет составили 0,5% среди заболевших, в возрасте 10-19 лет – 1,3%. Испания в марте 2020 г. представила сведения 0,8% пациентов до 18 лет от числа всех заболевших COVID-19 [202, 266].

По данным крупного Европейского многоцентрового исследования в 82 медицинских учреждениях из 25 стран, во время первой волны пандемии в Европе обнаружили 582 случая заболевания среди детей. 62% пациентов были госпитализированы, 8% потребовалась госпитализация в отделение интенсивной терапии и 4% – искусственная вентиляция легких. Уровень летальности составил 0,69% [155, 202].

Средняя распространенность COVID-19 у детей РФ по данным оперативного мониторинга на 21.09.2021 г. составила 7,6% от общего числа заболевших [14, 15, 16, 43, 56, 65], среди которых детей до 1 года было около 3%, от 1 до 3 лет – 17%, от 3 до 6 лет – 18% [43, 56, 65]. Самыми многочисленными были группы детей от 7 до 10 лет – 20% и старше 10 лет – 42% [43, 56, 65]. Из-за большего количества контактов школьники подвержены более высокому риску заражения [14, 15, 16, 43, 56, 61, 65].

За весь период пандемии по данным мировой статистики зарегистрированы единичные смертельные исходы COVID-19 среди детей [221]. В феврале 2021 года объединенный анализ, проведенный в Европе и США, оценил смертность детей, связанную с коронавирусной инфекцией, в 0,17 на 100 000 человек [201, 281]. Среди 4,4 млн. смертей от COVID-19, зарегистрированных в базе данных COVerAGE-DB, более 17 200 (0,4%) были зарегистрированы среди детей и подростков в возрасте до 20 лет, из них 53% – среди подростков в возрасте 10-19 лет и 47% – среди детей в возрасте 0-9 лет [204]. Коэффициенты летальности постоянно менялись на разных континентах [291]. В возрастной группе младше 1 года тяжелое течение наблюдалось в

10,6% случаев, в возрасте 1-5 лет – 7,3%, в возрасте 6-10 лет – 4,2%, в возрасте 11-15 лет – 4,1%, а старше 15 лет – 3% случаев [236].

Чаще всего заражение детей осуществляется в семейных очагах и в медицинских организациях [119, 163].

Доказательств врожденной инфекции, вызванной вертикальной передачей вируса от матери к ребенку, не найдено, все случаи считаются приобретенными после рождения [46, 49]. Также нет доказательств передачи вируса через женское молоко [46, 49, 237].

Выделение вируса у детей из кишечника происходит дольше, чем из верхних дыхательных путей (до 28 дней) [175].

Существует ряд теорий и высказываний относительно того, почему у детского населения, инфицированного коронавирусом, заболевание имеет менее тяжелую клиническую картину.

Возможно, более легкое течение заболевания у детей связано с наличием вирус-вирусного взаимодействия и конкуренции вирусов, одновременно присутствующих на слизистой оболочке респираторного тракта, что зачастую встречается у детей младшего возраста [221]. Другая вероятная теория развития легких форм COVID-19 у детей связана с различиями в экспрессии рецептора АПФ-2, экспрессируемые в дыхательных путях, легких и кишечнике, но не в иммунных клетках [84]. Вполне вероятно, что легкое течение заболевания среди детей возможно зависит от особенностей строения и количества у них рецепторов АПФ-2 [265, 277]. Было высказано предположение, что ряд взрослых пациентов более восприимчивым и уязвим к данному возбудителю, так как принимает ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина, ввиду чего имеют более высокий уровень экспрессии АПФ-2 [16, 41].

Еще одно из вероятных объяснений – различная активность иммунной системы детского населения по сравнению со взрослым населением [41]. Поскольку дети более восприимчивы к сезонным вирусным инфекциям из-за «незрелой» иммунной системы, иммунный ответ на данный вирус не отличается от обычной реакции против других респираторных вирусов [15, 16,

41].

Известно, что у детей провоспалительный цитокиновый ответ, ответственный за развитие ОРДС у взрослых, не выражен [224]. Так называемый «цитокиновый шторм», который играет важную роль в патогенезе тяжелой инфекции у взрослых пациентов, ослаблен в детской популяции [224].

Дети, как правило, заражаются от взрослых, в результате чего процесс заражения происходит вирусами второй и третьей генерации, которые не обладают столь высокой вирулентностью. Это также может объяснить минимальные клинические проявления инфекции в детском возрасте [15, 16, 41].

Существенным фактором у детей является низкая распространенность преморбидного фона: артериальной гипертензии, сахарного диабета, ишемической болезни сердца, хронических заболеваний легких и почек [136, 280].

Учитывая тот факт, что детское население меньше подвергалось воздействию различных неблагоприятных факторов окружающей среды, то у них более здоровые дыхательные пути. Колонизацию и рост возбудителя у детей способна не допустить высокая колонизация слизистых оболочек дыхательных путей нормальной микрофлорой [196].

У детей и подростков с COVID-19 может развиваться широкий спектр клинических проявлений, что затрудняет эмпирическую диагностику заболевания у детей [260]. Некоторые клинические симптомы у детей встречаются редко или чаще, чем у взрослых, отдельные симптомы, встречающиеся в детском возрасте, не наблюдаются у взрослых [43, 278]. Только у детей встречаются «ковидные пальцы» или Pernio, представляющие собой эритематозные или фиолетовые папулы на пальцах или фалангах с признаками кожного васкулита, внешне похожие на отмороженные, иногда с образованием пузырей или изъязвлений, болезненные [168, 242].

Даже в лабораторно неподтвержденных случаях этот симптом у детей можно считать патогномоничным [242].

Наиболее распространенным признаком является лихорадка (32-65%), за которой следуют кашель (44-54%), ринорея и боль в горле (26-54%) [133, 187, 196, 240, 278]. Другие распространенные симптомы – головная боль (23-41%) [121, 133, 159, 267, 278], диарея [112, 121, 159, 240, 260] и рвота (15-30%) [112, 121, 240, 260], утомляемость (13-27%) [121, 133, 160, 260], миалгия (10-17%) [121, 160, 267], тахипноэ (12-32%) [112, 240, 260], тахикардия (10-22%) [260] и сыпь (7-13%) [160]. Аносмия/агевзия нечасто встречается у детей (6-11%) [95, 121], но это самый патогномичный симптом COVID-19 и у детей, и у взрослых [278].

У детей ведущие клинические проявления COVID-19 представлены поражением верхних дыхательных путей, пневмонией, в том числе с дыхательной недостаточностью, ОРДС, сепсисом, септическим шоком [180, 272]. Но все же, в большинстве случаев заболевание у детей протекает бессимптомно или в легкой форме [185].

Однако у некоторых детей наблюдаются и тяжелые формы заболевания [113]. Основными факторами риска развития тяжелой формы коронавирусной инфекции у детей могут быть: возраст до 1 года, пороки развития, сахарный диабет, ожирение, онкологические и неврологические заболевания, иммунодефицитные состояния, сопутствующая вирусная коинфекция, острые и хронические заболевания легких [80, 136, 177, 202, 226, 230, 241, 254, 274]. В литературе имеются данные о том, что у детей без сопутствующих заболеваний возможно развитие тяжелых форм COVID-19 [154, 165, 188, 206, 253, 254, 256, 258, 289].

У детей при тяжелой форме заболевания могут развиваться неврологические проявления [230], острый диссеминированный энцефаломиелит [244], острый поперечный миелит [91], дыхательная недостаточность [226], миокардит [90], шок [226], глазные симптомы [164, 236], острая почечная недостаточность [236, 259, 285], дисфункция печени, вторичная инфекция [133, 286] и полиорганная недостаточность [226, 282]. Установлено, что вероятность благоприятного исхода заболевания наиболее



высока при отсутствии у ребенка сопутствующих заболеваний. Поражение двух систем/органов увеличивает риск летального исхода в 2 раза, при недостаточности четырех систем и более летальный исход становится непредотвратимым [9, 58].

Мультисистемный воспалительный синдром MIS-C (от англ. Multisystem Inflammatory Syndrome) – одно из самых серьезных проявлений COVID-19 у детей [204]. MIS-C является редким осложнением, возникающем через 1-6 недель после перенесенной инфекции [17].

Патогенез MIS-C неизвестен, но появление клинической картины предполагает связь с серьезной дисфункцией адаптивного иммунитета и запуском дисрегулируемого лавинообразного патофизиологического процесса [189].

Иммунологические изменения при MIS-C схожи с «цитокиновым штормом» у взрослых. В крови отмечается повышение Т-клеток, синтезирующих гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, который через активацию CD14+CD16+ моноцитов индуцирует продукцию IL-1 $\beta$ , IL-6 и других маркеров воспаления, обуславливающих развитие MIS-C [242].

Для диагностики MIS-C ВОЗ включает 6 обязательных опорно-диагностических признаков: 1) возраст пациентов от 0 до 19 лет; 2) лихорадка более 3-х дней; 3) наличие не менее 2-х из следующих клинических проявлений: двусторонний негнойный конъюнктивит, сыпь на ногах или руках, признаки воспаления в ротовой полости; шок или гипотония; вальвулит, признаки сердечных нарушений, перикардит или аномалии коронарных сосудов, включая эхокардиографические изменения или повышение уровня тропонина; признаки коагулопатии (увеличение протромбинового времени, повышение D-димера); острые желудочно-кишечные расстройства; 4) повышение биомаркеров воспаления в крови (СРБ, прокальцитонина или СОЭ); 5) отсутствие других бактериальных причин воспаления; 6) доказательства

инфекции SARS-CoV-2 (методом ПЦР или серологическим методом) [12, 29, 173, 211, 236, 238, 280].

От синдрома Kawasaki, развивающегося у детей раннего и дошкольного возрастов, MIS-C отличается развитием преимущественно у подростков, отсутствием характерного «малинового» языка, двусторонней инъектированности конъюнктив, а также отсутствием формирования аневризм коронарных артерий [204, 236, 238].

Из других проявлений часто обнаруживается перикардит, плеврит, асцит. Характерные признаки – очень высокий уровень тропонина I, рост уровня ферритина, трансаминаз, триглицеридов, лактатдегидрогеназы, иногда ПКТ (без данных за бактериальную инфекцию), тромбоцитопения, повышение уровня D-димера [90]. О вовлеченности миокарда в воспалительный процесс у всех больных свидетельствует значительное повышение кардиальных биохимических маркеров [90, 280].

Часто у детей, которые перенесли MIS-C, отмечаются осложнения со стороны ЛОР-органов (дисфония, дисфагия, и anosmia/гипосмия), которые сохраняются более 6 недель и требуют проведения отоларингологического контроля [238].

Существует еще одно долгосрочное осложнение после перенесенной ковидной пневмонии, которое требует пристального внимания – фиброзирующее интерстициальное заболевание легких [156, 250, 286].

Еще одним частым осложнением может быть острое почечное повреждение, возникающее в течение 7-14 дней после госпитализации [285]. Острое почечное повреждение – независимый предиктор летальности [285]. «COVID-19-ассоциированный нефрит» проявляется низкой концентрацией антитромбина III, снижением уровня сывороточного альбумина в 2 и более раза и рядом изменений в анализах мочи: эритроцитурией, альбуминурией, лейкоцитурией [165]. Нет данных о влиянии этой инфекции на детей с хроническими заболеваниями почек [165, 285].

Изменения в общем анализе крови у детей могут отличаться от таковых у

взрослых. Снижение количества лейкоцитов и лимфоцитов у детей с COVID-19 встречается редко [97] и в основном происходит на ранних стадиях заболевания, а у некоторых детей количество лейкоцитов может быть в пределах нормы [215, 217]. Количество лимфоцитов у пациентов с COVID-19 имеет тенденцию к снижению, особенно у пациентов в критическом состоянии, что имеет большое значение для оценки тяжести состояния [116, 132, 215, 217]. В острой фазе COVID-19 у детей количество CD4 Т-лимфоцитов несколько повышено [215].

Количество тромбоцитов у детей с COVID-19 в основном снижено, тромбоцитопения ( $<150 \times 10^9/\text{л}$ ) часто встречается у детей с тяжелой формой заболевания [135, 225]. Снижение количества тромбоцитов не так распространено, как лимфопения при COVID-19, но является одним из важных показателей для оценки тяжести заболевания пациента как у взрослых, так и у детей [135, 225].

Ряд авторов утверждает, что у пациентов с тяжелой формой заболевания, в том числе, и у детей с MIS-C, количество нейтрофилов увеличивается [94, 116, 154, 215]. Абсолютное количество нейтрофилов положительно коррелирует с тяжестью заболевания и длительностью пребывания в стационаре [13].

Повышение уровня D-димера (выше 1000 мкг/л) коррелирует с тяжестью и исходом заболевания при COVID-19 [119, 186]. Так, в тяжелых случаях или случаях летального исхода происходит повышение уровня D-димера и снижение уровня фибриногена [82, 168].

При тяжелых формах COVID-19 и у взрослых пациентов, и у детей происходит снижение количества эритроцитов и гемоглобина [22, 27, 124, 175]. При COVID-19 также наблюдается повышение маркеров воспаления (СОЭ, СРБ, ПКТ), печеночных ферментов, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы [224, 252].

У детей, как и у взрослых, при COVID-19 проводится инструментальная (лучевая) диагностика. На КТ грудной полости определяются изменения

легочной ткани по типу «матового стекла» или «часовых стекол», без плеврального выпота и внутригрудной лимфаденопатии. КТ-признаки легочных изменений у детей мало специфичны и не столь выражены, как у взрослых [78, 216]. Рентгенография грудной клетки при COVID-19 – малоинформативный метод [125, 152, 260].

Для ведения детей с COVID-19 рекомендованы постельный режим, адекватная гидратация, достаточное по калорийности питание, мониторинг витальных функций и сатурации кислорода, контроль гомеостаза и электролитного баланса, контроль проходимости респираторного тракта, по показаниям – кислородотерапия [43, 52].

Множество экспериментальных и клинических исследований доказывают высокую чувствительность возбудителя COVID-19 к действию ИФН [52]. Е. Mantlo и соавт. (2020) в своих исследованиях показывают высокую эффективность человеческого рекомбинантного ИФН I типа в подавлении репликации вируса, что может активно использоваться в лечении заболевания [265].

По мнению ряда исследователей, низкий уровень ИФН- $\alpha$  в сыворотке крови может рассматриваться как маркер высокого риска развития тяжелой формы заболевания и служит основанием для введения препаратов в сочетании с противовоспалительной терапией [62, 195, 208].

Применение комбинированной терапии с использованием различных форм препарата ИФН- $\alpha$ -2b (суппозитории и гель) не только способствует защите слизистых оболочек верхних дыхательных путей, приводя к активации противовирусного иммунитета, но и является эффективной терапией основных респираторных проявлений COVID-19 [147].

При тяжелой форме заболевания обязательно назначение антикоагулянтов под контролем коагулограммы, глюкокортикостероидов, по показаниям – внутривенного иммуноглобулина, ингибиторов интерлейкина-6, тоцилизумаба [10, 15, 16, 37, 38, 63, 64, 75].

### **1.3. Роль маркеров воспалительного ответа при COVID-19 и других инфекционных заболеваниях у детей**

В ответ на воспаление вырабатываются «острофазовые реактанты» (С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ), неоптерин (НП), пресепсин, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), СОЭ, количество лейкоцитов, нейтрофилов, белковые фракции ( $\alpha$ -,  $\beta_2$ -,  $\gamma$ -глобулины), IgM и другие), позволяющие оценивать тяжесть и прогноз заболевания [13, 23, 24, 42, 252].

При патологии инфекционного и неинфекционного генеза среди биомаркеров общедоступными являются СРБ, ПКТ и НП, имеющие различную диагностическую и прогностическую значимость при оценке прогрессирования заболевания и эффективности лечебных мероприятий [22, 23, 252].

ПКТ – предшественник гормона кальцитонина, образуется в нейроэндокринных клетках человека, его уровень в норме не превышает 0,05 нг/мл [23]. При ОРВИ уровень ПКТ редко достигает 1 нг/мл, а при тяжелых бактериальных инфекциях повышается до 200 нг/мл [21, 22, 23]. Повышение ПКТ обнаружено при тяжелых грибковых инфекциях, травмах, ожогах, операциях, но его уровень не превышал 0,5 нг/мл [21, 22]. Концентрация ПКТ в крови повышается пропорционально тяжести инфекционного процесса [21, 22].

У пациентов с COVID-19 при тяжелой форме заболевания наблюдается значительное повышение ПКТ по сравнению с легкой формой заболевания [168, 173, 180, 182, 274]. Пациенты в тяжелом и очень тяжелом состоянии также различались по уровням ПКТ: 0,6 против 0,8 нг/мл соответственно [172, 181, 255].

При неосложненной COVID-19 уровень ПКТ остается в пределах референсных значений, а повышение его указывает на бактериальную коинфекцию, особенно в детской популяции при пневмонии [171, 235]. Но все же, прогностическая ценность ПКТ у пациентов с COVID-19 оспаривается, поскольку его уровень находится в пределах нормальных значений у большинства пациентов в дебюте заболевания [286].

СРБ – гликопротеин, синтезирующийся в ткани печени [249]. Нормальное значение СРБ составляет менее 5 мг/л. При остром воспалительном процессе содержание показателя быстро увеличивается, составляя через 48 ч от начала заболевания от 20 мг/л до 500 мг/л [188]. Концентрация СРБ повышается при неинфекционных заболеваниях, при аутоиммунных и ревматических заболеваниях, злокачественных новообразованиях, при ожирении [42]. О сердечно-сосудистой патологии может говорить высокий уровень СРБ в крови пациентов без лихорадки [3, 20, 21].

Уровень СРБ в крови зависит от этиологии процесса и помогает дифференцировать бактериальные и вирусные инфекции, контролировать их течение [3, 108, 252]. Повышенная концентрация СРБ свидетельствует о различных бактериальных инфекциях (особенно тяжелых), а при вирусных происходит незначительное повышение уровня СРБ [188].

Исследование уровня СРБ в период пандемии не только не потеряло своей актуальности, но и придало показателю дополнительную значимость [3]. Повышение уровня СРБ является уникальным для пациентов с COVID-19 по сравнению с другими вирусными инфекциями [247]. Постоянный мониторинг маркеров воспаления, а именно СРБ, при подтвержденном диагнозе включен в национальные рекомендации многих стран, в том числе в России [59, 122]. Уровень СРБ тесно связан с тяжестью COVID-19, с объемом поражения легочной ткани по данным КТ, прогрессированием и прогнозом заболевания [6, 10, 185, 249, 257, 293]. СРБ повышается у 75-93 % больных COVID-19 уже с первых дней болезни, особенно при тяжелых формах заболевания [171, 218] и в 100% случаев при летальном исходе [257]. Уровень СРБ, ассоциированный с тяжелым течением COVID-19, по данным ресурса UpToDate, превышает 100 мг/л (норма – менее 8 мг/л) [4, 137, 234]. Wang D. и соавторы утверждают, что уровень СРБ > 64,79 мг/л, является маркером плохого прогноза у пациентов с COVID-19 и может быть использован для прогнозирования возникновения тяжелого состояния [4, 147, 154, 198]. Другие исследователи предлагают

использовать СРБ наряду с IL-6 и ферритином для распознавания пациентов высокого риска [241].

Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» характеризуют СРБ как основной лабораторный маркер активности процесса в легких [59]. Повышение уровня СРБ, коррелирующее с объемом поражения легочной ткани, является основанием для начала противовоспалительной терапии [4, 109]. Определение содержания СРБ играет ведущую роль в ведении пациентов с COVID-19 и позволяет оценить:

- тяжесть заболевания, распространенность процесса в легких и прогноз исхода пневмонии;
- развитие ОРДС;
- показания к патогенетической терапии.

Таким образом, определение уровня СРБ при COVID-19 позволяет оценить распространенность воспалительной инфильтрации в легких, определить тяжесть заболевания, прогнозировать его исход, однако не может использоваться для определения необходимости антибактериальной терапии [4, 6, 10, 185, 249, 257, 293].

НП – предшественник биоптерина, стабильный метаболит нуклеиновых оснований, синтезируемый различными клетками (моноцитами, макрофагами, дендритными и эндотелиальными клетками) при стимуляции ИФН- $\gamma$  [44, 89, 107]. Нормальное содержание НП составляет менее 10 нмоль/л. Он принимает участие в патогенезе различных заболеваний, при которых происходит активация клеточного звена иммунитета [44, 227]. Повышение концентрации НП тесно связано с изменениями ИФН- $\gamma$  и фактора некроза опухоли и коррелирует с системным воспалительным ответом [44, 66]. Количество вырабатываемого НП прямо пропорционально количеству ИФН- $\gamma$ , а также косвенно говорит о повышении концентрации ИФН- $\alpha$  [44].

Повышение уровня НП регистрируется при вирусных заболеваниях, а при бактериальных инфекциях его концентрация низкая или незначительно

повышена, что обусловлено доминированием гуморального иммунного ответа [18, 20]. Уровень НП возрастает в 95,6% случаев вирусных инфекций и в 40,4% случаев при бактериальных инфекциях [18, 19, 20, 21, 44]. Уровень НП повышается при злокачественных новообразованиях, аутоиммунных заболеваниях, инфаркте миокарда и ишемической болезни сердца, сердечной и почечной недостаточности [125, 240, 285].

При многих вирусных инфекциях таких, как острые гепатиты герпетические инфекции (цитомегаловирусная инфекция, Эпштейна-Барр вирусная инфекция, простой герпес), краснуха, грипп, лихорадка Денге, Конго-Крымская геморрагическая лихорадка, различные вирусные кишечные инфекции, парвовирусная инфекция, наблюдается зависимость повышения содержания НП от прогрессирования заболевания [14, 20, 21, 44, 75, 116, 118, 240, 269, 270].

НП является диагностическим маркером при инфекции, обусловленной вирусом иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1), в патогенезе которой главная роль принадлежит активации синтеза цитокинов, особенно ИФН- $\gamma$ , Т-хелперами 1-го типа [19, 20]. Уровень НП в крови и моче тесно связан с вирусной нагрузкой у ВИЧ-1-инфицированных пациентов [19, 20, 21]. Высокая концентрация НП является независимым предиктором смертности при ВИЧ-инфекции [20, 21, 22].

НП можно использовать в качестве диагностического маркера, поскольку в остром периоде заболевания при ОРВИ различной этиологии у больных происходит повышение его уровня в крови, что позволяет применять его при дифференциальной диагностике вирусных и бактериальных инфекций [18, 20]. Снижение концентрации сывороточного НП происходит при положительной динамике клинической симптоматики ОРВИ различной этиологии [18, 19, 20].

Во время предыдущей пандемии 2002 года у пациентов с подтвержденным SARS высокие концентрации НП наблюдались уже в 1-й день появления клинических симптомов, достигая максимального уровня (45,0



нмоль/л) через 3 дня [20]. Высокие уровни НП тесно коррелируют с тяжестью заболевания и неблагоприятным исходом [268].

Аналогичные результаты были зарегистрированы и при COVID-19. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 уже при поступлении в стационар уровень НП был в два раза выше, чем у пациентов с легкой формой заболевания и в четыре раза выше, чем у здоровых людей [228, 287]. По данным других авторов известно, что если у пациентов при поступлении в стационар уровень НП  $> 45$  нмоль/л, то у них в 4 раза выше риск летальности, в 14 раз выше риск госпитализации в ОРИТ и в 16 раз выше риск перевода на ИВЛ во время пребывания в стационаре по сравнению с пациентами, у которых уровень НП  $\leq 45$  нмоль/л [228, 287]. Ряд авторов предлагает использовать НП не только в качестве прогностического маркера, но и для сортировки инфекционных больных [229]. Если уровень НП  $\leq 53$  нмоль/л, то пациент отправляется на амбулаторное лечение, а при уровне НП  $> 53$  нмоль/л – госпитализация в стационар [229]. В динамике уровень НП постепенно снижается как при легкой, так и при тяжелой форме заболевания, но при тяжелой форме высокие значения НП сохраняются более длительное время [271, 287].

Таким образом, можно рассматривать НП как независимый прогностический фактор тяжести Covid-19.

Система врожденного противовирусного иммунитета способна узнавать вирусы, вирусные патоген-ассоциированные молекулярные структуры (паттерны), основными из которых являются одноцепочечные и двухцепочечные вирусные РНК/ДНК, а также некоторые вирусные белки [25]. Особую роль в патогенезе играют ИФН – гликопротеиды, открытые А. Айзексом и Д. Линденманном в середине XX века, вырабатываемые всеми клетками организма в процессе защитной реакции, в ответ на внедрение чужеродных агентов [64, 76].

Индукция синтеза ИФН имеет важное значение для ограничения распространения вируса на ранних стадиях заболевания, так как ИФН не только

ограничивают репликацию вируса [24], но и модулируют врожденные и адаптивные иммунные реакции в организме, постоянно вырабатываясь в небольших количествах ( $\leq 4$  МЕ/мл) [24, 58, 76].

ИФН относятся к видо- и тканеспецифическим цитокинам [24], для них описано более 300 различных эффектов в организме [69].

Молекула ИФН запускает и стимулирует все механизмы противовирусной защиты [24, 64, 69, 76, 223]: прямое противовирусное действие; усиление экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости I класса; активацию натуральных киллеров; активацию дендритных клеток; усиление функциональной активности цитотоксических CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов; стимуляцию дифференцировки и функциональной активности CD4<sup>+</sup> Т-хелперов 1-го типа.

На сегодняшний день известно более 20 ИФН, которые отличаются по составу, биологическим свойствам, генетической структуре и механизму действия [25]. Выделяют три типа интерферонов, в зависимости от типа клеток, где они образуются, на какие рецепторы действуют и какие механизмы запускают [25].

I тип включает в себя ИФН- $\alpha$ , который подразделяется на 13 различных подтипов (ИФН- $\alpha$ 1, ИФН- $\alpha$ 2, ИФН- $\alpha$ 4, ИФН- $\alpha$ 5, ИФН- $\alpha$ 6, ИФН- $\alpha$ 7, ИФН- $\alpha$ 8, ИФН- $\alpha$ 10, ИФН- $\alpha$ 13, ИФН- $\alpha$ 14, ИФН- $\alpha$ 16, ИФН- $\alpha$ 17 и ИФН- $\alpha$ 21) [68]. К I типу также принадлежит ИФН- $\beta$ , ИФН- $\delta$ , ИФН- $\epsilon$ , ИФН- $\omega$ , ИФН- $\kappa$ , ИФН- $\eta$ - $\tau$ , ИФН- $\omega$ , ИФН- $\nu$  и ИФН- $\zeta$  (или лимитин) [68]. Все проявления их активности видоспецифичны [24].

Продуцировать ИФН I типа может большая часть тканей и клеток нашего организма (лимфоидная ткань желудочно-кишечного тракта и бронхиального дерева, моноциты/макрофаги, фибробласты, лимфоциты, и др.), а также эпителиальные клетки, а при вирусной инфекции – все инфицированные ядродержащие клетки [68, 117].

Основными индукторами ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\beta$  являются вирусы, РНК-геномные (двуспиральная и односпиральная) и ДНК-геномные,

липополисахариды бактерий [76, 179, 192]. Процесс выработки ИФН- $\alpha$  начинается через 30-40 минут, достигает максимальной концентрации в течение 2 часов после попадания возбудителей на слизистую оболочку и сохраняет свой эффект 1-2 дня после первого включения [120].

II тип интерферонов представлен одним видом – ИФН- $\gamma$ , имеющий два подтипа –  $\gamma$ -1 $\alpha$  и  $\gamma$ -2 $\alpha$  [179]. ИФН- $\gamma$  вырабатывается естественными киллерами, дендритными клетками, макрофагами и В-клетками при взаимодействии с митогенами и/или аллергенами [25].

III тип ИФН представлен ИФН- $\lambda$ 1, ИФН- $\lambda$ 2, ИФН- $\lambda$ 3, ИФН- $\lambda$ 4 [2, 24, 159, 205]. ИФН- $\lambda$  схож с ИФН I типа по своей биологической активности и эффектам в клетках [25, 179], но *in vivo* ответы ИФН III и ИФН I не являются полностью аналогичными, так как их вклад в противовирусную защиту зависит от вида возбудителя [25].

Например, SARS-CoV, метапневмовирусы и грипп более чувствительны к ИФН I типа, а ротавирусная инфекция – к ИФН- $\lambda$  [179]. ИФН I и III типов обладают практически одинаковой эффективностью против респираторно-синцитиальной инфекции [179]. Кроме того, ИФН- $\lambda$  считается главным защитником слизистых оболочек (легких, пищеварительного тракта), а также кожи [178, 179].

Вирусные инфекции имеют множество стратегий обхода и ускользания от противовирусного действия факторов врожденного иммунитета, способны изменять биологические свойства молекул, участвующих в запуске синтеза и реализации действия ИФН [178, 179]. Например, SARS CoV-2, способны избегать иммунного распознавания и подавлять функции ИФН, следствие этого – высокая вирусная нагрузка и тяжелое течение заболевания [174, 233, 261, 239, 264, 273].

Дисбаланс в системе ИФН способствует возникновению виремии, преимущественно на ранних стадиях заболевания, тогда как продукция цитокинов зараженными клетками оказывается высокой, чтобы вызвать мощную инфильтрацию легочной ткани и снижение реакций адаптивного

иммунитета [233, 261, 239, 264, 273].

Ключевая детерминанта патогенеза COVID-19 – нарушение регуляции системы ИФН [174, 233, 261, 264, 273]. Во время инкубационного периода возбудитель не приводит к запуску системы ИФН [233, 239, 261].

У пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19 возникает ранний мощный противовирусный ответ, опосредованный ИФН [85, 206, 233, 261, 288], что обеспечивает быстрое снижение вирусной нагрузки, предотвращение повреждения Т-лимфоцитов и гиперцитокинемию [99]. Содержание ИФН I типа в крови пациентов с легким и среднетяжелым течением SARS-CoV-2 в первые 8-12 суток значительно превышает содержание показателя у больных с тяжелым течением [134, 136, 208, 261, 275, 288]. При критической форме COVID-19 отмечается значительное подавление экспрессии ИФН-стимулированных генов [24, 25, 134, 208]. Низкие показатели ИФН I типа регистрировались у пациентов с тяжелой формой COVID-19, а при критической форме около 20% пациентов вовсе не могли его вырабатывать [134, 174, 208, 275, 290, 298]. Минимальный уровень ИФН-α в крови многими авторами рассматривался как маркер риска развития критического состояния [134, 155, 195, 254, 388, 290, 298]. Ряд авторов утверждает, что при тяжелой форме заболевания наблюдается повышение уровня ИФН-γ, особенно при повреждении легких [103, 182, 196, 203, 208, 210, 235, 284, 286, 290]. В результате других исследований установлено, что уровень ИФН-γ существенно не отличался от референсных значений у детей с COVID-19 [223].

При тяжелой форме COVID-19 активация синтеза ИФН и образование антител происходят поздно, реализуя уже не столько защитную, сколько повреждающую функцию [48, 234]. Это приводит к повышению уровня провоспалительных цитокинов, накоплению воспалительных мононуклеаров и хемокинов в нижних дыхательных путях, что способствует формированию отека легких [25, 179, 234]. Возникает системный «цитокиновый шторм», который приводит к синдрому системного воспалительного ответа, с развитием ОРДС [234, 276].

ИФН играют важную роль в патогенезе и защите от COVID-19, во многом определяя течение и исход заболевания [25].

Другой возможной причиной тяжелого течения SARS-CoV-2 инфекции, может быть продукция нейтрализующих аутоантител [102]. У пациентов с тяжелой формой заболевания были обнаружены аутоантитела, направленные на блокирование регуляторных белков, в частности ИФН- $\alpha$  [7, 102, 134, 135, 231]. Высокие концентрации аутоиммунных антител к ИФН- $\alpha$  (более 100 нг/мл) у пациентов с COVID-19 могут рассматриваться как предиктор неблагоприятного исхода заболевания [7, 134, 246, 276]. Уровень аутоиммунных антител при тяжелой форме заболевания выше у мужчин и лиц старше 65 лет [134, 140, 246, 251].

Продукция нейтрализующих аутоантител тесно коррелирует с низкими концентрациями ИФН- $\alpha$  в крови [7, 101, 134, 135, 231, 246]. У пациентов при бессимптомном или легком течении заболевания аутоантитела к ИФН I типа не были обнаружены [101]. Имеются сведения о том, что аутоиммунные антитела к ИФН I типа являются причиной, а не следствием тяжелой формы COVID-19 [134, 136, 234, 276].

Поэтому, для определения терапевтической стратегии по ведению пациентов и в качестве прогностического маркера тяжести заболевания может быть полезным определение уровня аутоантител к ИФН I типа.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общие сведения об изучаемом контингенте детей

Исследование проведено на базе ГБУЗ СК «Краевая клиническая инфекционная больница» г. Ставрополя в период с мая 2020 по май 2023 гг.

Клинико-эпидемиологическое исследование основывалось на данных наблюдения и результатах лабораторного анализа детей в возрасте от 2 мес. до 17 лет с доказанным диагнозом COVID-19 (табл. 1).

Объект лабораторного исследования: 81 пациент с диагнозом COVID-19 в возрасте и 31 здоровый ребенок в возрасте от 7 до 17 лет.

Таблица 1 – Объем, объект и методы исследования

Объект исследования		Количество пациентов		Методы исследования
Дети от 2 мес. до 17 лет с COVID19 в период с мая 2020 по май 2023 гг.	Группа 1 с легкой формой	62	1259	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ОАК, ОАМ, биохимическое исследование</li> <li>• обзорная рентгенография, КТ,</li> <li>• СРБ, неоптерин в сыворотке крови</li> <li>• ИФН-α, ИФН-γ, аутоимунные антитела к ИФН-α в сыворотке крови</li> </ul> Статистическая обработка материала
	Группа 2 со среднетяжелой формой	1171		
	Группа 3 с тяжелой формой	26		
Здоровые дети от 7 до 17 лет	Контрольная группа	31		

Настоящее исследование проведено согласно требованиям биомедицинской этики в соответствии с Женевской конвенцией о правах

человека (1997 г.), Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.), на основании разрешения локального этического комитета ФГБОУ ВО СтГМУ МЗ России, с применением информированных согласий родителей и пациентов.

Критерии включения в исследование: возраст от 2 мес. до 17 лет; лабораторно подтвержденный диагноз COVID-19 (методом ПЦР).

Критерии исключения из исследования: возраст старше 17 лет; отсутствие лабораторно подтвержденного диагноза COVID-19; отказ пациентов и их родителей от участия в исследовании.

Были выделены 3 группы пациентов в зависимости от тяжести заболевания. Степень тяжести устанавливалась в соответствии с временными методическими рекомендациями МЗ РФ [12, 59]. В группу 1 вошли 62 (4,9%) детей, у которых заболевание протекало в легкой форме (повышение температуры тела  $< 38,5^{\circ}\text{C}$ , отсутствие одышки в покое,  $\text{SpO}_2 > 95\%$ , отсутствие симптомов, характерных для среднетяжелой и тяжелой формы заболевания), в группу 2 – 1171 (93,0%) детей со среднетяжелой формой (повышение температуры  $> 38,5^{\circ}\text{C}$ , появление одышки при физической нагрузке (крике/плаче),  $\text{SpO}_2 \leq 95\%$ ), в группу 3 – 26 (2,1%) детей с тяжелой формой (ощущение нехватки воздуха и стеснения в области грудной клетки, одышка, цианоз/акроцианоз, диспноэ,  $\text{SpO}_2 \leq 93\%$ ).

Контрольная группа была представлена 31 практически здоровыми детьми, 1и 2А групп здоровья.

## **2.2. Стандартные и дополнительные методы исследования**

Лабораторное обследование проводилось в соответствии с общепринятыми методиками, включающими общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (общий белок и его фракции, СРБ, ЛДГ, фибриноген, трансаминазы, мочевины, креатинин, глюкоза, КФК, КФК МВ) и другие методы по показаниям.

В процессе наблюдения всем детям проводилось определение уровня ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , аутоиммунных антител к ИФН- $\alpha$ , неоптерина.

При поступлении всем пациентам осуществляли ПЦР исследование мазков на РНК SARS CoV-2 со слизистых оболочек верхних дыхательных путей.

Наряду с лабораторными методами обследования, пациентам выполнялась обзорная рентгенография, являющаяся в настоящее время доминирующим методом диагностики пневмонии в детском возрасте. Детям групп 2 и 3 выполняли КТ (при необходимости).

Наряду с инструментальными методами исследования, измеряли сатурацию гемоглобина кислородом с помощью неинвазивного метода пульсоксиметрии для динамического контроля гипоксемии у ребенка. Необходимо отметить, что сатурационный индекс оксигенации был достаточно чувствительным и специфичным показателем, который позволил использовать его для диагностики ОРДС у детей.

### **2.2.1. Методика определения неоптерина**

Преаналитический этап исследования проводили в соответствии с существующими приказами МЗ РФ по контролю качества лабораторных исследований (ГОСТ Р 53022.4 -2008 Технологии лабораторные клинические – Требования к качеству клинических лабораторных исследований»).

Материалом для исследования служила венозная кровь, взятая до приема пищи из кубитальной вены. Забор биологического материала осуществлялся с применением одноразовых трехкомпонентных вакуумных систем в пробирки с напылением кремнеземом для стабилизации клеточных и внутриклеточных компонентов на определенный период времени (ГОСТ Р ИСО 15198-2009 «Изделия медицинские для диагностики *in vitro*. Подтверждение методик контроля качества, рекомендуемых изготовителями пользователям»).



Иммуноферментное исследование включало определение концентрации НП в сыворотке крови. Набор E01NO603. Производитель BLUE GENE Китай. Норма НП 0-10 нмоль/л.

### **2.2.2. Методика определения интерферона- $\alpha$ , интерферона- $\gamma$ , аутоиммунных антител к интерферону- $\alpha$**

Иммуноферментные исследования включали в себя:

1. Определение концентрации ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови. Набор «Гамма-интерферон-ИФА-БЕСТ». Производитель АО «Вектор-бест».
2. Определение концентрации ИФН- $\alpha$  в сыворотке крови. Набор «Альфа-интерферон-ИФА-БЕСТ». Производитель АО «Вектор-бест».
3. Определение концентрации аутоиммунных антител к ИФН- $\alpha$  в сыворотке крови. ИФН- $\alpha$  -аутоиммунные антитела ИФА-БЕСТ». Производитель АО «Вектор-бест».

Наборы для иммуноферментного анализа представляют собой разборный планшет (12 восьмилуночных стрипов). Потенциальный риск применения набора – класс 2б (приказ МЗ РФ от 06.06.2012 №4н). В состав набора входят калибровочные и контрольные образцы, и необходимые для проведения реакции растворы.

Определение концентрации искомым веществ в сыворотке крови проводилось методом основанном на двух или трехстадийном «сендвич» варианте ИФА с использованием моно- и поликлональных антител человека. На первой стадии анализа исследуемые образцы инкубировались в лунках с иммобилизованными на стенках лунки моноклональными антителами с последующим связыванием. Связавшийся субстрат, на второй стадии, взаимодействует с биотинилированными поликлональными антителами. На третьей стадии полученный ранее комплекс, при повторной инкубации взаимодействует со стрептавидин с пероксидазой хрена. Количество

концентрации в анализируемых образцах определяют по интенсивности окрашивания.

Выполнение иммуноферментных исследований производилось с соблюдением инструкции по применению набора. При проведении анализа компоненты набора и исследуемые образцы сыворотки крови выдерживались в течение 30 минут при комнатной температуре.

Приготовление калибровочных, контрольных образцов, конъюгата и раствора ТМБ проводилось непосредственно перед использованием. Для внесения в лунки исследуемого материала и растворов использовались только одноразовые наконечники. По окончании инкубации, промывка планшетов осуществлялась ручным способом 8-канальным дозатором. В процессе каждого цикла промывки в каждую лунку вносилось 350 мкл промывочного раствора. Время заполнения и опорожнения лунок составляло не менее 30 секунд.

Измерение оптической плотности растворов в лунках стрипов выполнялось на спектрофотометре вертикального сканирования «BIO-RAD» при основной длине волны 450 нм при выведении спектрофотометра на нулевой уровень «бланк» по воздуху. После определения оптической плотности раствора в лунках, измерялась концентрация вещества на основании калибровочного графика. Норма ИФН- $\gamma$  0-10 пг/мл, ИФН- $\alpha$  0-5 пг/мл, аутоиммунных антитела к ИФН- $\alpha$  0-2,1 нг/мл.

### **2.3. Статистические методы обработки материала**

Соответствие количественных показателей нормальному распределению оценивалось с помощью критерия Шапиро-Уилка ( $n < 50$ ) или критерия Колмогорова-Смирнова ( $n > 50$ ).

Количественные показатели при нормальном распределении описывались с помощью средних арифметических величин (M), стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). При отсутствии нормального распределения показатели оценивались с помощью медианы (Me),

нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Сравнение двух групп по количественному признаку при отсутствии нормального распределения проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни и критерия Краскела-Уоллиса. Оценка диагностической значимости количественных признаков проводилась с помощью метода ROC-анализа. По наивысшему значению индекса Юдена определялось разделяющее значение количественного признака в точке cut-off. Сравнение двух и более групп по количественному признаку при нормальном распределении описывалось с помощью однофакторного дисперсионного анализа; сравнения выполнялись с помощью критерия Тьюки (при равных дисперсиях) и критерия Геймса-Хауэлла (при неравных дисперсиях), а также парного t-критерия Стьюдента (для двух связанных выборок). Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями выполнялась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при ненормальном распределении). Прогностическая модель, определяющая зависимость количественной переменной от факторов, осуществлялась с помощью метода линейной регрессии и анализа ROC-кривых, метода логистической регрессии и коэффициента R<sup>2</sup> Найджелкерка. С целью оценки статистической значимости различий относительных показателей использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Величину статистической значимости определяли не более  $p < 0,05$ .

Статистические расчеты выполняли на персональном компьютере с использованием Microsoft Excel 2010 (Microsoft Office, USA) и программы «Attestat 10.5.1.», «Statistica SPSS», «Primer of Biostat 4,0».

### ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ У ДЕТЕЙ С COVID-19 (СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)

#### 3.1. Клинико-эпидемиологические особенности COVID-19 у детей Ставропольского края

На базе ГБУЗ СК «Краевая клиническая инфекционная больница» г. Ставрополя проведен ретроспективный анализ всех случаев подтвержденной COVID-19 у госпитализированных детей с мая 2020 года по май 2023 год. Было выделено 3 эпидемиологических периода: первый – с мая 2020 г. по апрель 2021 г., второй – с мая 2021 г. по апрель 2022 г. и третий – с мая 2022 г. по апрель 2023 г.

Доля детей среди пациентов, госпитализированных с диагнозом COVID-19 за 3-х летний период пандемии, составила 11,1% (1259 из 11 349), в том числе в 1-й эпидемический период – 2,2% (101 из 4611), во 2-й – 13,0% (559 из 4309), в 3-й – 24,7% (599 из 2429).

Доля детей среди умерших пациентов за период пандемии составила 0,8% (5 из 619).

Динамика госпитализированной заболеваемости COVID-19 у детей за все эпидемические сезоны представлена на рисунке 1.



Рис. 1 – Динамика госпитализированной заболеваемости COVID-19 за период пандемии 2020-2023 гг.

Госпитализированная заболеваемость детей в 1-й эпидемический период составила 0,17 (101) на 1000 детского населения, во 2-й – 0,95 (559) на 1000 детского населения, в 3-й – 0,98 (599) детского населения.

Возрастная структура госпитализированных детей с COVID-19 представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Возрастная структура госпитализированных детей с COVID-19 в различные эпидемические периоды

Возраст	1-й период (n=101)	2-й период (n=559)	3-й период (n=599)	Всего (n=1259)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
< 1 года	11 (10,9)	113 (20,2)	225 (37,6)**	349 (27,8)#
1-3 лет	17 (16,8)	153 (27,4)*	194 (32,4)**	364 (28,9)#
4-6 лет	20 (19,8)	75 (13,4)	68 (11,3)	163 (12,9)
7-12 лет	31 (30,7)	98 (17,5)	70 (11,7)	199 (15,8)
13-17 лет	22 (21,8)	120 (21,5)	42 (7,0)	184 (14,6)

Примечание: \* $p < 0,05$  – статистическая значимость между возрастными группами во 2-м эпидпериоде, \*\* $p < 0,05$  – статистическая значимость между возрастными группами в 3-м эпидпериоде, # $p < 0,05$  – статистическая значимость между возрастными группами за все периоды (критерий Пирсона  $\chi^2$  с поправкой Йетса).

Анализ возрастной структуры госпитализированных детей с COVID-19 за все эпидемические периоды выявил преобладание детей грудного (27,8%) и раннего (28,9%) возрастов и меньшую долю детей дошкольного возраста (12,9%), раннего школьного возраста (15,8%) и подростков (14,6%),  $p < 0,05$ .

Однако, при изучении отдельных эпидемических периодов было выявлено, что в 1-м периоде чаще госпитализировались дети школьного возраста (52,5%), во 2-м – дети раннего возраста (27,4%), в 3-м – дети <1 года (37,6%) и 1-3 лет (32,4%),  $p < 0,05$ .

Сравнительный анализ эпидемических периодов показал возрастной

«перекрест» в динамике эпидемического процесса (рис. 2).

Так, в 1-м периоде чаще госпитализировались в стационар дети 7-12 лет (30,7%) по сравнению с детьми этого же возраста во 2-м (17,5%) и 3-м (11,7%) периодах,  $p < 0,05$ . В 1-м периоде также чаще, чем в 3-м периоде встречались подростки (21,8%) и дети дошкольного возраста (19,8%),  $p < 0,05$ .

Во 2-м периоде дети 1-3 лет (27,4%) госпитализировались чаще, чем в 1-м периоде (16,8%),  $p < 0,05$ , а подростки (21,5%) чаще, чем в 3-м периоде (7,0%),  $p < 0,05$ .

В 3-м периоде дети до 1 года (37,6%) были самой распространенной группой по сравнению с 1-м (10,9%) и 2-м (20,2%) периодами, а дети 1-3 лет (32,4%) – по сравнению с 1-м периодом (16,8%),  $p < 0,05$ .

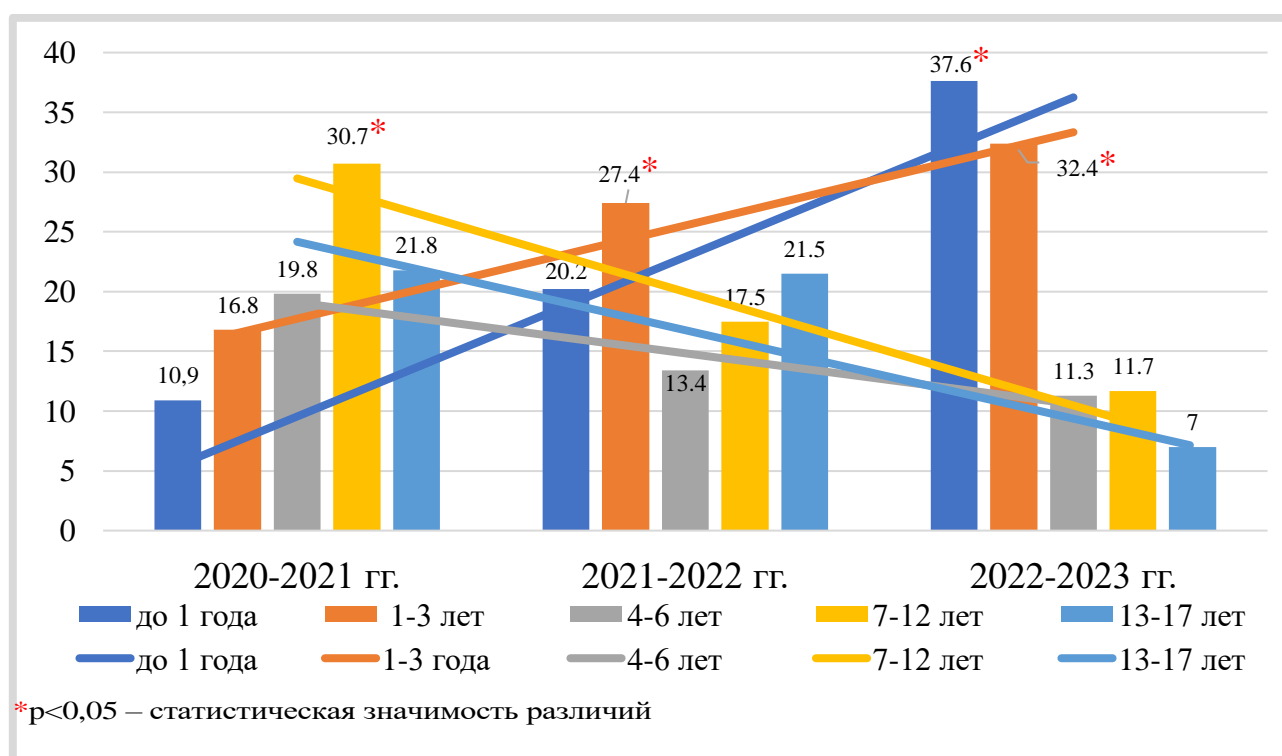


Рис. 2 – Распределение детей с COVID-19 по возрасту, %

Таким образом, доля пациентов до 1 года и 1-3 лет среди детей с COVID-19 ежегодно увеличивалась, а доля детей в других возрастных группах, напротив, снижалась.

При анализе половой структуры были выявлены гендерные различия. За

весь эпидемический период госпитализировались 719 мальчиков (57,1%) и 540 девочек (42,9%). Преобладание мальчиков отмечалось во все эпидемические сезоны с достоверными отличиями во 2-м и 3-м эпидсезонах,  $p < 0,05$ .

Разделение больных по половому признаку представлено на рисунке 3.

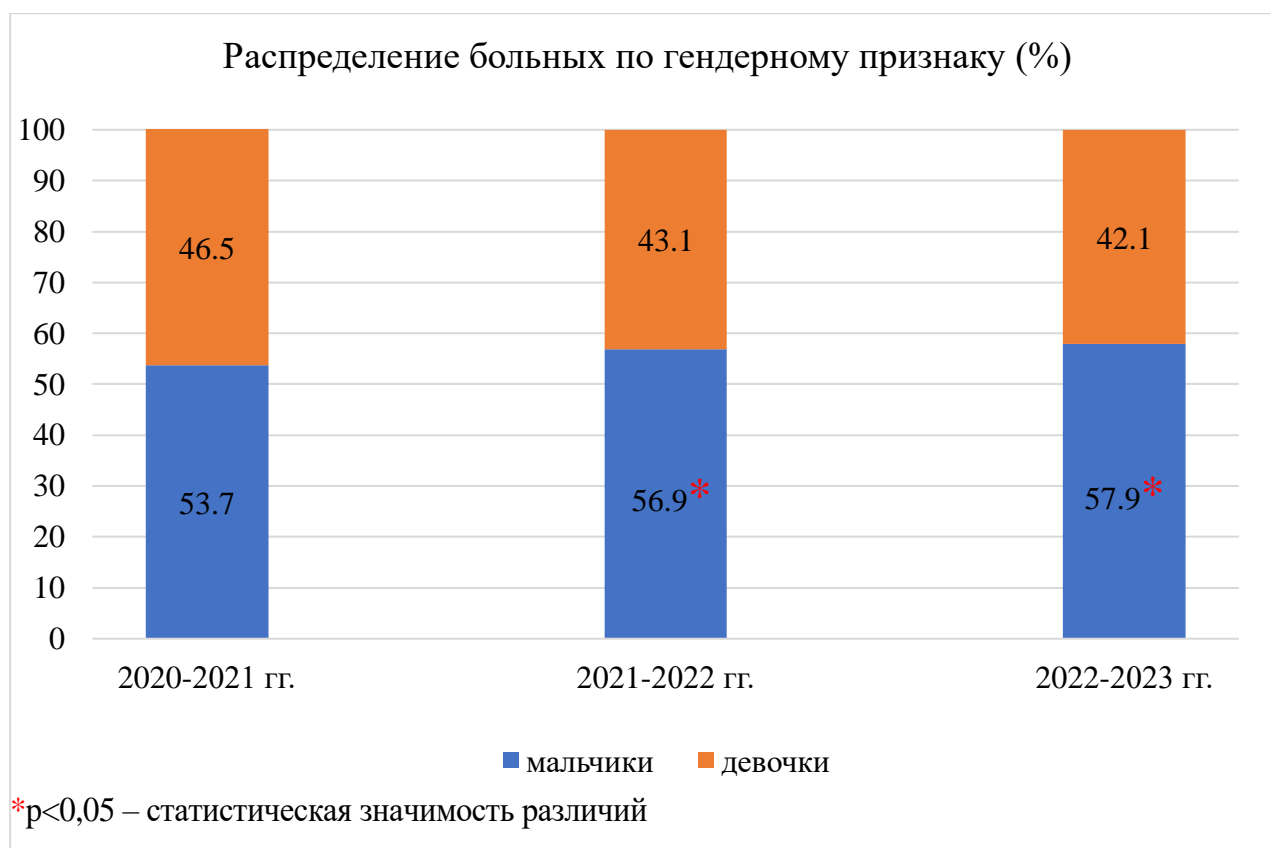


Рис. 3 – Распределение пациентов с COVID-19 по половому признаку

При распределении случаев COVID-19 у детей по годам и месяцам года было установлено, что максимальное число госпитализированных детей в 1-м эпидемическом периоде пришлось на июнь (14,8%) и октябрь (14,8%) 2020 г. (рис. 4).

Во 2-м эпидемическом периоде количество госпитализированных детей достигло пикового значения в январе (16,6%) и феврале (23,3%) 2022 года. В 3-м эпидпериоде было два пика заболеваемости.

Первый подъем заболеваемости был зарегистрирован в августе (25,5%) и сентябре (20,5%) 2022 года, второй подъем, менее выраженный, наблюдался в

феврале (9,1%) и марте (11,5%) 2023 года. Коэффициент сезонности в 3-м эпидпериоде составил 66,4%.

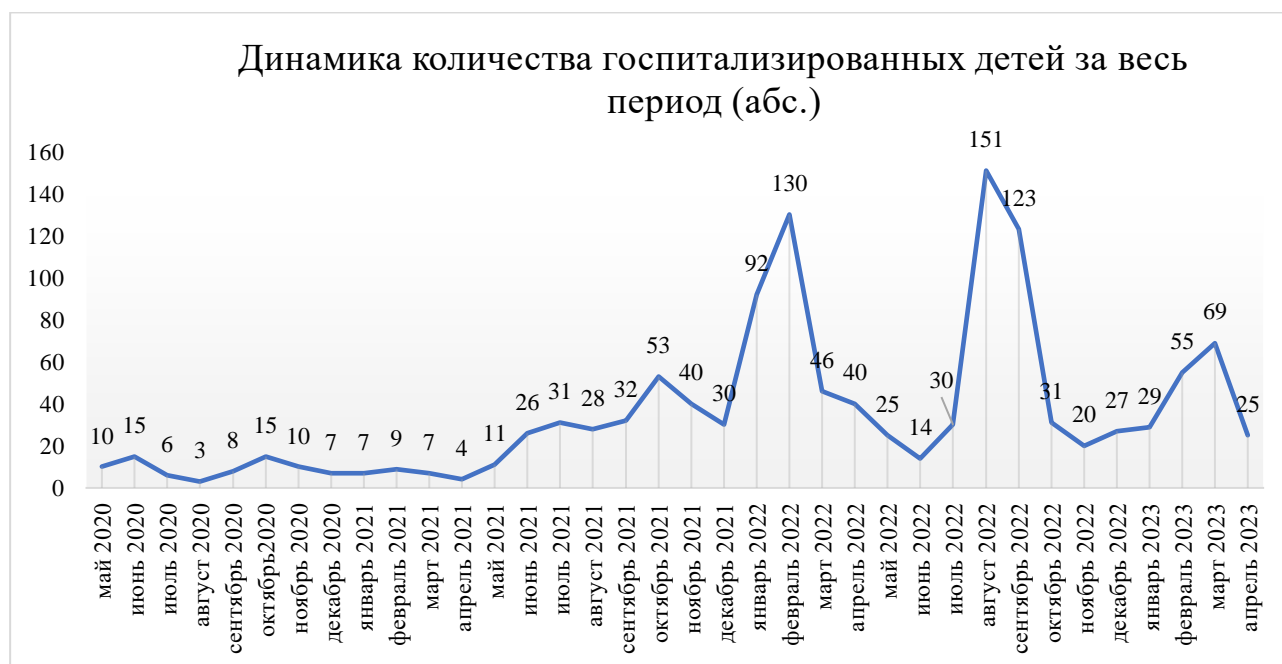


Рис. 4 – Динамика количества госпитализированных детей по месяцам и годам

Заболевание у детей протекало с различной степенью тяжести. Среди госпитализированных преобладали дети со среднетяжелой формой коронавирусной инфекции – 1171 (93,0%),  $p < 0,05$ . 62 (4,9%) пациента перенесли легкую форму заболевания, 26 (2,1%) пациентов – тяжелую форму, из них 5 (0,4%) – с летальным исходом.

Распределение форм по тяжести в различные эпидемические периоды представлено на рисунке 5.

В 1-м эпидемическом периоде доля детей, госпитализированных в стационар, со среднетяжелой формой составила 79,2 %,  $p < 0,05$ , с легкой формой – 18,8 %, с тяжелой – 2,0%. Во 2-м периоде также преобладали дети со среднетяжелой формой заболевания (89,6%),  $p < 0,05$ , доля детей с легкой формой уменьшилась – (6,8%), а тяжелые формы, напротив, встречались чаще (3,6%). Следует отметить, что только во 2-м эпидемическом периоде были критические формы с летальным исходом – 5 детей (0,8%). За 3-й период



количество среднетяжелых форм составило 98,5%  $p < 0,05$ , легких форм – 0,8%, тяжелых форм – 0,7%.



Рис. 5 – Распределение клинических форм по тяжести у госпитализированных детей в различные эпидемические периоды

В таблице 3 представлено распределение госпитализированных пациентов с COVID-19 по возрасту в зависимости от тяжести заболевания.

При легкой форме COVID-19 принципиальных возрастных различий выявлено не было, реже госпитализировались дети 4-6 лет (9,7%). Среднетяжелая форма COVID-19 преобладала среди госпитализированных детей 1-3 лет (29,5%,  $p < 0,05$ ) и детей до 1 года (28,4%,  $p < 0,05$ ).

Тяжелые формы COVID-19 были характерны для подростков (42,3%,  $p < 0,05$ ) и детей до 1 года (30,8%,  $p < 0,05$ ). Летальный исход регистрировался среди детей раннего возраста (3 из 5), 7-12 лет (1 из 5) и 13-17 лет (1 из 5).

Распределение пациентов с COVID-19 в зависимости от места проживания представлено в таблице 4.

Таблица 3 – Распределение пациентов с COVID-19 по возрасту в зависимости от тяжести заболевания

Возраст	Легкая форма (n=62)	Среднетяжелая форма (n=1171)	Тяжелая форма (n=26)	Умершие дети (n=5)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс.
< 1 года	9 (14,5)	332 (28,4)*	8 (30,8) **	0
1-3 лет	16 (25,8)	345 (29,5)*	3 (11,5)	3
4-6 лет	6 (9,7)	155 (13,2)	2 (7,7)	0
7-12 лет	15 (24,1)	182 (15,5)	2 (7,7)	1
13-17 лет	16 (25,8)	157 (13,4)	11 (42,3) **	1

Примечание: \* $p < 0,05$  – статистическая значимость между возрастными группами при среднетяжелой форме \*\* $p < 0,05$  – статистическая значимость между возрастными группами при тяжелой форме (критерий Пирсона  $\chi^2$  с поправкой Йетса).

Таблица 4 – Место проживания пациентов

Место проживания	Группа 1 (n=62)	Группа 2 (n=1171)	Группа 3 (n=26)	Всего (n=1259)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Город	32 (51,6)	913 (78,0)	14 (53,8)	959 (76,2)*
Село	30 (48,4)	258 (22,0)	12 (46,2)	300 (23,8)

Примечание: \*  $p < 0,05$  – статистическая значимость в общей группе в зависимости от места проживания (критерий Пирсона  $\chi^2$ ).

Большинство госпитализированных детей с COVID-19 проживали в городе 959 (76,2%),  $p < 0,05$ , 300 (23,8%) пациентов были жителями сельской местности.

Распределение больных с COVID-19 в зависимости от контакта с источником инфекции представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Распределение госпитализированных детей с COVID-19 в зависимости от контакта с источником инфекции

Источник инфекции	Группа 1 (n=62)	Группа 2 (n=1171)	Группа 3 (n=26)	Всего (n=1259)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Контакт в семье	46 (74,2)	621 (53,0)	17 (65,4)	684 (54,3)*
Контакт в ДОУ	5 (8,1)	152 (13,0)	2 (7,7)	159 (12,6)
Не выявлен	11 (17,7)	398 (34,0)	7 (26,9)	416 (33,1)

Примечание: \* $p < 0,05$  – статистическая значимость между группами в зависимости от источника инфекции (критерий Пирсона  $\chi^2$ ).

Заражение детей чаще происходило в результате внутрисемейных контактов (54,3%),  $p < 0,05$ , реже – в детских образовательных учреждениях (детские дошкольные учреждения, школы) (12,6%), в 33,1% случаев источник инфекции установлен не был.

В таблице 6 представлены сроки госпитализации детей с COVID-19 в стационар.

Таблица 6 – Сроки поступления детей с COVID-19 в стационар

Сроки госпитализации	Группа 1 (n=62)	Группа 2 (n=1171)	Группа 3 (n=26)	Всего (n=1259)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
1-7 сутки	27 (43,5)	761 (65,0)*	21 (80,8)**	809 (64,3)#
8-14 сутки	31 (50,0)	281 (24,0)	4 (15,3)	316 (25,1)
> 15 суток	4 (6,5)	129 (11,0)	1 (3,9)	134 (10,6)

Примечание: \* $p < 0,05$  – статистическая значимость в зависимости от сроков госпитализации в группе 2, \*\* $p < 0,05$  – статистическая значимость в зависимости от сроков госпитализации в группе 3, # $p < 0,05$  – статистическая значимость в зависимости от сроков госпитализации в общей группе (критерий Пирсона  $\chi^2$ ).

При анализе сроков поступления в стационар было выявлено, что в первые 7 дней от начала заболевания госпитализировалось большинство детей – 64,3%,  $p < 0,05$ , на 8-14 сутки – 316 (25,1%) пациентов, позднее 15 суток – 134 пациентов (10,6%).

В ранние сроки болезни (1-7 сутки от начала заболевания) чаще обращались в стационар пациенты группы 3 (80,9%) и группы 2 (65,0%) по сравнению с группой 1 (43,5%),  $p < 0,05$ . Дети с COVID-19 поступали в стационар в среднем на  $6,8 \pm 0,6$  сутки от начала заболевания.

Сведения о путях госпитализации детей представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Пути госпитализации

Путь госпитализации	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Всего
	(n = 62)	(n = 1171)	(n = 26)	(n=1259)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
СМП	34 (54,8)*	691(59,0)**	8 (30,8)	733 (58,2)##
Самообращение	14 (22,6)	234 (20,0)	0	248 (19,7)
Перевод из ЛПУ	14 (22,6)	246 (21,0)	18 (69,2)#	278 (22,1)

Примечание: \* $p < 0,05$  – статистическая значимость признаков в группе 1, \*\* $p < 0,05$  – статистическая значимость признаков в группе 2, # $p < 0,05$  – статистическая значимость признаков в группе 3, ## $p < 0,05$  – статистическая значимость признаков в общей группе (критерий Пирсона  $\chi^2$  с поправкой Фишера).

Сравнительный анализ показал, что чаще на госпитализацию пациенты поступали по линии СМП (58,2%,  $p < 0,05$ ). Реже наблюдался перевод из других лечебных учреждений (22,1%). В 19,7% случаев пациенты самостоятельно обращались за медицинской помощью.

Анализ путей госпитализации выявил отличия в исследуемых группах. В группах 1 (54,8%) и 2 (59,0%) пациенты чаще, чем в группе 3 поступали по линии СМП  $p < 0,05$ . А в группе с тяжелой формой заболевания преобладали переводы из других лечебных учреждений (69,2%,  $p < 0,05$ ). Перевод пациентов

группы 3 в инфекционный стационар происходил в ранние сроки от начала заболевания (1-7 сутки).

В таблице 8 представлена информация об амбулаторном этапе лечения.

За медицинской помощью не обращались и не получали терапию на амбулаторном этапе 744 (59,1%) детей. Получали противовирусную терапию (ПВТ), а именно, препараты рекомбинантного интерферона 289 (23,0%) детей, антибактериальную терапию (АБТ) – 226 (17,9%)

Таблица 8 – Терапия на амбулаторном этапе

Амбулаторное лечение	Группа 1 (n = 62)	Группа 2 (n = 1171)	Группа 3 (n =26)	Всего (n=1259)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Получали ПВТ	41 (66,1)*	246 (21,0)	2 (7,7)	289 (23,0)
Получали АБТ	11 (17,7)	211 (18,0)	4 (15,4)	226 (17,9)
Не получали	10 (16,2)	714 (61,0)	20 (76,9)*	744 (59,1)

Примечание: \* $p < 0,05$  – статистическая значимость между группами 1 и 3, (критерий Пирсона  $\chi^2$  с поправкой Фишера).

Были выявлены различия в исследуемых группах. Пациенты с легкой формой заболевания получали ПВТ чаще (66,1%), чем пациенты с тяжелой формой (7,7%),  $p < 0,05$ . На амбулаторном этапе большинство пациентов группы 3 (76,9%) за медицинской помощью не обращались и терапию не получали.

В таблице 9 представлена фоновая патология у пациентов с COVID-19.

У 555 (44,1%) пациентов общей группы выявлена неблагоприятная фоновая патология. Фоновые заболевания были выявлены у всех детей с тяжелой формой (100%),  $p < 0,05$ , реже – с легкой формой (22,6%) и со среднетяжелой формой заболевания (44,0%).

Фоновые заболевания ЦНС (73,1%), в том числе ДЦП, задержка психомоторного и речевого развития, нейродегенеративные заболевания, ПРОП

ЦНС, аутизм, умственная отсталость, эпилепсия, выявлялись преимущественно у детей группы 3,  $p < 0,05$ .

Таблица 9 – Фоновые заболевания у детей с COVID-19

Фоновые заболевания	Группа 1 (n=62)	Группа 2 (n=1171)	Группа 3 (n=26)	Всего (n=1259)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Аллергопатология	12 (19,3)	199 (17,0)	4 (15,4)	215 (18,4)
ВПР	5 (8,1)	96 (8,2)	17(65,4)*/**	118 (9,4)
Заболевания ЦНС	8 (12,9)	93 (7,9)	19 (73,1)*/**	120 (9,5)
ЛОР патология	12 (19,3)	96 (8,2)	1 (3,8)	109 (8,7)
ВУИ	1 (1,6)	42 (3,6)	8 (30,8)*	51 (4,1)
Эндокринная патология	2 (3,2)	35 (3,0)	8 (30,8)*	45 (3,6)
Заболевания ЖКТ	0	42 (3,6)	2 (7,7)	44 (3,5)
Онкозаболевания	0	7 (0,6)	1 (3,8)	8 (0,6)
Заболевания МВС	0	16 (1,4)	2 (7,7)	18 (1,4)
Белково-энергетическая недостаточность	0	6 (0,5)	3 (11,5)	9 (0,7)
Генетические синдромы	0	4 (0,3)	1 (3,8)	5 (0,4)
Туберкулез	0	5(0,4)	0	5 (0,4)
ЮРА	0	3 (0,3)	0	3 (0,2)
Всего детей	14 (22,6)	515 (44,0)	26 (100)*	555 (44,1)

Примечание: \* $p < 0,05$  – статистическая значимость между группами 1 и 3, \*\* $p < 0,05$  – статистическая значимость между группами 2 и 3 (критерий Пирсона  $\chi^2$  с поправкой Фишера).

У пациентов с тяжелой формой заболевания чаще регистрировались ВПР (65,4%), представленные пороками сердца, головного мозга, ЖКТ, почек, в анамнезе регистрировались ВУИ (30,8%) и эндокринная патология, в том числе, ожирение (30,8%),  $p < 0,05$ . Индекс коморбидности у детей с тяжелой формой COVID-19 составил 2,7. Онкологические заболевания, заболевания мочевыделительной системы (в том числе и ХПН), заболевания ЛОР-органов, наследственные заболевания, а именно, гликогеновая болезнь, белково-энергетическая недостаточность не имели статистических отличий в исследуемых группах.

Основные клинические синдромы коронавирусной инфекции у детей показаны в таблице 10.

Таблица 10 – Клинические синдромы у детей с COVID-19

Клинические синдромы	Группа 1 (n=62)	Группа 2 (n=1171)	Группа 3 (n=26)	Всего (n=1259)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Интоксикационный	39 (62,9)	1112 (95,0)	26 (100,0)*	1177 (93,5)
Бронхолегочный	26 (41,9)	820 (70,0)	24(92,3)*	870 (69,1)
Катаральный	37 (59,7)	679 (58,0)	16 (61,5)	732 (58,1)
Интестинальный	11(17,7)	562 (48,0)	13 (50,0)*	586 (46,5)
Геморрагический	0	3 (0,3)	6 (23,1)*	7 (0,6)

Примечание: \* $p < 0,05$  – статистическая значимость между группами 1 и 3 (критерий Пирсона  $\chi^2$  поправкой Фишера).

При поступлении на стационарное лечение определялись интоксикационный синдром: температура, слабость, бледность, головная боль, снижение аппетита (93,5%); бронхолегочные изменения: бронхит и пневмония (69,1%); катаральные проявления: сухой или влажный кашель, затрудненное носовое дыхание (51,1%); гастроинтестинальный синдром: диарея и рвота

(46,5%). Частота и выраженность клинических проявлений в группах имели различия соответственно тяжести заболевания

Признаки интоксикации обнаруживались у всех детей группы 3 (100%,  $p < 0,05$ ), у преобладающего большинства детей группы 2 (95,0%), и несколько реже у детей группы 1 (62,9%). Бронхолегочные нарушения также чаще определялись при тяжелой форме заболевания (92,3%), реже – при легкой (41,9%) и среднетяжелой (70,0%),  $p < 0,05$ . Катаральный синдром по частоте не имел отличий между группами (58,0-61,5%). Кишечный синдром выявлялся в половине случаев у детей группы 3 (50,0%,  $p < 0,05$ ), и группы 2 (48,0%), редко – у пациентов группы 1 (17,7%), Геморрагический синдром выявлялся у пациентов группы 3 (23,1%), и в единичных случаях – у детей группы 2 (0,3%),  $p < 0,05$ .

Характеристика бронхолегочных нарушений представлена в таблице 11.

Таблица 11 – Бронхолегочные нарушения у детей с COVID-19

Бронхолегочный синдром	Группа 1 (n=62)	Группа 2 (n=1171)	Группа 3 (n=26)	Всего (n=1259)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Бронхит	13 (21,0)*	145 (12,4)	0	158 (12,5)
Пневмония	0	391 (33,4)	25 (96,2)*/**	416 (33,0)
двусторонняя	0	205 (17,5)	24 (92,3)*/**	229 (18,2)
правосторонняя	0	130 (11,1)	1 (3,8)	131 (10,4)
левосторонняя	0	56 (4,8)	0	56 (4,4)

Примечание: \* $p < 0,05$  – статистическая значимость между группами 1 и 3, \*\* $p < 0,05$  – статистическая значимость между группами 2 и 3 (критерий Пирсона  $\chi^2$  с поправкой Фишера).

Бронхит, в том числе обструктивный (8,6%) диагностировался у 158 (12,5%) пациентов, и только в группах с легкой (11,3%,  $p < 0,05$ ) и среднетяжелой формами заболевания (7,5%), различаясь по частоте.



Наиболее частым проявлением бронхолегочного синдрома при COVID-19 была пневмония, подтвержденная рентгенологически или с помощью компьютерной томографии (33,0%  $p<0,05$ ).

Чаще пневмония имела двустороннюю локализацию (18,2%), реже – правостороннюю (10,4%) и левостороннюю (4,4%) (рис. 6). В группе 3 пневмония встречалась у преобладающего числа пациентов (96,2%), в группе 2 – в 1/3 случаев (33,4%),  $p<0,05$ .



Рис. 6 – Локализация поражения легких у детей с COVID-19

Выраженность дыхательной недостаточности у наблюдаемых детей представлена в табл. 12.

Таблица 12 – Дыхательная недостаточность у детей с COVID-19

Степень дыхательной недостаточности	Группа 2 (n=1171)	Группа 3 (n=26)	Всего (n=1197)
	абс. (%)	абс (%)	абс. (%)
ДН-I	129 (11,0)	1 (3,8)	130 (10,9)
ДН-II	25 (2,1)	15 (57,7)*	40 (3,3)
ДН-III	0	9 (34,6)*	9 (0,8)

Примечание: \* $p<0,05$  – статистическая значимость между группами 2 и 3 (критерий Пирсона  $\chi^2$ ).

Дыхательная недостаточность регистрировалась у 179 (14,2%) пациентов, в том числе I степени (10,9%), II степени (3,3%), III степени (0,8%). В группе 3 ДН определялась у преобладающего большинства детей: чаще – ДН-II (57,7%) и ДН-III (34,6%), реже – ДН-I (3,8%). У детей группы 2 регистрировались признаки ДН-I (11,0%) и ДН-II (2,1%).

Информация о степени поражения легких по данным КТ представлена в таблице 13.

По результатам компьютерной томографии самой частой степенью поражения легких была – КТ 1 (377, 32,2%). Редко обнаруживалась более тяжелая степень поражения, такая как КТ 2 (1,3%), КТ 2-3 (0,2%), КТ 3 (1,1%), КТ 4 (0,7%). Но, у пациентов группы 3 самой частой степенью поражения была КТ 3 (50,0%),  $p < 0,05$  и реже – КТ 4 (30,8%), КТ 2-3 (7,7%), КТ 2 (3,8%), КТ 1 (3,8%). А у детей группы 2 преимущественно определялась степень КТ 1 (32,1%),  $p < 0,05$  и редко – КТ 2 (1,3%).

Таблица 13 – Степень поражения легких по данным КТ

Степень поражения	Группа 2 (n=1171)	Группа 3 (n=26)	Всего (n=1197)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
КТ 1	376 (32,1)*	1 (3,8)	377 (32,2)
КТ 2	15 (1,3)	1 (3,8)	16 (1,3)
КТ 2-3	0	2 (7,7)	2 (0,2)
КТ 3	0	13 (50,0)*	13 (1,1)
КТ 4	0	8 (30,8)*	8 (0,7)

Примечание: \* $p < 0,05$  – статистическая значимость различий степени поражения легких между группами 2 и 3 (критерий  $\chi^2$ ).

Детальный анализ клинических симптомов представлен в таблице 14.

Ведущими жалобами при поступлении в стационар являлись повышение температуры до фебрильных цифр (94,4%), снижение аппетита (73,8%), кашель

(68,5%), бледность кожных покровов (61,1%), слабость и вялость (59,6%), заложенность носа (45,3%), рвота (25,4%), диарея (30,4%).

Частота развития большинства симптомов была выше при тяжелой форме заболевания, по сравнению с легкой формой,  $p < 0,05$ . Чаще пациенты в группе 3 предъявляли жалобы на гипертермию (100%), слабость и вялость (92,3%), снижение аппетита (92,3%), бледность кожных покровов (80,8%), акроцианоз (73,1%), головную боль (46,1%), головокружение (34,6%) и рвоту (34,6%),  $p < 0,05$ .

Таблица 14 – Клинические симптомы у пациентов с COVID-19

Клинические симптомы	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Всего
	(n=62)	(n=1171)	(n=26)	(n=1259)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Гипертермия	39 (62,9)	1124 (96%)	26 (100)*	1189 (94,4)
Слабость	35 (56,5)	691 (59,0)	24 (92,3)*	750 (59,6)
Снижение аппетита	39 (62,9)	867 (74,0)	24 (92,3)*	930 (73,9)
Миалгия	0	46 (3,9)	2 (7,7)	48 (3,8)
Затрудненное носовое дыхание	30 (48,3)	527 (45,0)	14 (53,8)	571 (45,3)
Боль в горле	7 (11,3)	152 (13,0)	3 (11,5)	162 (12,7)
Кашель	26 (41,9)	819 (69,4)	18 (69,2)*	863 (68,5)
Бледность	32 (51,6)	716 (61,0)	21 (80,8)*	769 (61,1)
Акроцианоз	0	0	19 (73,1)*	19 (1,5)
Головная боль	2 (3,2)	107 (9,1)	12 (46,1)*	121 (9,6)
Головокружение	0	65 (5,2)	9 (34,6)*	74 (5,9)
Рвота	7 (11,3)	304 (26,0)	9 (34,6)*	320 (25,4)
Диарея	4 (6,5)	374 (32,0)	5 (19,2)	383 (30,4)

Примечание: \* $p < 0,05$  – статистическая значимость между группами 1 и 3 (критерий Пирсона  $\chi^2$  с поправкой Фишера).

Осложнения, встречающиеся при COVID-19 у детей, показаны в таблице 15.

Осложненные формы заболевания у детей общей группы обнаруживались в 33,3% случаев, в том числе, неврологические нарушения (9,4%), бактериальные осложнения со стороны ЛОР-органов (7,5%), кардиомиопатия (5,9%), кардит (1,1%), ДВС-синдром (0,7%), полиорганная недостаточность (0,4%), мультисистемный воспалительный синдром (0,3%).

Таблица 15 – Осложнения COVID-19 у детей

Осложнения	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Всего
	(n=62)	(n=1171)	(n=26)	(n=1259)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Неврологические	1 (1,6)	105 (9,0)	12 (46,2)*	118 (9,4)
Отит/синусит	7 (11,3)	88 (7,5)	0	95 (7,5)
Плевральные	0	0	6 (23,1)*	6 (0,5)
Кардит	0	12 (1,0)	2 (7,7)	14 (1,1)
Кардиомиопатия	4 (6,5)	61 (5,2)	9 (34,6)	74 (5,9)
ДВС-синдром	0	3 (0,3)	6 (23,1)*	9 (0,7)
MIS-C	0	1 (0,1)	3 (11,5)*	4 (0,3)
ПОН	0	0	5 (19,2)*	5 (0,4)
Анемия	1 (1,6)	129 (11,0)	7 (26,9)*	137 (10,9)
Всего детей	10 (16,1)	383 (32,7)	26 (100)	419 (33,3)

Примечание: \* $p < 0,05$  – статистическая значимость между группами 1 и 3 (критерий Пирсона  $\chi^2$  с поправкой Фишера).

Неврологические осложнения были представлены менингоэнцефалитом (0,2%), полинейропатией (0,2%) и энцефалической реакцией (9,0%).

Среди бактериальных осложнений регистрировались осложнения со стороны ЛОР-органов (отит/синусит) (7,5%).

Следует отметить, что в группе 3 (100%) осложнения развивались в 6 раз

чаще, чем в группе 1 (16,1%) и в 3 раз чаще, чем в группе 2 (32,7%),  $p < 0,05$ .

Плевральные осложнения (23,1%) с развитием гидроторакса (11,5%), пневмоторакса (7,8%), пневмомедиастинума (3,8%) диагностировались только у детей группы 3, а бактериальные осложнения со стороны ЛОР-органов (отит/синусит) в изучаемых группах статистически не отличались.

В 3 группе чаще, чем в группах 1 и 2 диагностировались неврологические осложнения – 12 (46,2%), среди которых подтверждались менингоэнцефалит (7,7%), полинейропатия (11,6%), энцефалическая реакция (26,9%),  $p < 0,05$ . Достоверно чаще обнаруживалась и анемия (26,9%),  $p < 0,05$ . Кардит встречался в 7,7% случаев в группе 3, а кардиомиопатия – в 34,6% случаев.

У 3 (11,5%) детей из группы 3 и 1 (0,1%) пациента из группы 2 регистрировались клиничко-лабораторные признаки мультисистемного воспалительного синдрома.

Лабораторно подтвержденный ДВС-синдром у детей с тяжелой формой заболевания развивался в  $\frac{1}{4}$  случаев (23,1%), полиорганная недостаточность – у каждого пятого ребенка (19,2%),  $p < 0,05$ .

У (16,4%) детей с COVID-19 отмечалась коинфекция, подтвержденная методом ПЦР. В 9,7% случаев регистрировались различные вирусные респираторные (грипп, парагрипп, метапневмовирусная, респираторно-синтициальная инфекция, аденовирусная, бокавирусная) и кишечные (ротавирусная, астровирусная, норовирусная) инфекции. Встречались герпетические (3,0%) (вирус Эпштейн-Барра, цитомегаловирусная инфекция, вирус простого герпеса 1,2 типа, вирус герпеса 6 типа) и бактериальные (3,3%) инфекции (сальмонеллез, иерсиниоз, стафилококковая, стрептококковая).

Реже у детей наблюдалась хирургическая патология (1,1%) – аппендицит, гнойный лимфаденит, остеомиелит. Достоверных отличий в изучаемых группах выявлено не было.

Таким образом, клиничко-эпидемиологическое исследование заболеваемости детей COVID-19 в Ставропольском крае показало, что среди госпитализированных пациентов дети до 18 лет составили 11,1%, причем их

доля в динамике 3-летнего наблюдения увеличивалась, составив в 1-м эпидемическом периоде 2,2%, во 2-м – 13,0%, в 3-м – 24,7%. Доля умерших детей среди всех умерших пациентов составила 0,8%.

В 1-й эпидемический период госпитализированная заболеваемость составила 0,17:1000 детского населения во 2-й – 0,95:1000, в 3-й – 0,98:1000. Это связано с постепенным снятием ограничительных мероприятий по профилактике распространения COVID-19. В числе других причин – постоянная мутация возбудителя и появление новых штаммов, которые широко распространяются среди детского населения, приобретая характеристики сезонных ОРВИ.

Дети всех возрастных групп восприимчивы к COVID-19, с преобладанием в структуре госпитализированных пациентов детей грудного (27,8%) и раннего (28,9%) возрастов. В динамике 3-летней заболеваемости COVID-19 обнаружен «возрастной перекрест» со снижением доли подростков и школьников в начале пандемии и нарастанием доли детей грудного и раннего возрастов в период ее завершения, что соответствует возрастной структуре заболеваемости ОРВИ.

Гендерные различия указывают на преобладание мальчиков во все эпидемические сезоны (57,1%).

Анализ сезонности показал, что отсутствие сезонных ритмов в 1-й эпидемический период сменилось 2-пиковой сезонностью в августе-сентябре (46%) и феврале-марте (20,6%) в 3-м эпидемическом периоде.

В структуре форм тяжести COVID-19 среди детей, требующих госпитализации, преобладают среднетяжелые неосложненные формы заболевания (93,0%). Доля тяжелых форм составляет 2,1%, летальных исходов – 0,4%. Более легкое течение инфекции у детей связано с наличием вирус-вирусного взаимодействия и конкуренции вирусов, которые могут одновременно присутствовать на слизистой респираторного тракта [221]. Другая причина более легких форм COVID-19 у детей связана с различиями в экспрессии рецептора АПФ-2 [84]. Объяснением менее выраженных клинических симптомов заболевания в детской популяции служит тот факт, что

дети подвержены заражению от взрослых, то есть вирусами второй и третьей генерации, не обладающими высокой вирулентностью [41]. Еще одним фактором считается более низкая распространенность преморбидного фона у детей. Детский контингент, по сравнению с взрослым населением, имеет более здоровые органы дыхания [41, 43].

Среди госпитализированных пациентов, легкие формы заболевания переносят дети всех возрастов, среднетяжелые формы чаще обнаруживаются у детей грудного (30,8%) и раннего возраста (29,5%), тяжелые формы – у подростков (42,3%) и детей грудного возраста (30,8%). Риск летального исхода выше у детей грудного возраста (60%). Незрелость Т-клеточного ответа в грудном возрасте, а также его ослабление и функциональная неполноценность в периоде пубертата, вероятно, обуславливают увеличение частоты тяжелых форм заболевания в этих возрастных группах.

К эпидемиологическим особенностям относится внутрисемейный путь заражения (54,3%) и проживание в городе (76,2%). Причинами этого могут быть: высокая плотность населения в городах, повышенная доля наиболее активной и часто путешествующей части населения, более высокий уровень лабораторной диагностики [16, 41].

В ранние сроки болезни госпитализируются преимущественно дети с тяжелой (80,8%) и среднетяжелой (65,0%) формой COVID-19. В среднем пациенты поступают в приемный покой стационара на  $6,8 \pm 0,6$  день от начала заболевания.

Большинство пациентов доставлялись в специализированный инфекционный стационар бригадой скорой медицинской помощи (58,2%), а дети с тяжелой формой переводились из других лечебных учреждений (69,2%).

Дети с тяжелой формой зачастую (76,9%) не обращались за медицинской помощью и не получали лечения на амбулаторном этапе, а большинство детей с легкой формой (66,1%) получали противовирусную терапию в амбулаторных условиях.

Госпитализируемые пациенты с инфекцией COVID-19 часто имеют фоновые заболевания (44,1%), а дети с тяжелой формой – коморбидную патологию (100%) с индексом коморбидности 2,7. Факторами риска при тяжелой форме явились заболевания ЦНС (73,1%), ВПР (65,4%), ВУИ в анамнезе (30,8%), эндокринная патология, в частности, ожирение (30,8%).

Клиническая симптоматика COVID-19 включает признаки типичных вирусных инфекций (интоксикационный, бронхолегочный, катаральный) с кишечным синдромом, частота и выраженность клинических проявлений варьирует в зависимости от тяжести заболевания.

Особенностью COVID-19 является развитие вирусной пневмонии у трети госпитализированных детей (33,0%), в ряде случаев – с дыхательной недостаточностью (15,0%), чаще с легкой степенью поражения легких по данным КТ (32,2%).

У детей с тяжелой формой заболевания высока частота развития осложнений (100%), в структуре которых доминируют неврологические нарушения (46,2%), регистрируются анемия (26,9%), плевральные осложнения (23,1%), ДВС-синдром (23,1%), полиорганная недостаточность (19,2%), синдром мультисистемного воспаления (11,5%).

Коинфекции вирусной и бактериальной этиологии (16,4%) не оказывает неблагоприятного влияния на течение COVID-19.

Результаты исследования показали, что клиническая картина COVID-19 у детей характеризуется признаками типичных респираторных инфекций, что осложняет дифференциальную диагностику с другими ОРВИ и диктует необходимость лабораторного подтверждения.

Не подлежит сомнению, что поиск маркеров для ранней диагностики тяжелых и осложненных форм коронавирусной инфекции COVID-19 у детей уменьшит риск неблагоприятных последствий.



### 3.2. Значимость комбинации С-реактивного белка и неоптерина в диагностике форм тяжести COVID-19 у детей

Определение концентраций СРБ и НП в динамике наблюдения являлось одной из задач диссертационного исследования, так как данные показатели позволяют судить о тяжести заболевания, наряду с прочими белками острой фазы воспаления.

Определение концентрации воспалительных маркеров СРБ и НП проводилось в четырех группах. Всего обследовалось 112 детей. В группе 1 было 35 пациентов с легкой формой COVID-19, в группе 2 – 25 пациентов со среднетяжелой формой, в группе 3 – 21 пациент с тяжелой формой COVID-19. В группу контроля вошел 31 здоровый ребенок. Установление степени тяжести заболевания проводилось в соответствии с временными клиническими рекомендациями МЗ РФ [12].

Определение уровня СРБ и НП проводилось дважды: на 1-7 дни от начала заболевания (период репликации вируса) и с 8 по 14-й дни (период патологического иммунного ответа).

В таблице 16 представлена концентрация СРБ в сыворотке крови детей с COVID-19 в исследуемых группах.

При изучении уровня СРБ было установлено, что уровень сывороточного СРБ в контрольной группе и группе с легкой формой заболевания оставался в пределах референсных значений.

В первые 1-7 дней от начала заболевания уровень СРБ был выше в группе 2 (7,9±3,2 мг/л) и группе 3 (25,1±8,4 мг/л) в сравнении с группой 1 (4,9±1,2 мг/л) и с группой контроля (4,0±0,7 мг/л). При исследовании были установлены отличия уровней СРБ между группами 2 и 3. В группе с тяжелой формой заболевания уровень СРБ был выше, чем в группе со среднетяжелой формой заболевания,  $p < 0,001$ .

К 8-14 дню болезни концентрация СРБ продолжала увеличиваться, достигая 16,8±4,4 мг/л у детей группы 2 и 81,8±30,3 мг/л – у детей группы 3.

Этот период соответствовал периоду развития патологического иммунного ответа.

Таблица 16 – Концентрация СРБ ( $M \pm SD$ ) [95% ДИ] у детей в исследуемых группах

Сроки исследования	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=25)	Группа 3 (n=21)	Группа контроля (n=31)	F-критерий Фишера
1-7-й дни, мг/л	4,9±1,2 [4,5-5,3]	7,9±3,2 [6,6-9,2]	25,1±8,4 [21,3-28,9]	4,0±0,7 [3,7-4,2]	p1-3<0,001 p2-3<0,001 p3-к<0,001
8-14-й дни, мг/л	4,1±1,5 [3,6-4,6]	16,8±4,4 [15,0-18,6]	81,8±30,3 [68,0-95,6]		p1-3<0,001 p2-3<0,001 p3-к<0,001

Примечание: P – статистическая значимость различий между группами 1, 2, 3, контроля.

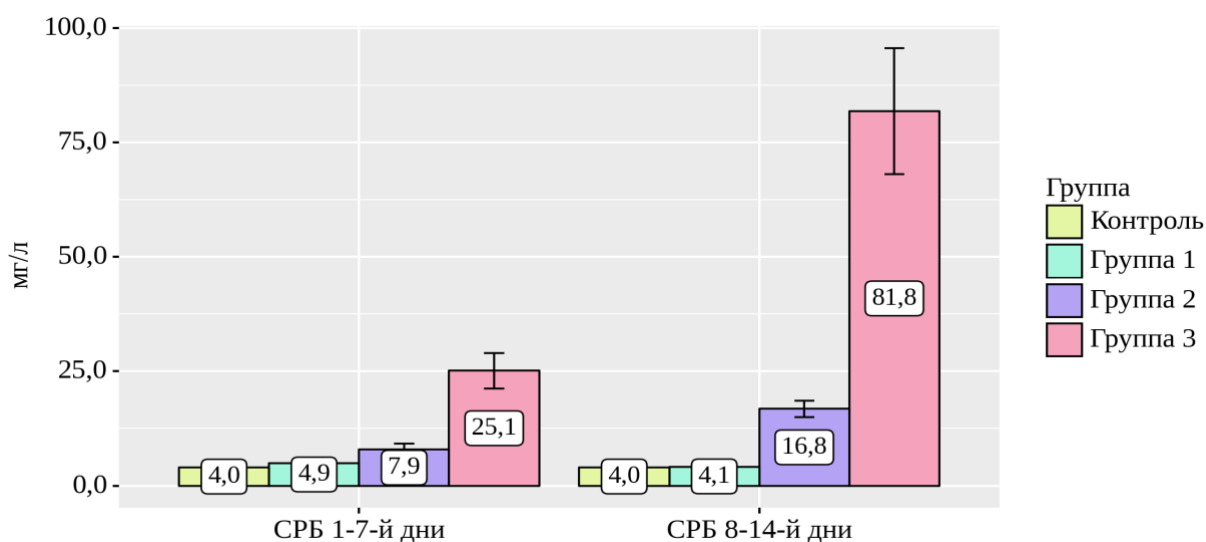


Рис. 7 – Динамика уровня СРБ у детей с COVID-19 в зависимости от тяжести заболевания в различные периоды исследования

В группе 1 концентрация СРБ оставался в пределах нормальных значений – 4,1±1,5 мг/л. При тяжелой форме заболевания уровень СРБ был значительно

выше по сравнению со среднетяжелой формой заболевания,  $p < 0,001$  (рис. 7).

Нами установлена зависимость вероятности возникновения тяжелой формы COVID-19 от уровня СРБ с помощью ROC-анализа (рис. 8 и рис. 9).

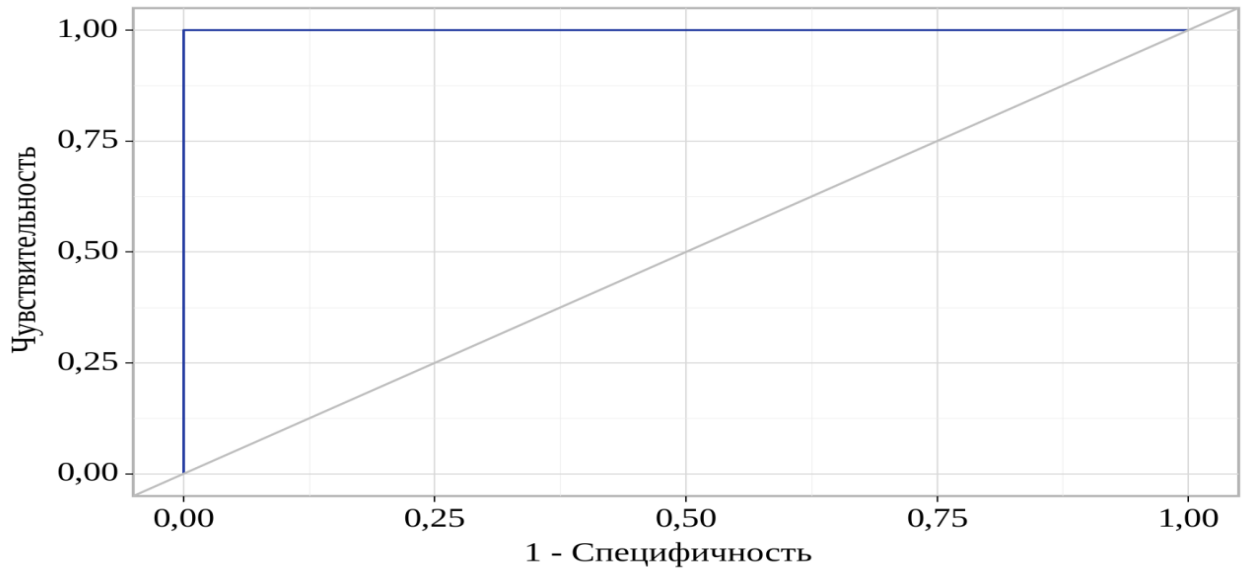


Рис. 8 – ROC-кривая уровня СРБ на 1-7-й дни, как предиктора тяжелой формы COVID-19

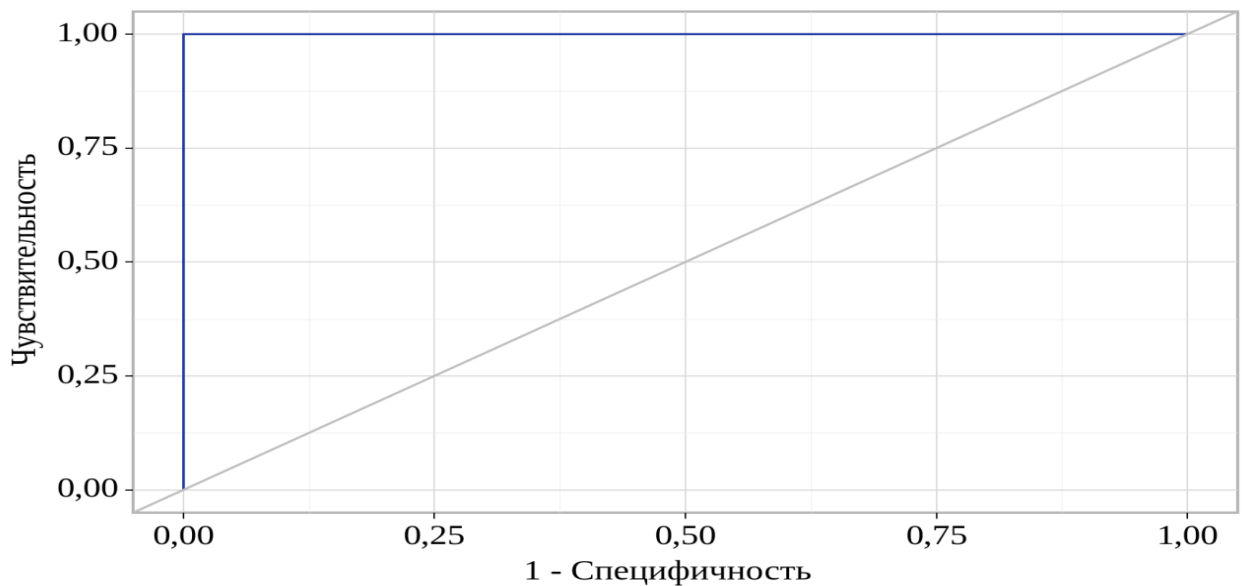


Рис. 9 – ROC-кривая уровня СРБ на 8-14-й дни, как предиктора тяжелой формы COVID-19

На рис. 10 и рис. 11 представлен анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от порогового значения СРБ.

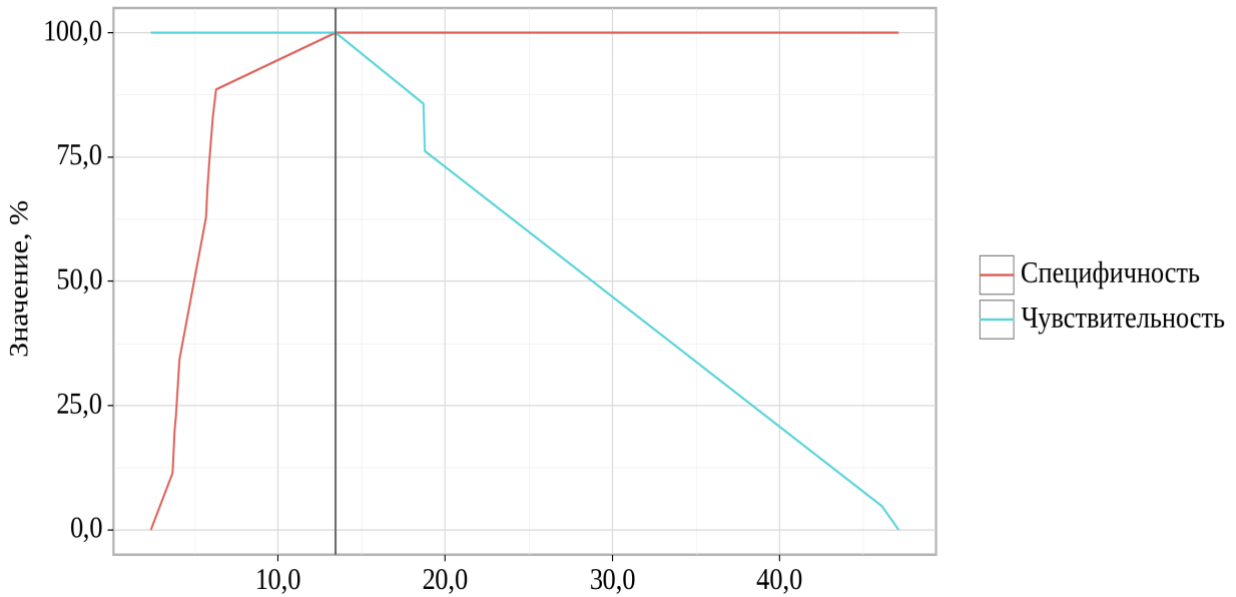


Рис. 10 – Чувствительность и специфичность модели в зависимости от порогового значения СРБ на 1-7 дни

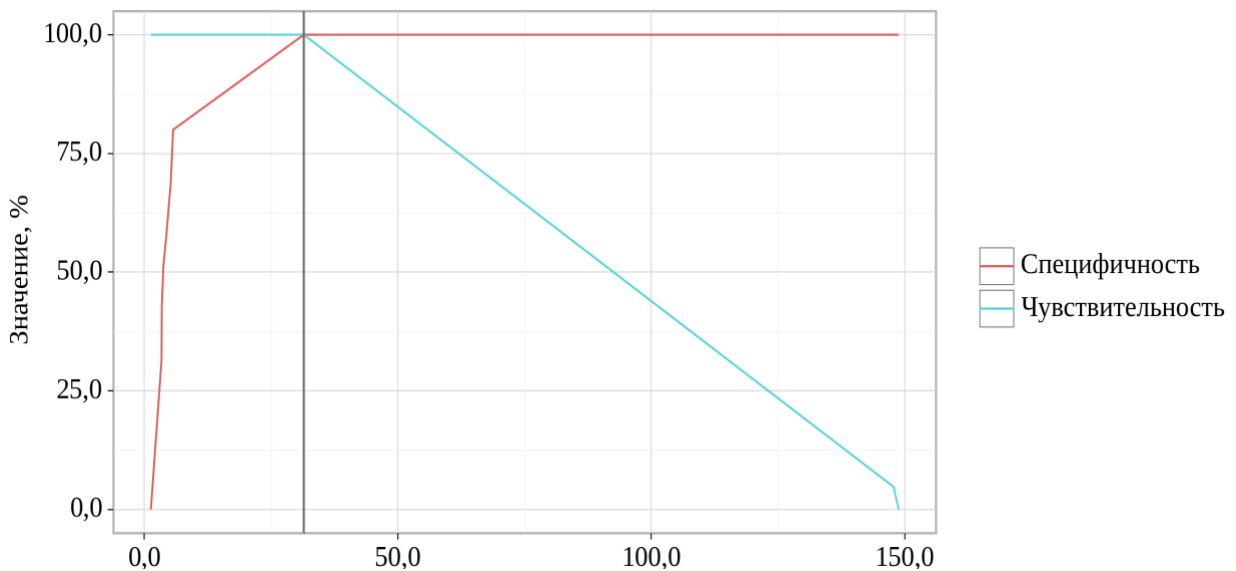


Рис. 11 – Чувствительность и специфичность модели в зависимости от порогового значения СРБ на 8-14 дни

Площадь под ROC-кривыми –  $1,0 \pm 0,0$  с 95% ДИ: 1,0-1,0, модели статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

Пороговое значение уровня СРБ 1-7-й дни в точке cut-off составило 13,5 мг/л, а на 8-14-й дни от начала заболевания – 31,5 мг/л (таб. 17).

Таблица 17 – Диагностическая значимость уровня СРБ в прогнозировании тяжелой формы заболевания

Показатель	Порог	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %
СРБ (1-7 дни)	13,4	100,0	100,0	100,0	100,0
СРБ (8-14 дни)	31,5	100,0	100,0	100,0	100,0

Примечание: Se – чувствительность, Sp – специфичность, PPV – положительная предсказательная ценность, NPV – отрицательная предсказательная ценность.

Тяжелая форма COVID-19 прогнозировалась при уровне СРБ выше данных величины или равных им. Чувствительность и специфичность модели составили 100,0% и 100,0%.

Содержание НП в крови детей с COVID-19 в исследуемых группах представлено в таблице 18.

В исследовании было установлено, что в первые 7 дней от начала заболевания наблюдалось повышение уровня НП во всех изучаемых группах, причем в группах с легкой (21,4 нмоль/л), среднетяжелой (26,8 нмоль/л) и тяжелой формами заболевания (42,1 нмоль/л) выше, чем в группе контроля (5,2 нмоль/л),  $p < 0,001$ . Различия были получены также между всеми изучаемыми группами. Так в группе 3 наблюдалось статистически достоверное повышение уровня НП по сравнению с группами 1 и 2.

С 8-го по 14-й дни от начала заболевания уровень НП в группе с легкой формой (15,8 нмоль/л), в группе со среднетяжелой формой (19,8 нмоль/л) снижался, но не достигал контрольных значений.

Следует отметить, что в группе с тяжелой формой заболевания уровень НП продолжал повышаться (70,0 нмоль/л). В этот период имелись различия между группой 3 и группами 1 и 2,  $p \leq 0,01$  (рис. 12).

Таблица 18 – Концентрация НП (Me; Q1-Q3) в сыворотке крови детей в исследуемых группах

Сроки исследования	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=25)	Группа 3 (n=21)	Группа контроля (n=31)	Критерий Краскела-Уоллиса
1-7-й дни, нмоль/л	21,4 [14,9-25,2]	26,8 [24,7-35,4]	42,1 [38,6-49,3]	5,2 [4,1-6,4]	p1-к<0,001 p2-к<0,001 p3-к<0,001 p1-3=0,001 p2-3=0,004
8-14-й дни, нмоль/л	15,8 [13,0-17,0]	19,8 [18,8-23,0]	70,0 [67,1-88,8]		p1-к<0,001 p2-к<0,001 p3-к<0,001 p1-2=0,01 p1-3<0,001 p2-3=0,01

Примечание: P – статистическая значимость различий между группами 1, 2, 3, контроля.

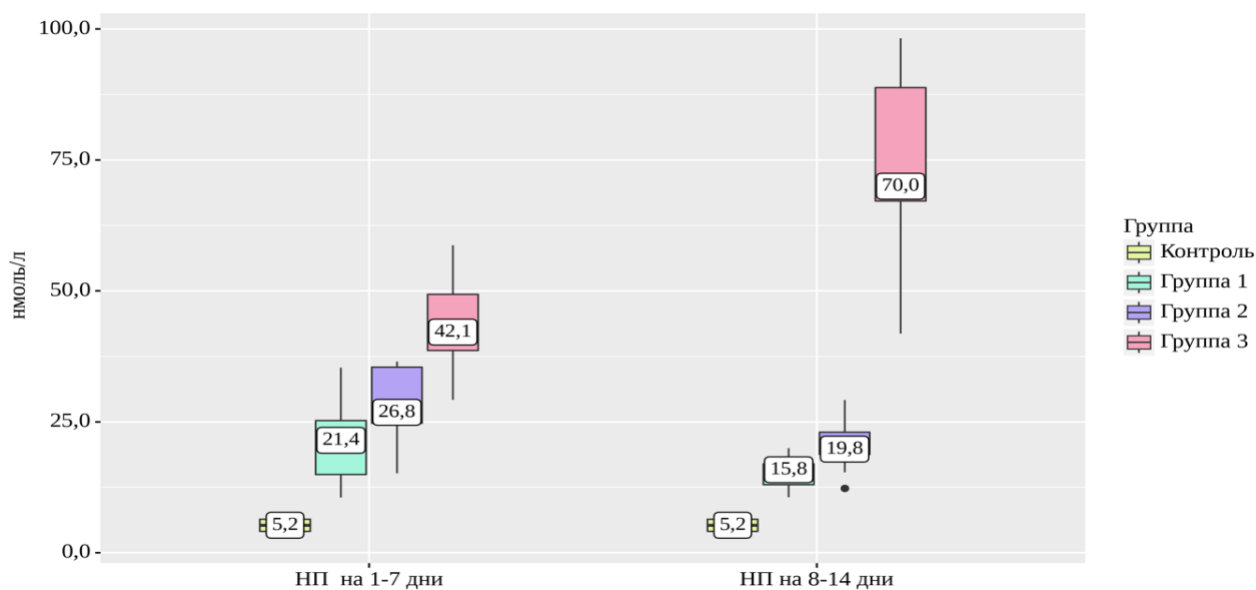


Рис. 12 – Динамика уровня НП у детей с COVID-19 в зависимости от тяжести заболевания в различные периоды исследования

Для оценки вероятности развития тяжелой формы COVID-19 от уровня НП проведен ROC-анализ и получены ROC-кривые (рис. 13-16).

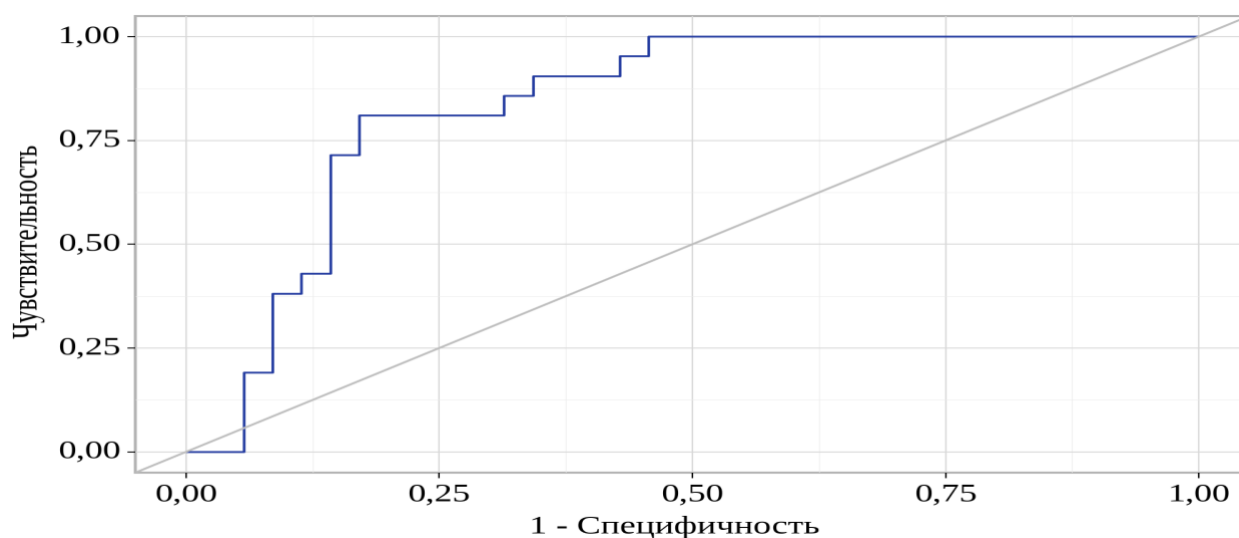


Рис. 13 – ROC-кривая уровня НП на 1-7 дни, как предиктора тяжелой формы COVID-19

Площадь под ROC-кривой –  $0,84 \pm 0,06$  с 95% ДИ: 0,72-0,95, модель статистически значима ( $p < 0,001$ ) (рис. 13).

Пороговое значение уровня НП на 1-7 дни в точке cut-off составило 35,7 нмоль/л. При уровне НП на 1-7 дни от начала заболевания выше данной величины или равной ей можно прогнозировать тяжелую форма COVID-19 (таб. 19). Чувствительность и специфичность модели составили 81,0% и 82,9% (рис. 14).

Таблица 19 – Диагностическая значимость уровня НП в прогнозировании тяжелой формы заболевания

Показатель	Порог	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %
НП (1-7 дни)	35,7	81,0	82,9	73,9	87,9
НП (8-14 дни)	41,8	100,0	100,0	100,0	100,0

Примечание: Se – чувствительность, Sp – специфичность, PPV – положительная предсказательная ценность, NPV – отрицательная предсказательная ценность.

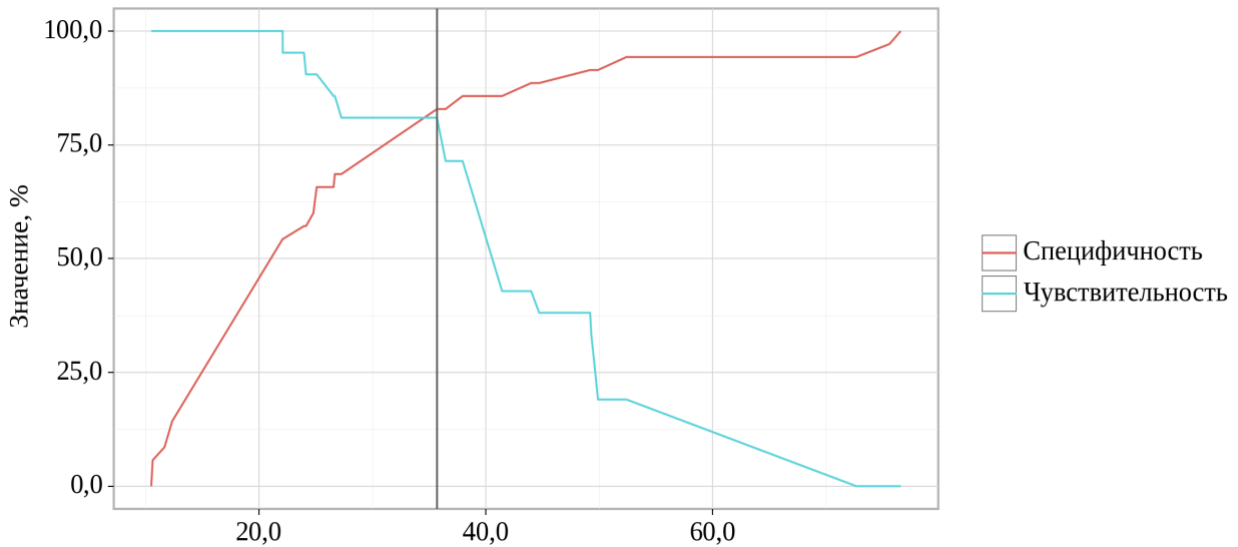


Рисунок 14 – Чувствительность и специфичность модели в зависимости от пороговых значений НП на 1-7 дни

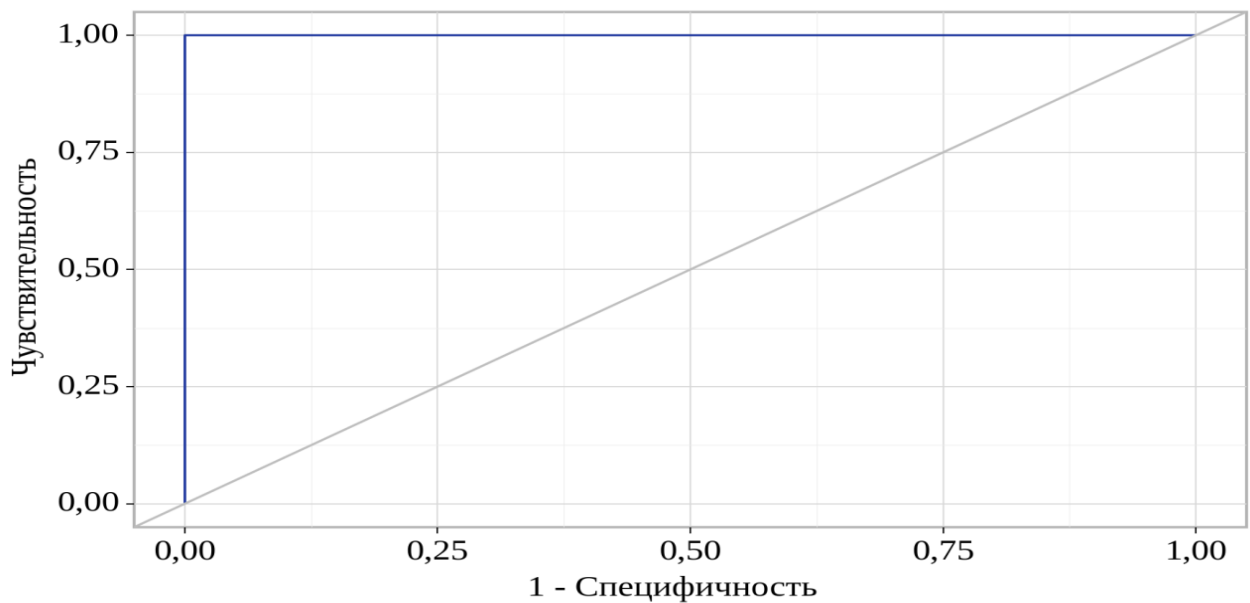


Рис. 15 – ROC-кривая уровня НП на 8-14 дни, как предиктора тяжелой формы COVID-19

Площадь под ROC-кривой –  $1,0 \pm 0,0$  с 95% ДИ:  $1,0 - 1,0$ , модель статистически значима ( $p < 0,001$ ) (рис. 15).

Пороговое значение уровня НП на 8-14 дни в точке cut-off составило 41,8 нмоль/л (таб. 19). При уровне НП на 8-14 дни выше данной величины или



равной ей можно прогнозировать тяжелую форму COVID-19. Чувствительность и специфичность модели составили 100,0% и 100,0% (рис. 16).

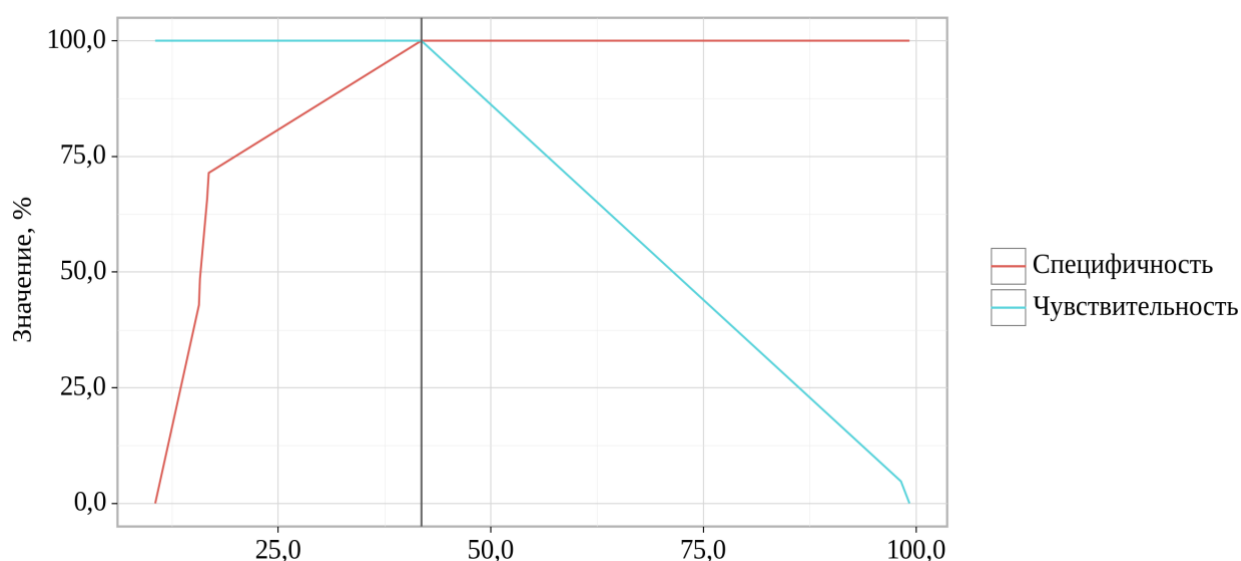


Рисунок 16 – Чувствительность и специфичность модели в зависимости от пороговых значений НП на 8-14 дни

Нами выполнен корреляционный анализ взаимосвязи НП и СРБ на 1-7 сутки и на 8-14 сутки от начала заболевания (таб. 20).

Таблица 20 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи НП и СРБ

Показатель	Корреляционная связь		
	$\rho$	Теснота связи по шкале Чеддока	$p$
НП–СРБ (1-7 дни)	0,652	Заметная	< 0,001*
НП–СРБ (8-14 дни)	0,719	Высокая	< 0,001*

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

При оценке связи СРБ и НП на 1-7 дни от начала заболевания была установлена прямая связь заметной тесноты. Наблюдаемая зависимость уровня СРБ от уровня НП на 1-7 дни от начала заболевания может быть описана с помощью уравнения парной линейной регрессии:  $Y_{\text{СРБ 1-7-й дни}} = 0,303 \times X_{\text{НП на 1-7 дни}} + 2,061$ .

При увеличении уровня НП на 1 нмоль/л следует ожидать увеличение уровня СРБ на 0,3 мг/л (1-7-й дни). Данная модель может объяснить 31,5% наблюдаемой дисперсии уровней СРБ на 1-7-й дни (рис. 17).

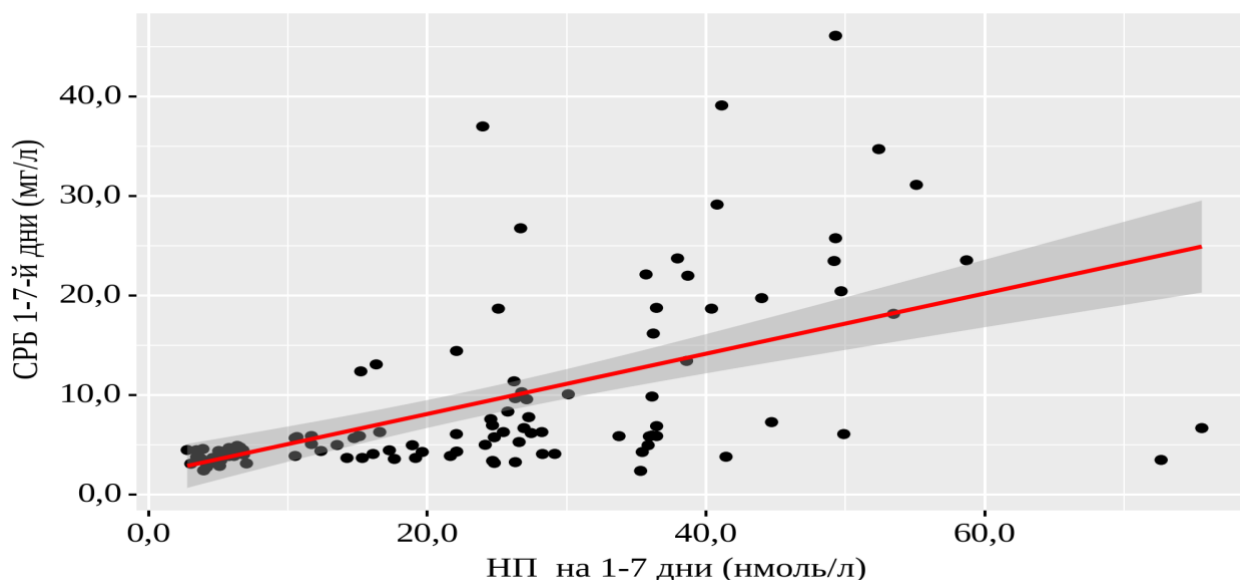


Рис. 17 – Корреляционные взаимосвязи СРБ от НП на 1-7 дни

При оценке связи СРБ и НП на 8-14 дни от начала заболевания была установлена прямая связь высокой тесноты. Наблюдаемая зависимость уровня СРБ от уровня НП на 8-14 дни от начала заболевания может быть описана с помощью уравнения парной линейной регрессии:  $Y_{\text{СРБ 8-14-й дни}} = 1,072 \times X_{\text{НП на 8-14 дни}} - 5,06$ .

При увеличении уровня НП на 1 нмоль/л следует ожидать увеличение уровня СРБ на 1,1 мг/л (8-14-й дни). Данная модель может объяснить 71,3% наблюдаемой дисперсии уровней СРБ 8-14-й дни (рис. 18).

Диагностическую ценность СРБ И НП для прогнозирования тяжелой формы COVID-19 определяли с помощью прогностической модели. Только для НП на 1-7 дни от начала заболевания была установлена высокая предсказательная ценность.

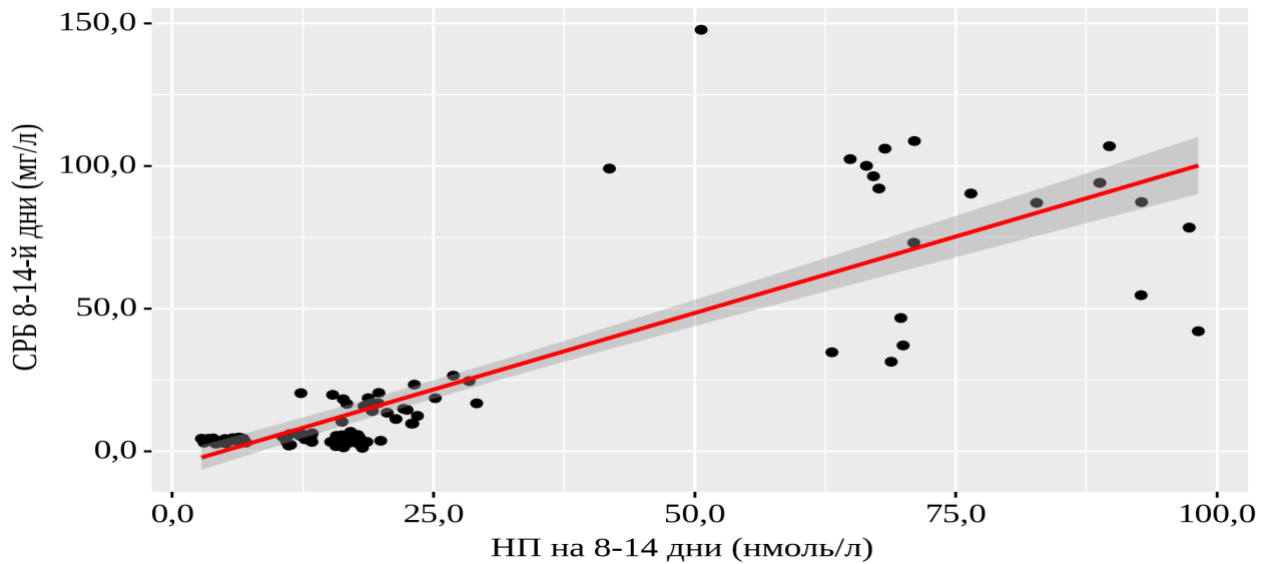


Рис. 18 – Корреляционные взаимосвязи СРБ от НП на 8-14 дни

При увеличении уровня НП на 1-7 дни на 1 нмоль/л риск тяжелой формы увеличивался в 1,1 раз (табл. 21 и рис. 19).

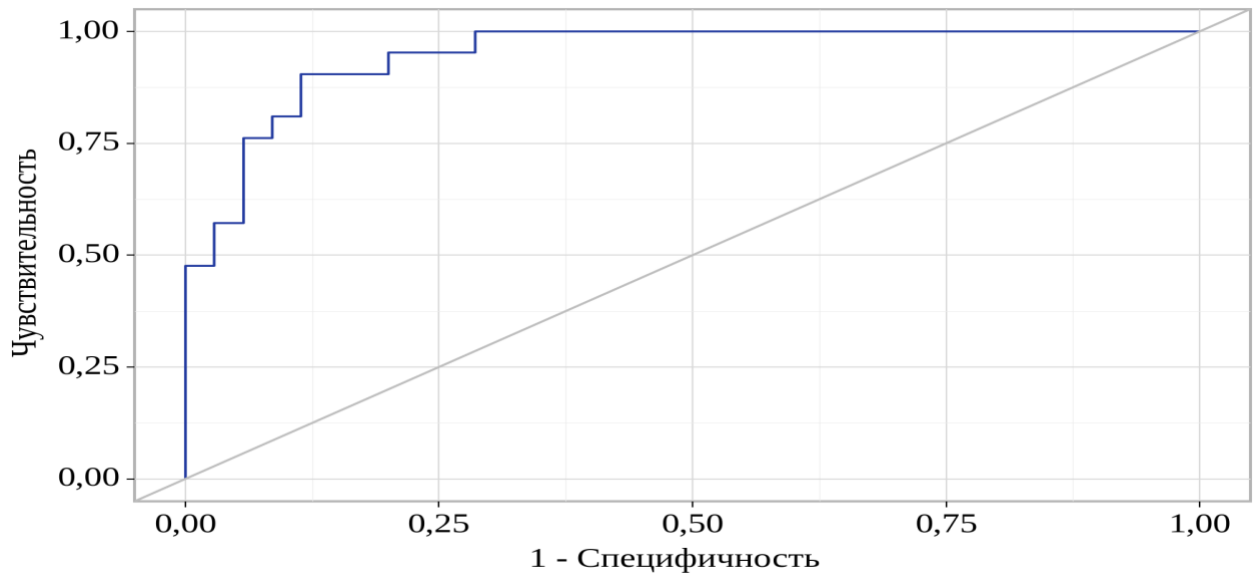


Рис. 19 – ROC-кривая, характеризующая зависимость тяжелой формы заболевания от уровня НП

В качестве фактора риска тяжелой формы заболевания можно использовать повышение уровень НП  $> 35,7$  нмоль/л на 1-7 дни от начала заболевания.

Таблица 21 – Вероятность тяжелой формы заболевания в зависимости от уровня НП

Показатель	Отношение шансов (95% ДИ)	p
НП (1-7 дни)	1,122 (1,047-1, 202)	0,0021*

Примечание: \* – влияние предиктора статистически значимо ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, комплексное динамическое изучение показателей НП и СРБ не только позволяет провести раннюю диагностику COVID-19 у детей, но и дает возможность прогнозировать развитие тяжелой формы заболевания для своевременной коррекции проводимой терапии.

Установлено, что уровень СРБ в группе с легкой формой коронавирусной инфекции оставался в пределах референсных значений во все периоды заболевания. В группе со среднетяжелой формой документировалось повышение уровня СРБ с 8 по 14 день от начала заболевания, но не более 3 норм. В группе с тяжелой формой отмечалось повышение уровня СРБ во всех периодах заболевания, с максимальным повышением с 8 по 14 дни от начала заболевания.

Уже в начале заболевания при любой форме COVID-19 уровень НП был выше референсных значений.

Повышение уровня НП в сыворотке крови у больных ОРВИ различной этиологии свидетельствуют о значительной активации макрофагально-моноцитарной системы [14, 18, 19, 20, 21, 39, 44, 116, 240, 269].

При легкой и среднетяжелой форме наблюдалось снижение уровня НП с 8 по 14 дни от начала заболевания. А при тяжелой форме заболевания происходило дальнейшее нарастание его уровня, что указывает на неблагоприятный исход заболевания.

Нами установлена прямая корреляционная зависимость уровней НП и СРБ. На 1-7 дни от начала заболевания при повышении уровня НП на 1 нмоль/л следует ожидать увеличение СРБ на 0,3 мг/л, а на 8-14 дни – на 1,1 мг/л.

Анализ одномоментного определения СРБ и НП показал, что уровень НП  $< 35,7$  нмоль/л, в сочетании с низким уровнем СРБ  $< 13,5$  мг/л в период репликации вируса – предиктор благоприятного течения заболевания. Напротив, риск развития неблагоприятного течения заболевания возможен при концентрации СРБ  $\geq 13,5$  мг/л и НП  $\geq 35,7$  нмоль/л в период репликации вируса. Дальнейшее увеличение уровней СРБ ( $\geq 31,5$  мг/л) и НП ( $\geq 41,8$  нмоль/л) к периоду патологического иммунного ответа характеризует дальнейшее прогрессирование заболевания, возможный неблагоприятный исход и развитие осложнений.

Уже на 1-7 дни от начала заболевания в качестве прогностического маркера развития тяжелой формы COVID-19 можно использовать повышение уровня НП  $> 35,7$  нмоль/л. При увеличении уровня НП в эти сроки заболевания на 1 нмоль/л риск тяжелой формы увеличивается в 1, 1 раз.

### **3.3. Динамический мониторинг интерферона- $\alpha$ , интерферона- $\gamma$ , аутоиммунных антител к интерферону- $\alpha$ у детей с COVID-19**

Дисбаланс в системе ИФН является ключевой детерминантой патогенеза COVID-19.

Определение уровня ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , аутоиммунных антител к ИФН- $\alpha$  проводилось в исследуемых группах дважды – в первые 1-7 дней и с 8-го по 14-й дни от начала заболевания.

В таблице 22 представлен уровень ИФН- $\alpha$  у детей с COVID-19 в исследуемых группах.

В проведенном исследовании было установлено, что в первые 1-7 дней от начала заболевания в группах с легкой формой (6,2 пг/мл) и среднетяжелой формой заболевания (7,4 пг/мл) наблюдалось повышение уровня ИФН- $\alpha$  по сравнению с контролем (3,5 пг/мл),  $p < 0,001$ . В группе с тяжелой формой заболевания (2,9 пг/мл), напротив, отмечалось снижение уровня ИФН- $\alpha$  по сравнению с легкой и среднетяжелой формами,  $p < 0,001$ .

Таблица 22 – Уровень ИФН- $\alpha$  (Ме; Q1-Q3) в сыворотке крови детей в исследуемых группах (пг/мл)

Сроки исследования	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=25)	Группа 3 (n=21)	Группа контроля (n=31)	Критерий Краскела-Уоллиса
1-7-й дни, пг/мл	6,2 [6,07,1]	7,4 [6,5-9,1]	2,9 [2,5-3,4]		p1-к<0,001 p2-к<0,001 p1-3<0,001 p2-3<0,001
8-14-й дни, пг/мл	8,3 [7,4; 9,5]	13,4 [10,1-16,7]	1,3 [1,0-1,5]	3,5 [2,2-4,6]	p1-к<0,001 p2-к<0,001 p3-к=0,016 p1-3<0,001 p1-2=0,033 p2-3<0,001

Примечание: P – статистическая значимость различий между группами 1, 2, 3, контроля.

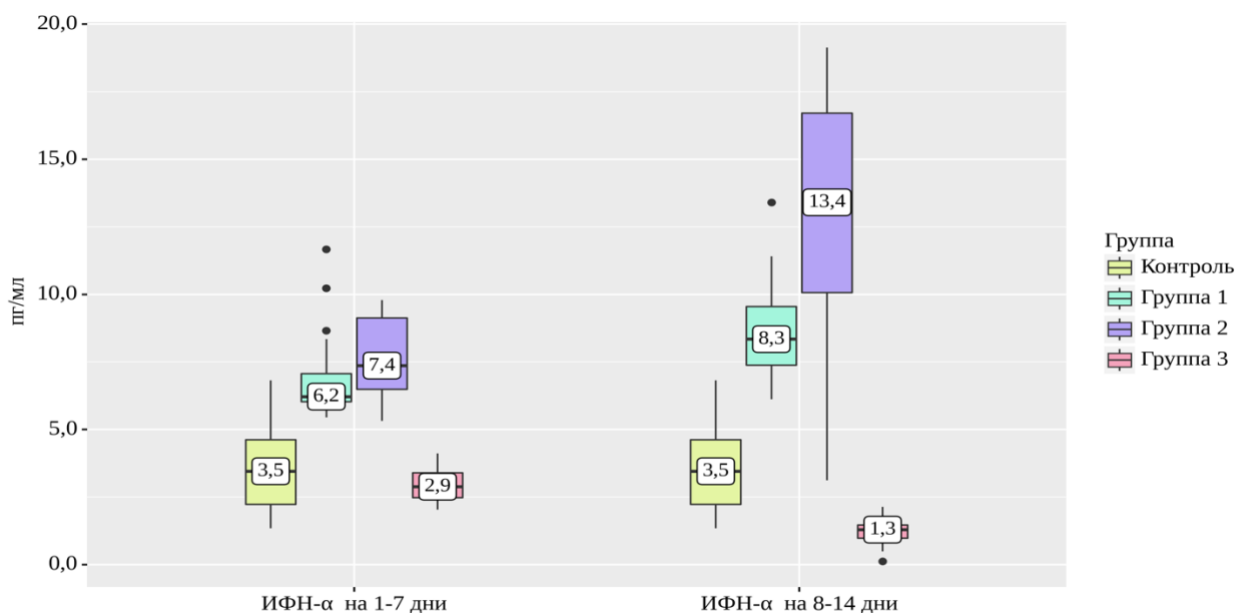


Рис. 20 – Динамика уровня ИФН- $\alpha$  у детей с COVID-19 в зависимости от тяжести заболевания в различные периоды исследования

С 8-го по 14-й дни от начала заболевания продолжалось повышение уровня ИФН- $\alpha$  при легкой форме (8,3 пг/мл) и среднетяжелой форме (13,4 пг/мл), по сравнению тяжелой формой заболевания и контролем,  $p < 0,001$ . При тяжелой форме COVID-19 происходило значительное снижение ИФН- $\alpha$  до минимальных значений (1,3 пг/мл), по сравнению со всеми изучаемыми группами,  $p \leq 0,016$  (рис. 20).

Для оценки вероятности тяжелой формы COVID-19 в зависимости от уровня ИФН- $\alpha$  был проведен ROC-анализ и получены ROC-кривые (рис. 21 и рис. 22).

Площадь под ROC-кривыми –  $1,0 \pm 0,0$  с 95% ДИ: 1,0-1,0, модели статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

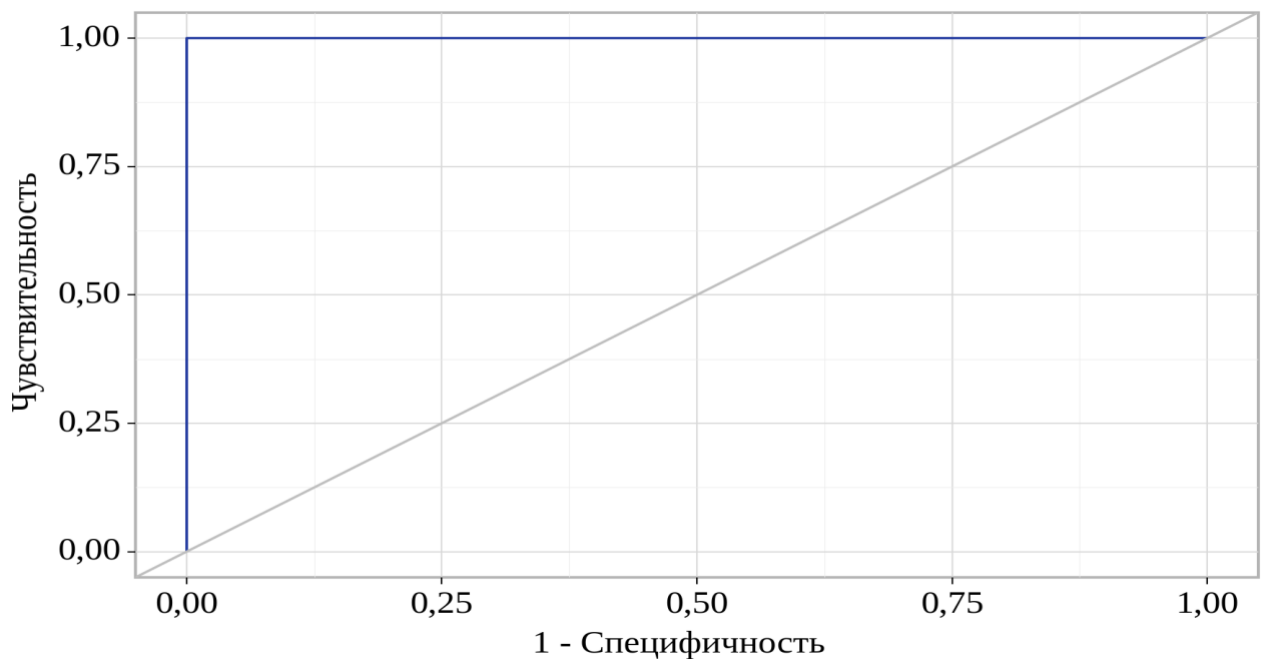


Рис. 21 – ROC-кривая уровня ИФН- $\alpha$  на 1-7 дни, как предиктора тяжелой формы COVID-19

Пороговое значение ИФН- $\alpha$  на 1-7 дни в точке cut-off составило 5,4 пг/мл, а на 8-14 дни – 6,1 пг/мл (табл. 23). При уровне ИФН- $\alpha$  ниже данных величин можно прогнозировать тяжелую форму COVID-19. Чувствительность и специфичность модели составили 100,0% и 100,0% (рис. 23, 24).

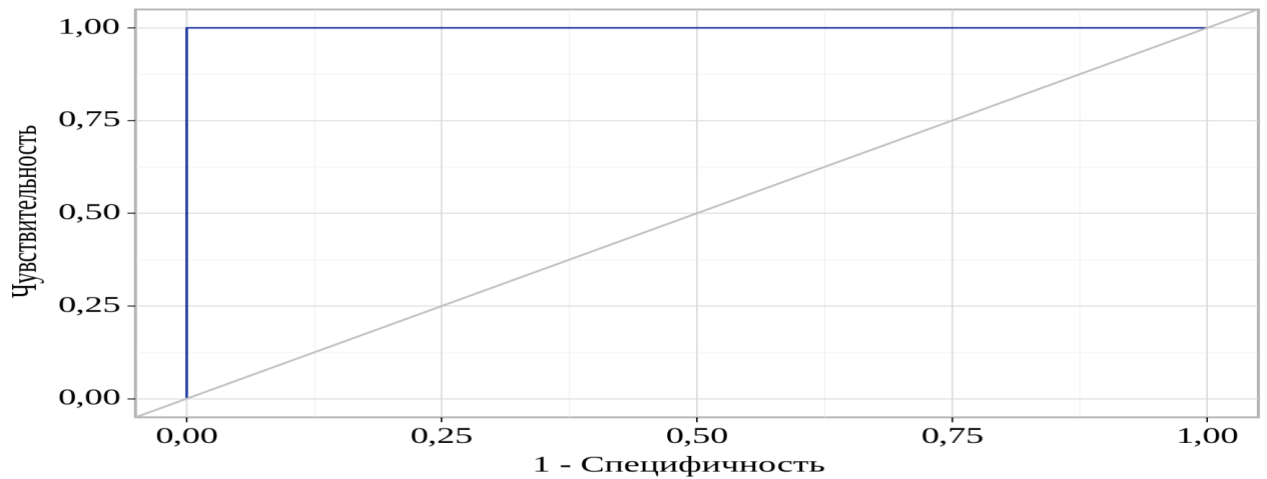


Рис. 22 – ROC-кривая уровня ИФН- $\alpha$  на 8-14 дни, как предиктора тяжелой формы COVID-19

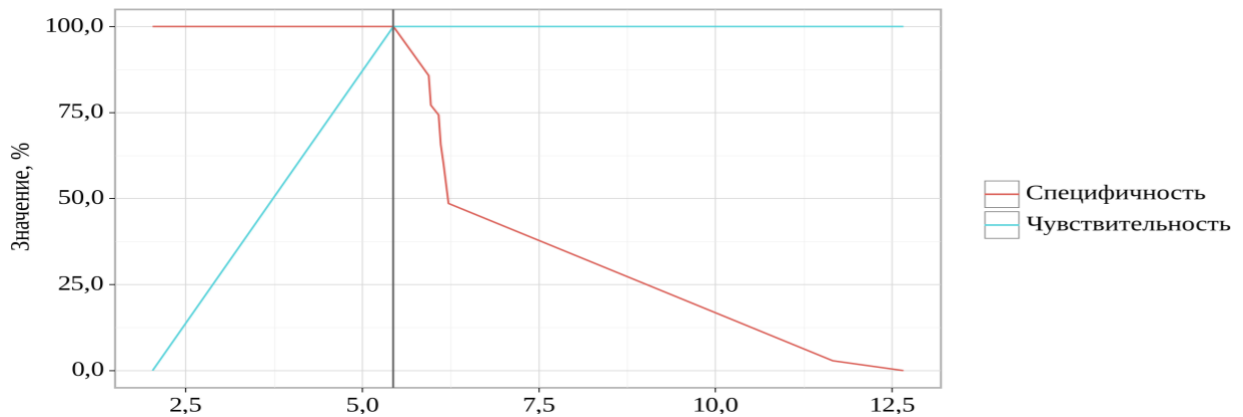


Рис. 23 – Чувствительность и специфичность модели в зависимости от пороговых значений ИФН- $\alpha$  на 1-7 дни

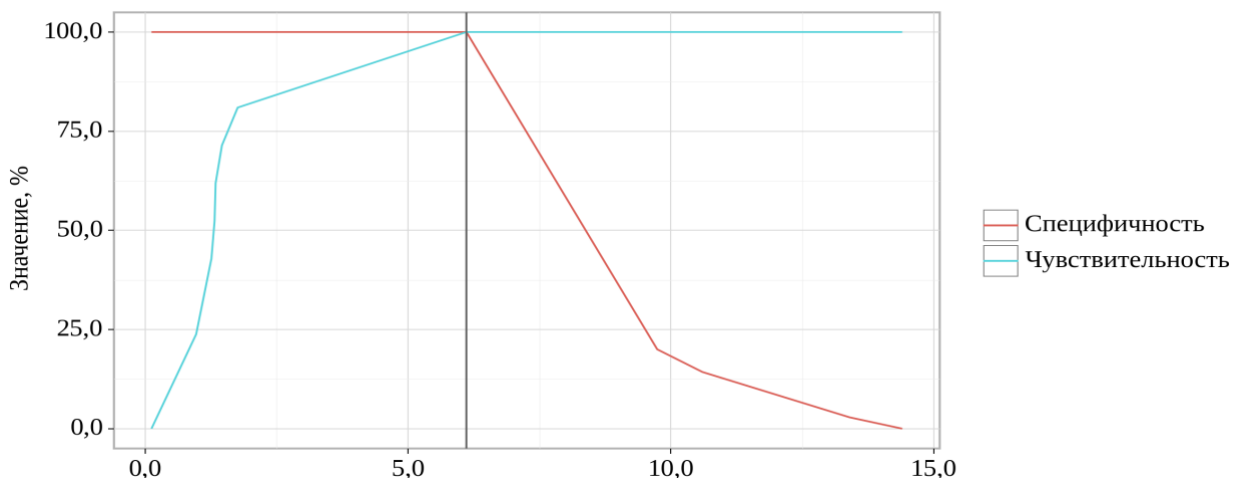


Рис. 24 – Чувствительность и специфичность модели в зависимости от пороговых значений ИФН- $\alpha$  на 8-14 дни



Таблица 23 – Диагностическая значимость уровня ИФН- $\alpha$  в прогнозировании тяжелой формы заболевания

Показатель	Порог	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %
ИФН- $\alpha$ (1-7 дни)	5,4	100,0	100,0	100,0	100,0
ИФН- $\alpha$ (8-14 дни)	6,1	100,0	100,0	100,0	100,0

Примечание: Se – чувствительность, Sp – специфичность, PPV – положительная предсказательная ценность, NPV – отрицательная предсказательная ценность.

Уровень аутоиммунных АТ к ИФН- $\alpha$  представлен в таблице 24.

Таблица 24 – Уровень аутоиммунных АТ к ИФН- $\alpha$  (Me; Q1-Q3) у детей в исследуемых группах

Сроки исследования	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=25)	Группа 3 (n=21)	Группа контроля (n=31)	Критерий Краскела–Уоллиса
1-7-й дни, нг/мл	1,5 [1,2-1,7]	1,7 [1,4-1,9]	12,1 [11,1-18,1]	0,6 [0,5-0,8]	p1-к<0,001 p2-к<0,001 p3-к<0,001 p1-3<0,001 p2-3<0,001
8-14-й дни, нг/мл	1,1 [0,7-1,2]	1,2 [1,0-1,7]	16,5 [12,5-19,8]		p1-к=0,047 p2-к=0,002 p3-к<0,001 p1-3<0,001 p2-3<0,001

Примечание: P – статистическая значимость различий между группами 1, 2, 3, контроля.

При определении концентрации аутоиммунных АТ к ИФН- $\alpha$  было установлено повышение в группе с тяжелой формой COVID-19 на 1-7 дни от начала заболевания (12,1 нг/мл), по сравнению с группой контроля (0,6 нг/мл), с

легкой формой (1,5 нг/мл) и со среднетяжелой формой (1,7 нг/мл),  $p < 0,001$  (рис. 25).

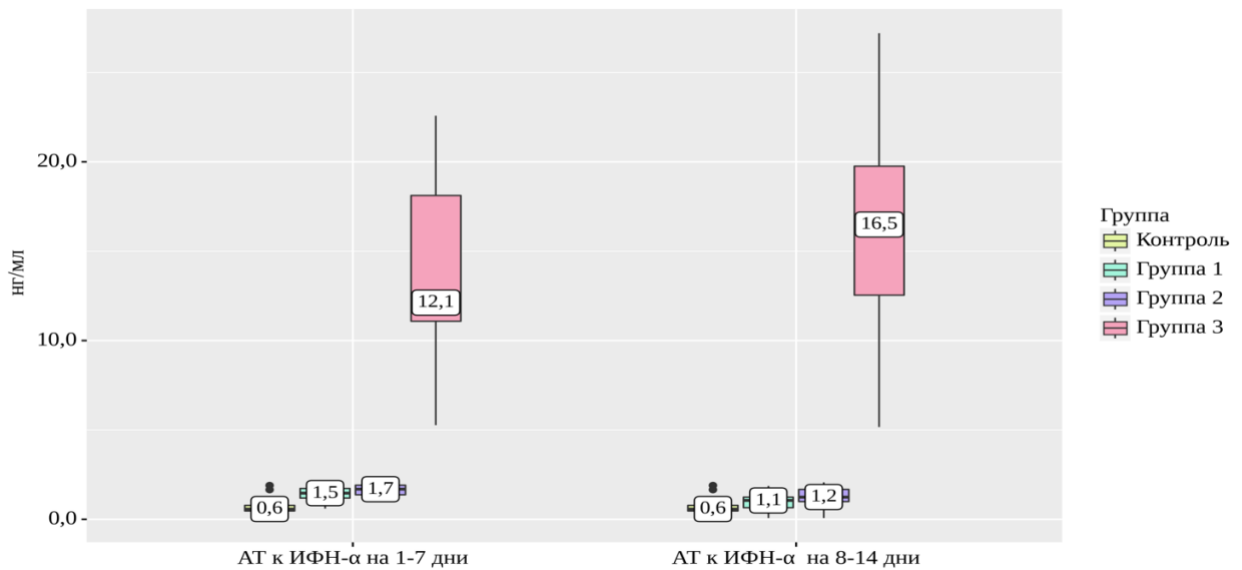


Рис. 25 – Содержание аутоиммунных АТ к ИФН-α у детей в зависимости от тяжести COVID-19

С 8-го до 14-й дни от начала заболевания происходило дальнейшее повышение уровня аутоиммунных АТ к ИФН-α в группе 3 (16,5 нг/мл). При этом их уровень был выше по сравнению с группами 1 (1,1 нг/мл), 2 (1,2 нг/мл) и группой контроля (0,6 нг/мл),  $p \leq 0,047$  (рис. 25).

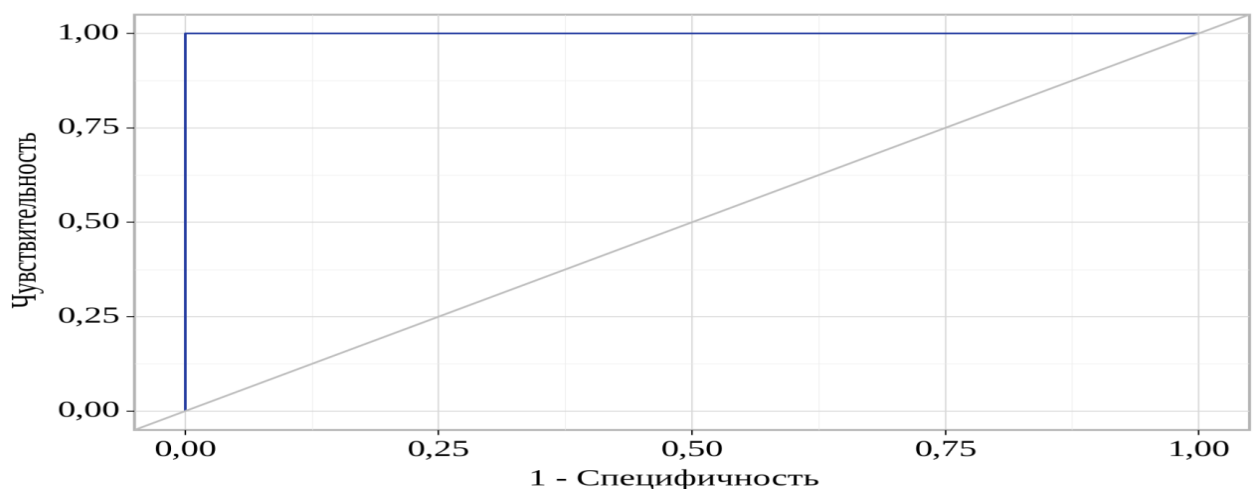


Рис. 26 – ROC-кривая уровня АТ к ИФН-α на 1-7 дни, как предиктора тяжелой формы COVID-19

Для оценки вероятности тяжелой формы COVID-19 в зависимости от уровня АТ к ИФН- $\alpha$  проведен ROC-анализ и получены ROC-кривые (рис. 26 и рис. 27). Площадь под ROC-кривыми –  $1,0 \pm 0,0$  с 95% ДИ:  $1,0-1,0$ , модели статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

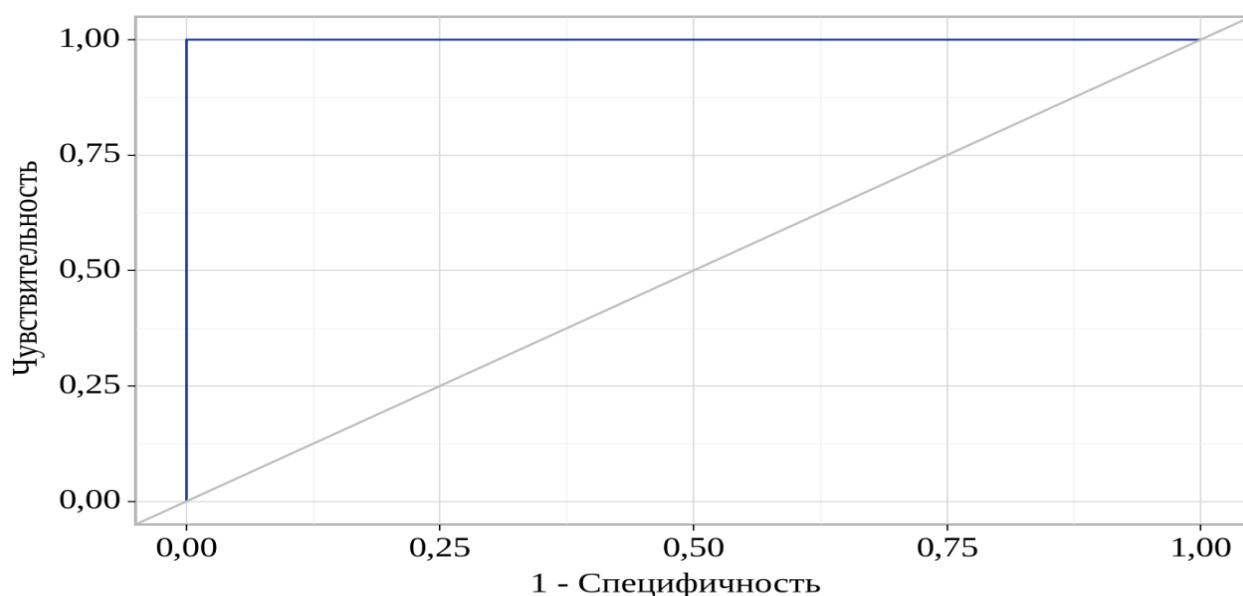


Рис. 27 – ROC-кривая уровня АТ к ИФН- $\alpha$  на 8-14 дни, как предиктора тяжелой формы COVID-19

Пороговое значение АТ к ИФН- $\alpha$  на 1-7 дни в точке cut-off составило 5,3 нг/мл, а на 8-14 дни – 5,2 нг/мл (таб. 25).

Таблица 25 – Диагностическая значимость уровня АТ к ИФН- $\alpha$  в прогнозировании тяжелой формы заболевания

Показатель	Порог	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %
АТ к ИФН- $\alpha$ (1-7 дни)	5,3	100,0	100,0	100,0	100,0
АТ к ИФН- $\alpha$ (8-14 дни)	5,2	100,0	100,0	100,0	100,0

Примечание: Se – чувствительность, Sp – специфичность, PPV – положительная предсказательная ценность, NPV – отрицательная предсказательная ценность.

При уровне АТ к ИФН- $\alpha$  выше данных величины или равных им можно

прогнозировать тяжелую форму заболевания. Чувствительность и специфичность модели – 100,0% и 100,0% (рис. 28, 29).

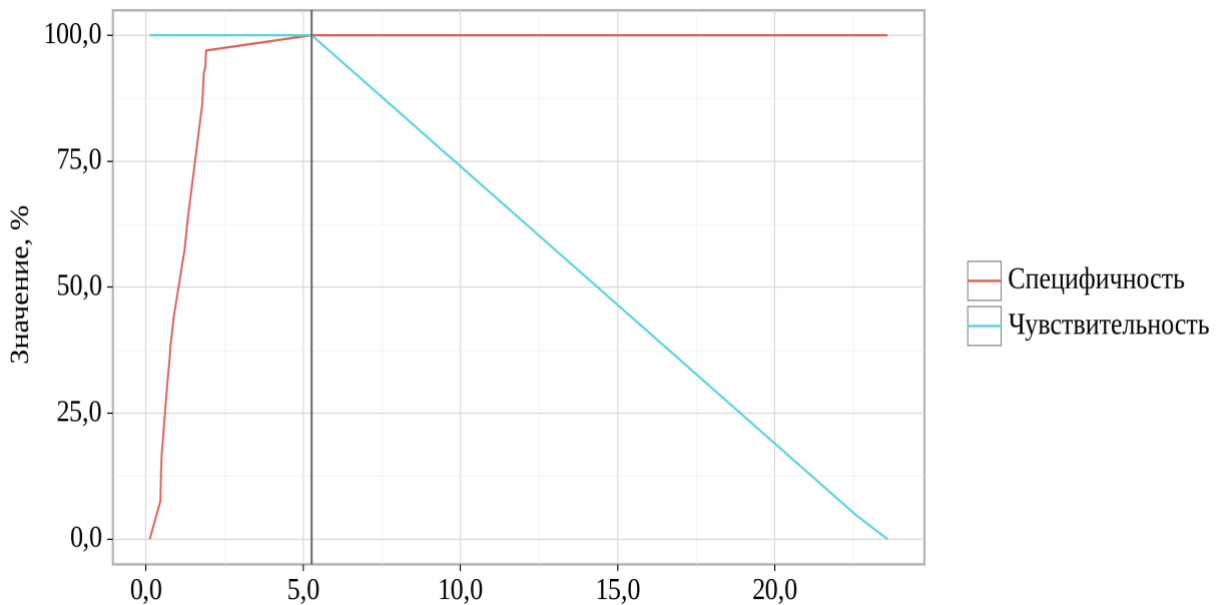


Рис. 28 – Чувствительность и специфичность модели в зависимости от пороговых значений АТ к ИФН-α на 1-7 дни

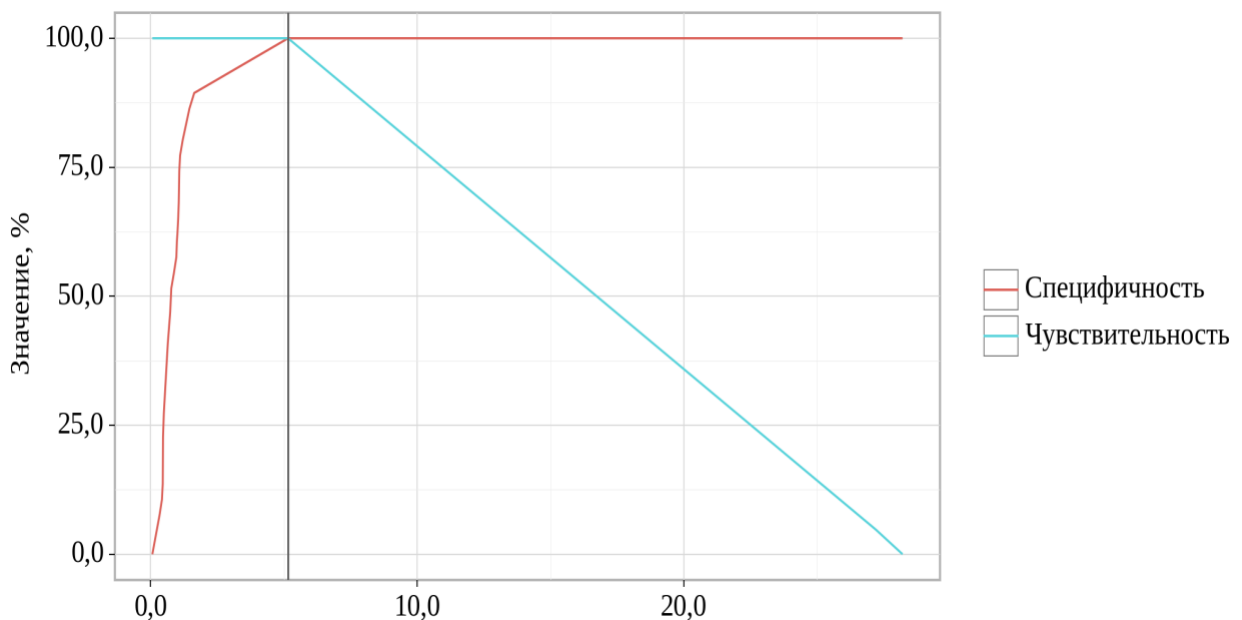


Рис. 29 – Чувствительность и специфичность модели в зависимости от пороговых значений АТ к ИФН-α на 8-14 дни

При проведении корреляционного анализа взаимосвязи уровней ИФН- $\alpha$  и АТ к ИФН- $\alpha$  на 1-7 дни от начала заболевания связь не выявлена (таб. 26).

Таблица 26 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи ИФН- $\alpha$  и АТ к ИФН- $\alpha$

Показатель	Корреляционная связь		
	$\rho$	Теснота связи по шкале Чеддока	$p$
АТ к ИФН- $\alpha$ – ИФН- $\alpha$ (1-7 дни)	-0,005	Нет связи	0,955
АТ к ИФН- $\alpha$ – ИФН- $\alpha$ (8-14 дни)	-0,237	Слабая	0,012*

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

При оценке связи уровней ИФН- $\alpha$  и АТ к ИФН- $\alpha$  на 8-14 дни была установлена обратная связь слабой тесноты. Наблюдаемая зависимость уровня ИФН- $\alpha$  от уровня АТ к ИФН- $\alpha$  на 8-14 дни может быть описана с помощью уравнения парной линейной регрессии:  $Y_{\text{ИФН-}\alpha \text{ на 8-14 дни}} = -0,366 \times X_{\text{АТ к ИФН-}\alpha \text{ на 8-14 дни}} + 8,199$ .

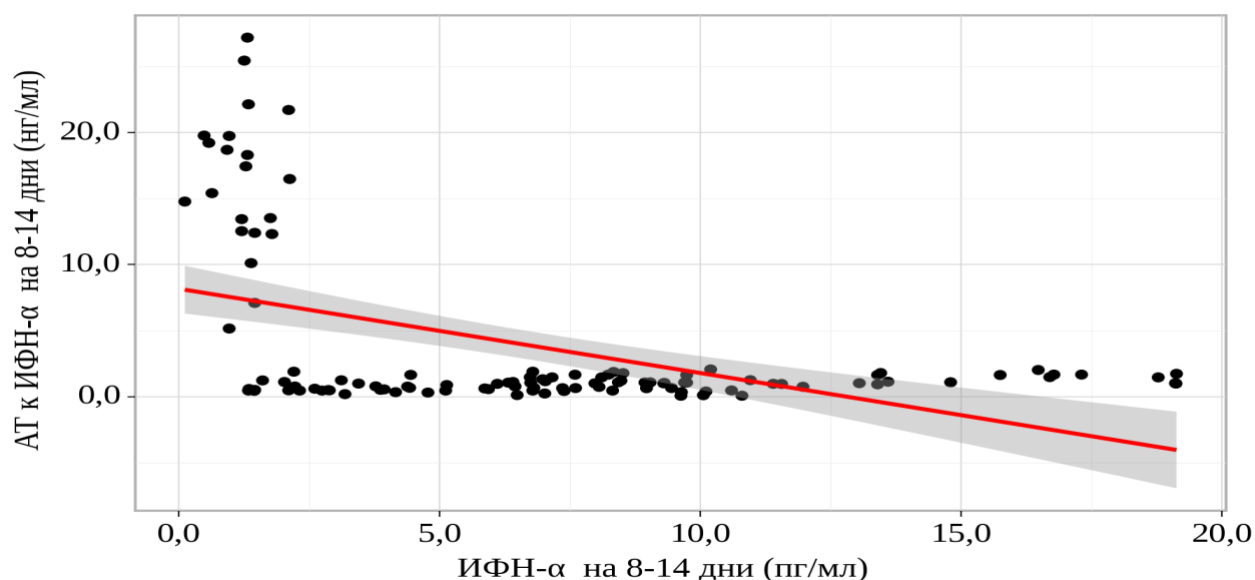


Рис. 30 – Корреляционные взаимосвязи ИФН- $\alpha$  от АТ к ИФН- $\alpha$  на 8-14 дни

При увеличении уровня АТ к ИФН- $\alpha$  на 8-14 дни на 1 нг/мл следует

ожидать снижение уровня ИФН- $\alpha$  на 8-14 дни на 0,4 пг/мл. Полученная модель может объяснить 23,4% наблюдаемой дисперсии уровней ИФН- $\alpha$  на 8-14 дни (рис. 30).

Уровень ИФН- $\gamma$  в крови у детей с COVID-19 представлен в таблице 27.

Таблица 27– Уровень ИФН- $\gamma$  (Ме; Q1-Q3) у детей в исследуемых группах

Сроки исследования	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=25)	Группа 3 (n=21)	Группа контроля (n=31)	Критерий Краскела-Уоллиса
1-7-й дни, пг/мл	10,6 [8,6-16,8]	16,8 [16,1-22,0]	21,3 [17,6-23,1]	6,2 [5,5-6,8]	p1-к<0,001 p2-к<0,001 p3-к<0,001 p1-2=0,01 p1-3<0,001
8-14-й дни, пг/мл	17,8 [14,8-21,9]	19,4 [18,0-24,7]	31,0 [21,2-37,8]		p1-к<0,001 p2-к<0,001 p3-к<0,001 p1-3<0,001

Примечание: P – статистическая значимость различий между группами 1, 2, 3, контроля.

При определении уровня ИФН- $\gamma$  было установлено, что в группе с тяжелой формой COVID-19 (21,3 пг/мл) в первые 1-7 дней от начала заболевания наблюдалось повышение уровня ИФН- $\gamma$ , по сравнению с группой контроля (6,2 пг/мл), с легкой формой (10,6 пг/мл) и со среднетяжелой формой (16,8 пг/мл),  $p \leq 0,01$ .

Такая же закономерность была выявлена с 8-го по 14-й дни от начала заболевания. Происходило дальнейшее повышение уровня ИФН- $\gamma$  при легкой форме (17,8 пг/мл), среднетяжелой форме (19,4 пг/мл), тяжелой форме COVID-19 (31,0 пг/мл), по сравнению с группой контроля, с максимальным повышением в группе с тяжелой формой,  $p < 0,001$  (рис. 31).

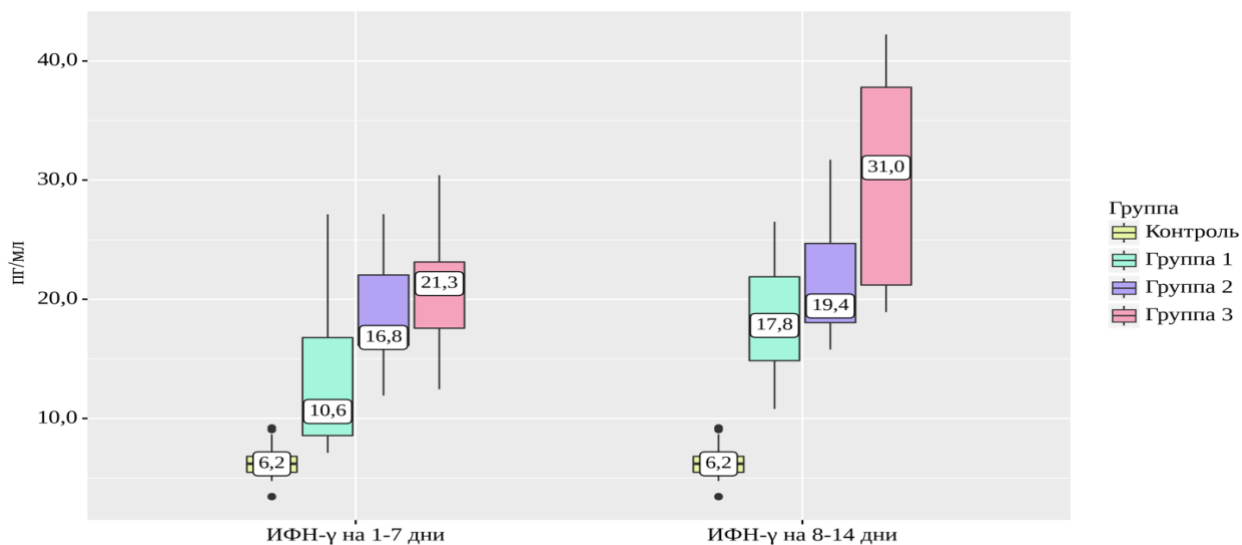


Рис. 31 – Динамика уровня ИФН-γ у детей с COVID-19 в зависимости от тяжести заболевания в различные периоды исследования

Для оценки вероятности тяжелой формы COVID-19 в зависимости от уровня ИФН-γ проведен ROC-анализ и получены ROC-кривые (рис. 32, 33).

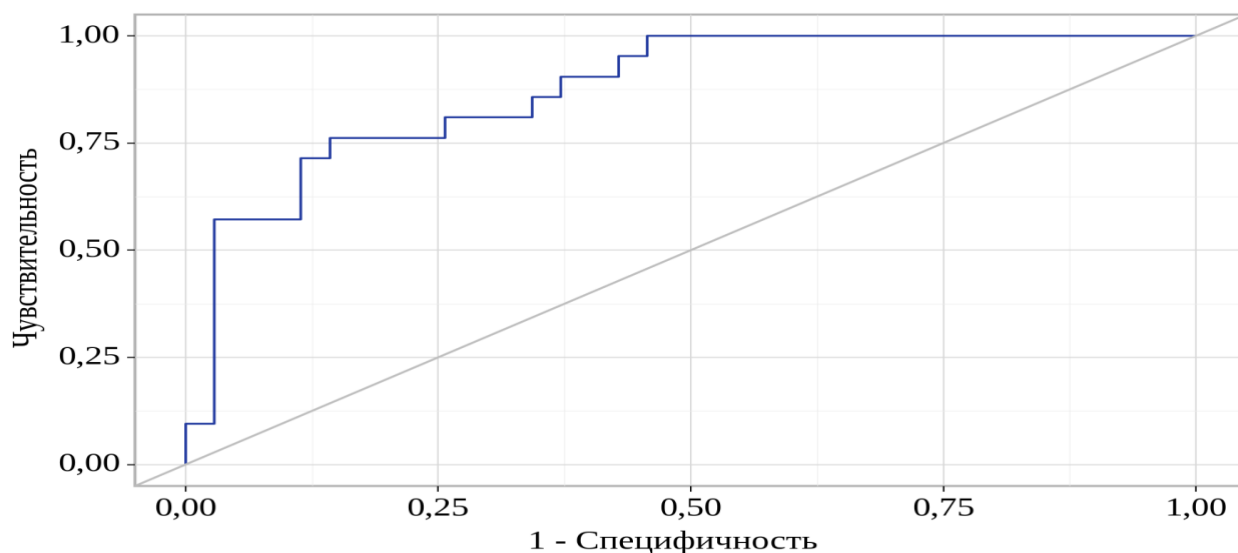


Рис. 32 – ROC-кривая уровня ИФН-γ на 1-7 дни, как предиктора тяжелой формы COVID-19

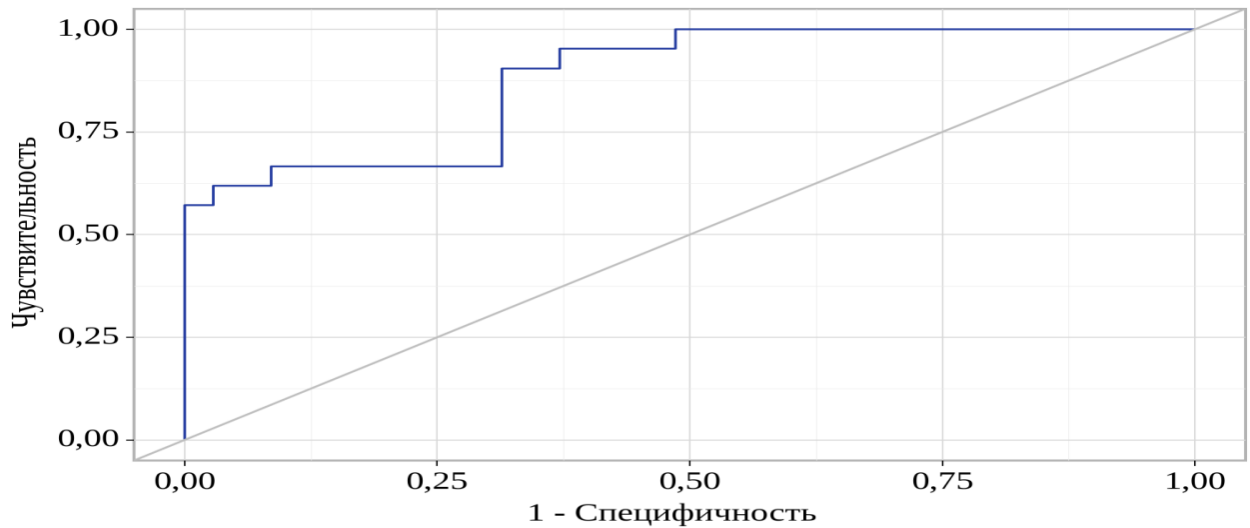


Рис. 33 – ROC-кривая уровня ИФН- $\gamma$  на 8-14 дни, как предиктора тяжелой формы COVID-19

Площадь под ROC-кривой на рис. 32 –  $0,88 \pm 0,05$  с 95% ДИ: 0,77-0,98, а на рис. 33 –  $0,88 \pm 0,05$  с 95% ДИ: 0,78 – 0,98, модели статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

Пороговое значение ИФН- $\gamma$  на 1-7 дни в точке cut-off составило 17,6 пг/мл (таб. 28). При уровне ИФН- $\gamma$  на 1-7 дни выше 17,6 пг/мл или равном этому показателю можно прогнозировать тяжелую форму заболевания. Чувствительность модели составили 76,2%, специфичность – 85,7% (рис. 34).

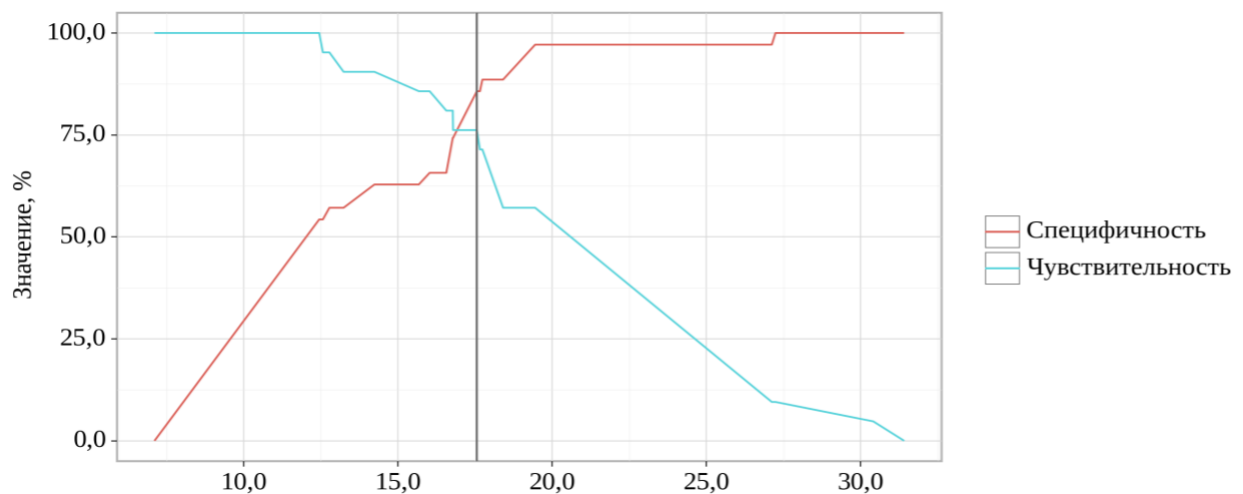


Рис. 34 – Чувствительность и специфичность модели в зависимости от пороговых значений ИФН- $\gamma$  на 1-7 дни



Пороговое значение ИФН- $\gamma$  на 8-14 дни в точке cut-off составило 25,4 пг/мл (таб. 28).

Таблица 28 – Диагностическая значимость уровня ИФН- $\gamma$  в прогнозировании тяжелой формы заболевания

Показатель	Порог	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %
ИФН- $\gamma$ (1-7 дни)	17,6	76,2	85,7	76,2	85,7
ИФН- $\gamma$ (8-14 дни)	25,4	61,9	97,1	92,9	81,0

Примечание: Se – чувствительность, Sp – специфичность, PPV – положительная предсказательная ценность, NPV – отрицательная предсказательная ценность.

При значении ИФН- $\gamma$  на 8-14 дни выше или равному 25,5 пг/мл можно прогнозировать тяжелую форму заболевания. Чувствительность и специфичность модели составили соответственно 61,9% и 97,1% (рис. 35).

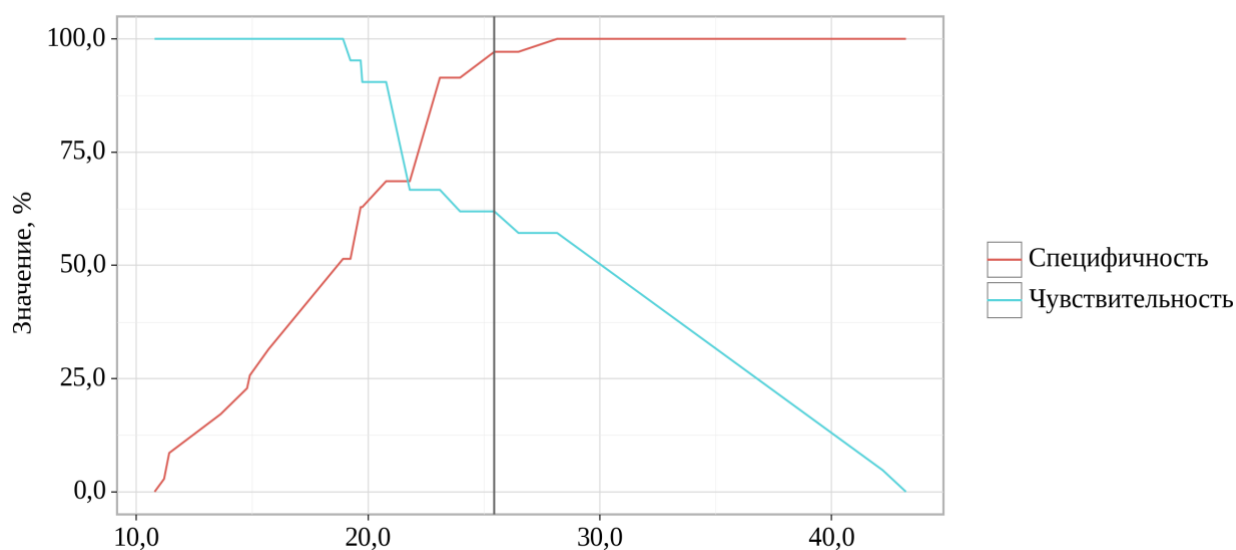


Рис. 35 – Чувствительность и специфичность модели в зависимости от пороговых значений ИФН- $\gamma$  на 8-14 дни

Нами выполнен корреляционный анализ взаимосвязи ИФН- $\gamma$  и НП (таб. 29).

Таблица 29 – Корреляционный анализ взаимосвязи ИФН- $\gamma$  и НП

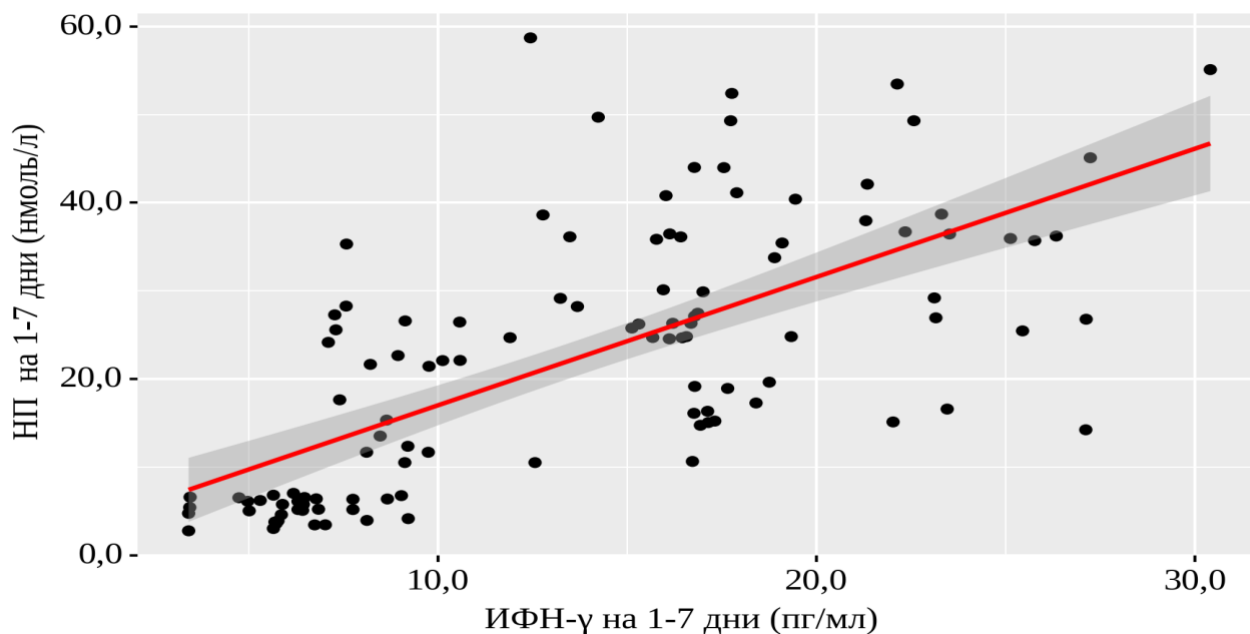
Показатель	Корреляционная связь		
	$\rho$	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ИФН- $\gamma$ – НП (1-7 дни)	0,636	Заметная	< 0,001*
ИФН- $\gamma$ – НП (8-14 дни)	0,799	Высокая	< 0,001*

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Оценка связи НП и ИФН- $\gamma$  на 1-7 дни показала прямую связь заметной тесноты. Наблюдаемая зависимость уровня НП от уровня ИФН- $\gamma$  на 1-7 дни может быть описана с помощью уравнения парной линейной регрессии:  $Y_{\text{НП на 1-7 дни}} = 1,269 \times X_{\text{ИФН-}\gamma \text{ на 1-7 дни}} + 6,054$ .

Увеличение уровня ИФН- $\gamma$  на 1 пг/мл предполагает увеличение уровня НП на 1-7 дни от начала заболевания на 1,3 нмоль/л.

Полученная модель может объяснить 27,7% наблюдаемой дисперсии уровней НП на 1-7 дни (рис. 36).

Рис. 36 – Корреляционная взаимосвязь НП и ИФН- $\gamma$  на 1-7 дни

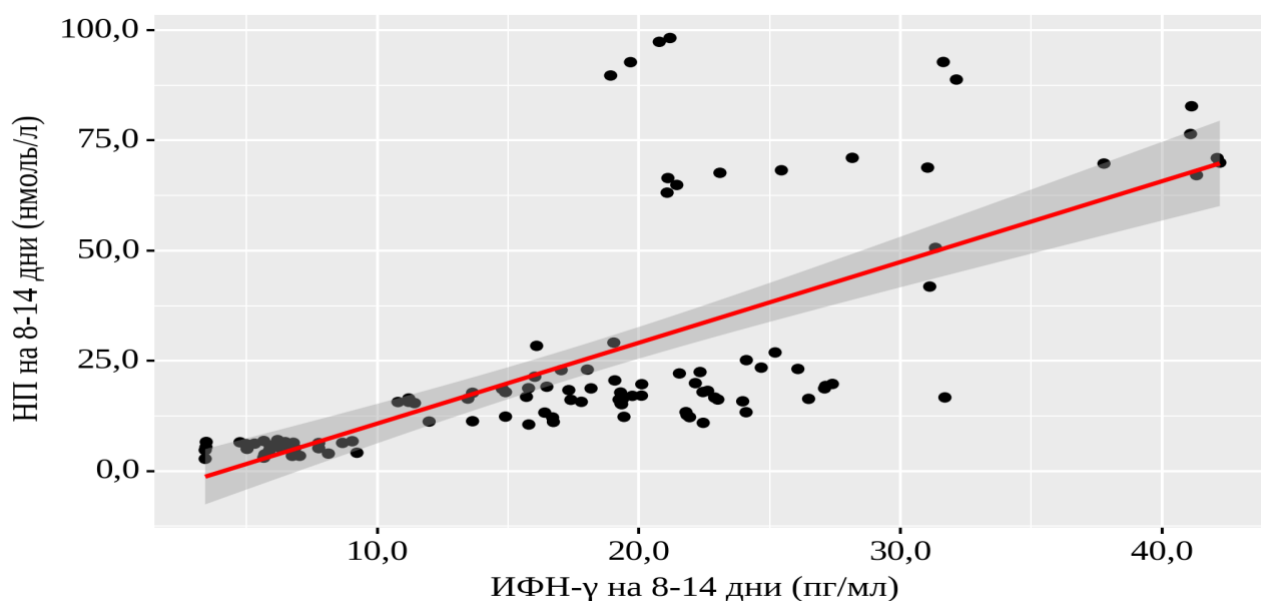


Рис. 37 – Корреляционная взаимосвязь НП и ИФН- $\gamma$  на 8-14 дни

При оценке связи НП и ИФН- $\gamma$  на 8-14 дни была установлена прямая связь высокой тесноты. Наблюдаемая зависимость уровня НП от уровня ИФН- $\gamma$  на 8-14 дни может быть описана с помощью уравнения парной линейной регрессии:  $Y_{\text{НП на 8-14 дни}} = 1,832 \times X_{\text{ИФН-}\gamma \text{ на 8-14 дни}} - 7,54$ .

При увеличении на 8-14 дни уровня ИФН- $\gamma$  на 1 пг/мл следует ожидать увеличение уровня НП на 1,8 нмоль/л. Полученная модель может объяснить 47,11% наблюдаемой дисперсии уровней НП на 8-14 дни (рис. 37).

Таким образом, у пациентов с легкой и среднетяжелой формой COVID-19 в ранние сроки развивается сильный противовирусный ответ, опосредованный ИФН, что обуславливает быстрое снижение вирусной нагрузки и предотвращает гиперцитокинемию [85, 99, 206]. Концентрация ИФН- $\alpha$  у детей с легкой и среднетяжелой формой в первые 8-14 суток болезни значительно превышает таковую у больных с тяжелой формой заболевания. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 обнаружены минимальные концентрации ИФН- $\alpha$  (на 1-7 сутки 2,9 пг/мл и на 8-14 сутки 1,3 пг/мл).

Уровень аутоиммунных антител к ИФН- $\alpha$ , напротив, при легкой (1,1-1,5 нг/мл) и среднетяжелой форме (1,2-1,7 нг/мл) COVID-19 значительно ниже, чем при тяжелой форме (12,1-16,5 нг/мл) заболевания. Высокие концентрации

аутоиммунных антител к ИФН- $\alpha$  (более 100 нг/мл) у пациентов с COVID-19 могут рассматриваться как предиктор неблагоприятного исхода заболевания [7, 133, 134, 276].

В нашем исследовании уровень ИФН- $\gamma$  был выше у детей с тяжелой формой заболевания (21,3-31,0 пг/мл). Это согласуется с мнением ряда авторов, что при тяжелой форме COVID-19 наблюдается повышение уровня ИФН- $\gamma$ , особенно при повреждении легких [103, 182, 196, 235, 275, 277, 284, 286, 290]. Другие, напротив, утверждают, что уровень ИФН- $\gamma$  существенно не отличался от референсных значений у детей с COVID-19 [223].

Нами были установлены корреляционные взаимосвязи. При увеличении аутоиммунных АТ на 8-14 сутки от начала заболевания на 1 нг/мл следует ожидать уменьшения уровня ИФН- $\alpha$  на 0,4 пг/мл. При увеличении ИФН- $\gamma$  на 1 пг/мл на 1-7 дни от начала заболевания следует ожидать увеличение НП на 1,3 нмоль/л, а на 8-14 сутки – на 1,8 нмоль/л.

В группе с тяжелой формой COVID-19 выявлены следующие закономерности. Низкая концентрация ИФН- $\alpha$  (< 5,4 пг/мл), высокие значения ИФН- $\gamma$  (> 17,6 пг/мл) и аутоиммунных антител к ИФН- $\alpha$  (> 5,3 нг/мл) в период репликации вируса являются признаками неблагоприятного течения заболевания. Дальнейший рост ИФН- $\gamma$  (> 24,5 пг/мл) и аутоиммунных антител к ИФН- $\alpha$  (> 5,2 пг/мл) к периоду патологического иммунного ответа может прогнозировать неблагоприятный исход заболевания и развитие осложнений.

Диагностическую ценность ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  и АТ к ИФН- $\alpha$  для прогнозирования тяжелой формы COVID-19 определяли с помощью прогностической модели. Высокая предсказательная ценность была установлена только для ИФН- $\alpha$  на 8-14 сутки, ИФН- $\gamma$  на 1-7 и 8-14 сутки от начала заболевания.

При уменьшении ИФН- $\alpha$  на 8-14 дни на 1 пг/мл риск тяжелой формы увеличивался в 23,4 раза (рис. 38), а при увеличении уровня ИФН- $\gamma$  на 1 пг/мл на 1-7 дни (рис. 39) – в 1,6 раза, на 8-14 дни (рис. 40) – в 1,4 раза (табл. 30).

Таблица 30 – Вероятность тяжелой формы заболевания в зависимости от уровня ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$

Показатели	Отношение шансов (95% ДИ)	p
ИФН- $\alpha$ (8-14 дни)	0,043 (0,006-0,310)	0,002*
ИФН- $\gamma$ (1-7 дни)	1,591 (1,208-2,096)	0,001*
ИФН- $\gamma$ (8-14 дни)	1,422 (1,153-1,754)	0,001*

Примечание: \* – влияние предиктора статистически значимо ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, в качестве факторов риска развития тяжелой формы заболевания установлено увеличение ИФН- $\gamma > 17,6$  пг/мл на 1-7 дни,  $> 25,4$  пг/мл на 8-14 дни и снижение уровня ИФН- $\alpha < 6,1$  пг/мл на 8-14 дни от начала заболевания.

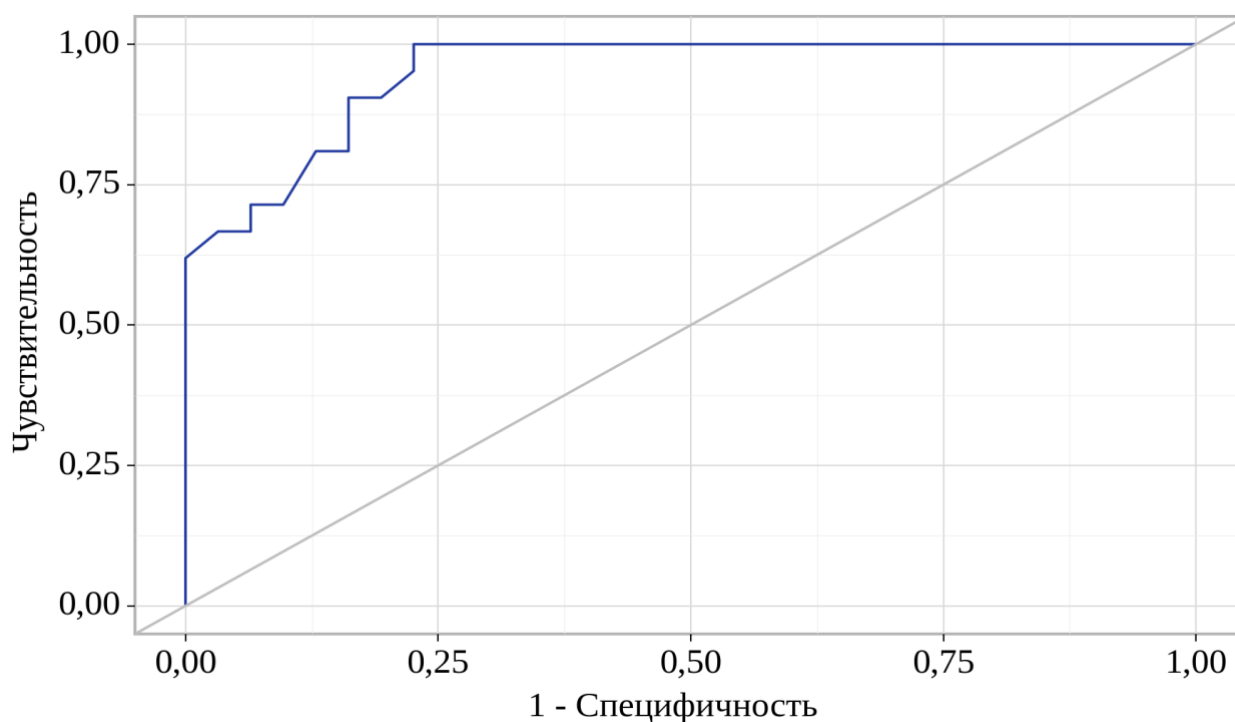


Рис. 38 – ROC-кривая, характеризующая зависимость тяжелой формы заболевания от уровня ИФН- $\alpha$

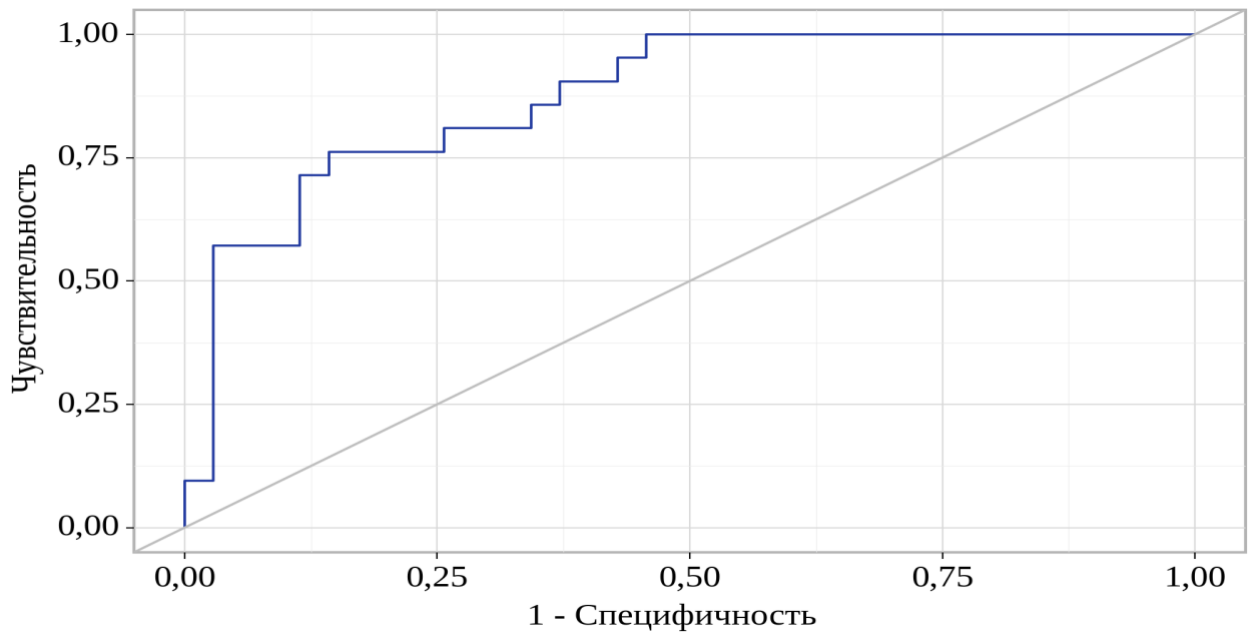


Рис. 39 – ROC-кривая, характеризующая зависимость тяжелой формы заболевания от уровня ИФН-  $\gamma$  на 1-7 дни

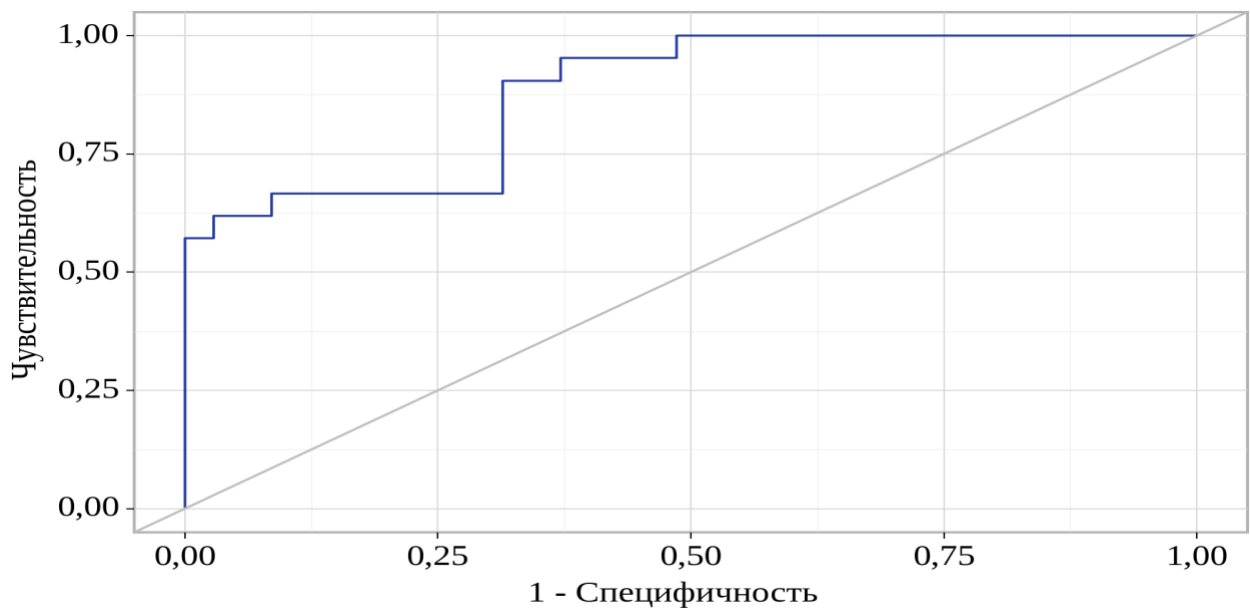


Рис. 40 – ROC-кривая, характеризующая зависимость тяжелой формы заболевания от уровня ИФН-  $\gamma$  на 8-14 дни

На основании полученных данных нами был разработан алгоритм ведения госпитализированных детей, с диагнозом COVID-19 (рис. 41).

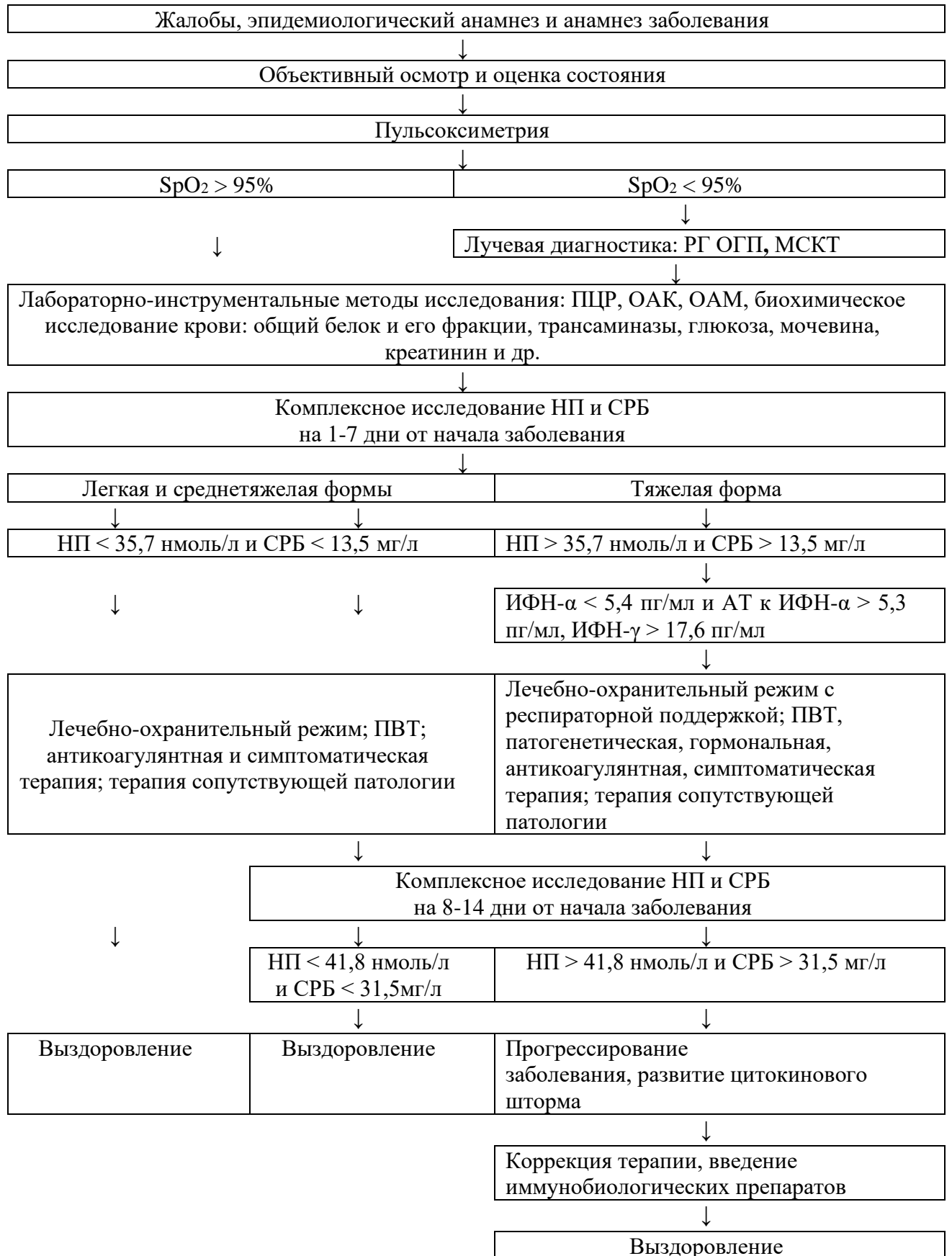


Рис. 41 – Алгоритм ведения детей с COVID-19

Предложенный клинико-лечебный алгоритм у детей с COVID-19 включает мониторинг общего состояния пациента с определением сатурации, применение лучевой диагностики (рентгенография ОГП, МСКТ) и лабораторно-инструментальный блок исследований. Важными точками в динамическом мониторинге и коррекции лечебного подхода является исследование плазменной концентрации НП и СРБ, интерферонового статуса.

В зависимости от тяжести состояния и клинического течения заболевания строится лечебно-охранительный режим с подбором базисной ПВТ, патогенетическая и симптоматическая терапии. В случае прогрессирования процесса производятся коррекционные мероприятия и переход на следующий уровень оказания медицинской помощи (введение иммунобиологических препаратов).

Персонализированный подход к диагностическому процессу с оценкой интерферонового статуса и воспалительных маркеров у детей с COVID-19 позволяет в ранние сроки выявить группу детей с высоким риском неблагоприятного течения.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глобальное распространение COVID-19 во всем мире и эпидемиологические закономерности возврата коронавирусных инфекций определяют необходимость изучения клинических особенностей, внелегочных проявлений, осложнений, долгосрочных последствий перенесенной инфекции у детей и прогностических маркеров неблагоприятного течения заболевания [77].

Детское население является непосредственным участником пандемии [41]. Возбудитель коронавирусной инфекции способен вызывать заболевание у детей разного возраста, включая период новорожденности [41, 61].

Эпидемиологический процесс пандемии COVID-19 в РФ, как и во всем мире, имел волнообразный характер. В России было зарегистрировано семь периодов (волн) эпидемиологического подъема заболеваемости COVID-19 [235].

Максимальная заболеваемость была зафиксирована в пятую волну подъема (10.01.2022-27.02.2022) и составила 905,37 на 100 тыс. населения при средней с 2021 г. по март 2022 г. – 155,3 на 100 тыс. населения. Доля детей в возрасте 0-17 лет в общей структуре заболевших увеличилась с 10% в 2020 г. до 18% в 2022 г. [13, 59, 65, 70, 294].

Первый этап нашего исследования заключался в проведении ретроспективного клинико-эпидемиологического анализа всех подтвержденных случаев COVID-19 у детей, госпитализированных в ГБУЗ СК «Краевая клиническая инфекционная больница» г. Ставрополя с мая 2020 года по май 2023 года. Пациенты были распределены на 3 клинические группы. В группу 1 было включено 62 ребенка с легкой формой заболевания, в группу 2 – 1171 пациент со среднетяжелой формой заболевания, в группу 3 – 26 детей с тяжелой формой. Степень тяжести COVID-19 определялась на основании временных клинических рекомендаций МЗ РФ [12, 59].

Всем пациентам выполнялось общепринятое стандартное обследование, в том числе клинический анализ крови, клинический анализ мочи,

биохимический анализ крови (СРБ, общий белок и его фракции, глюкоза, ЛДГ, АЛТ, АСТ, КФК, КФК МВ, мочевины, креатинин, фибриноген) и другие методы по показаниям.

С целью дополнительной диагностики осуществлялось исследование для определения уровней ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , аутоиммунных антител к ИФН- $\alpha$ , НП.

При поступлении пациентам осуществляли ПЦР исследование мазков со слизистой оболочки верхних дыхательных путей на РНК SARS COV2. Также выполнялась обзорная рентгенография, при необходимости – КТ органов грудной полости.

Пациенты получали комплексную этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию основного заболевания и сопутствующей патологии.

Полученные в исследовании данные подтверждены статистически. Для определения нормальности распределения количественные показатели описывались с помощью критерия Шапиро-Уилка (если число исследуемых было  $< 50$ ) или критерия Колмогорова-Смирнова (если число исследуемых было  $> 50$ ).

Количественные показатели при нормальном распределении оценивались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ); при отсутствии нормального распределения – с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Сравнение двух количественных показателей, если их распределение отличалось от нормального, проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни и критерия Краскела-Уоллиса. Для оценки диагностической значимости количественных признаков, применялся метод ROC-анализа. С помощью наивысшего значения индекса Юдена определялось разделяющее значение количественного признака в точке cut-off. Сравнение двух и более групп по количественному показателю при нормальном распределении определялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Сравнения проводились критерием Тьюки (при условии равенства

дисперсий) и критерием Геймса-Хауэлла (при неравных дисперсиях), а также парным t-критерием Стьюдента (для двух связанных выборок). Направление и теснота корреляционной связи двух количественных показателей выполнялись с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличных от нормальных). Прогностическая модель зависимости количественной переменной от факторов разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии и анализа ROC-кривых, метода логистической регрессии и коэффициента  $R^2$  Найджелкерка. С целью оценки статистической значимости различий относительных показателей использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Величину статистической значимости определяли не более  $p < 0,05$ .

Статистические расчеты выполняли на персональном компьютере с использованием Microsoft Excel 2010 (Microsoft Office, USA) и программы «Attestat 10.5.1.», «Statistica SPSS», «Primer of Biostat 4,0».

Было выделено 3 эпидемических периода: первый – с мая 2020 г. по апрель 2021 г. включительно, второй – с мая 2021 г. по апрель 2022 г. и третий – с мая 2022 г. по апрель 2023 г.

В нашей работе было установлено, что доля детей среди госпитализированных с диагнозом COVID-19 за период с мая 2020 года по апрель 2023 составила 11,1%, что согласуется со многими отечественными и зарубежными авторами [65, 144, 162, 240]. В 1-й эпидпериод число заболевших достигло 2,2% (101 из 4611), во 2-й – 13,0% (559 из 4309), в 3-й – 24,7% (599 из 2429). Увеличение заболеваемости связано с постепенным снятием ограничительных мероприятий по профилактике распространения COVID-19. Доля умерших детей в структуре летальности от COVID-19 за весь период пандемии составила 0,8% (5 из 619).

Динамика госпитализированной заболеваемости детей в 1-й эпидемический период составила 0,17 на 1000 детского населения во 2-й – 0,95 на 1000 детского населения, в 3-й – 0,98 детского населения.

В нашем исследовании количество госпитализированных детей с легкой формой заболевания составило 4,9%, со среднетяжелой формой – 93,0%, с

тяжелой – 2,1%, а из них с критической формой – 0,4%, что согласуется с данными зарубежных и отечественных авторов [86, 219, 294]. У детей намного чаще, чем у взрослых коронавирусная инфекция протекала бессимптомно, в легкой или среднетяжелой форме, реже возникала потребность в госпитализации [14, 36, 71, 185].

Более легкое течение инфекции у детей может быть связано с наличием вирус-вирусного взаимодействия и конкуренции вирусов, которые могут одновременно присутствовать на слизистой респираторного тракта [221]. Другая вероятная теория развития более легких форм COVID-19 у детей связана с различиями в экспрессии рецептора АПФ-2 [84]. Иным вероятным объяснением незначительных клинических проявлений заболевания в детском возрасте служит тот факт, что дети подвержены заражению от взрослых, и процесс заражения происходит вирусами второй и третьей генерации, не обладающими высокой вирулентностью [41]. Немаловажным фактором можно считать меньшую распространенность неблагоприятного преморбидного фона у детей. Детское население имеет более здоровые органы дыхательной системы [16, 41, 43].

Во всех эпидемических периодах отмечалось преобладание мальчиков с достоверными отличиями во 2 и 3 эпидсезонах. Полученные нами данные о наличии гендерных различиях также согласуется со многими зарубежными и отечественными авторами [55, 71, 83, 97, 111, 120, 177, 185].

Анализируя возрастную структуру госпитализированных пациентов, можно сделать вывод, что дети всех возрастных групп подвержены COVID-19 [41, 61]. За весь период выявлено, что чаще встречались дети грудного (27,8%) и раннего (28,9%) возрастов, реже дети дошкольного возраста (12,9%), раннего школьного возраста (15,8%) и подростки (14,6%). Следует отметить, что ежегодно увеличивалось количество детей, заболевших COVID-19, в возрасте до 1 года и 1-3 лет, а в других возрастных группах заболеваемость снижалась. Это связано с появлением штамма Омикрон, который широко распространялся среди детской популяции, особенно раннего возраста.

Эпидемиологический процесс заболевания в Ставропольском крае носил волнообразный характер. Установлено, что в 1-й эпидемический период происходило постепенное увеличение числа заболевших, без выраженных подъемов. После снятия ограничительных мероприятий по профилактике распространения COVID-19, уже во 2-м эпидемическом периоде быстро увеличивалось количество заболевших, достигнув пикового значения в январе (16,6%) и в феврале 2022 года (23,3%). Два пика было в 3-м периоде: в августе (25,5%), в сентябре (20,5%) 2022 года и, менее выраженный, в феврале (9,1%) и марте (11,5%) 2023 года. Коэффициент сезонности в этом периоде составил 66,4%.

Заражение детей происходило, преимущественно, в семейных очагах [16, 49, 46, 55, 119, 175, 222]. Наше исследование также показало преобладание внутрисемейного пути заражения (54,3%). Среди госпитализированных детей большее количество пациентов были городскими жителями (76,2%). Причинами этого могут быть: высокая плотность населения в городах, повышенная доля наиболее активной и часто путешествующей части населения, более высокий уровень лабораторной диагностики [16, 41].

Мы проанализировали сроки госпитализации и установили, что дети с тяжелой формой COVID-19 поступают на стационарное лечение преимущественно в ранние сроки (80,8%), в первые 7 дней от начала болезни. Дети с COVID-19 обращались в стационар за медицинской помощью в среднем на  $6,8 \pm 0,6$  сутки от начала заболевания. Госпитализация детей с тяжелой формой COVID-19 в ранние сроки болезни связана с быстрым прогрессированием заболевания, ухудшением клинической картины в течение нескольких дней от появления первых симптомов, быстрым нарастанием тяжести.

Основная масса пациентов поступала на стационарное лечение по линии СМП (58,2%). Самообращения были зарегистрированы в 19,7% случаев. Дети с тяжелой формой заболевания чаще переводились из других лечебных учреждений, как правило, из других районов или городов Ставропольского края

(69,2%). Полученные данные связаны с более высокой материально-технической базой краевых стационаров, их способностью оказывать специализированную помощь детям с инфекционной патологией.

В проведенном нами исследовании было установлено, что большая часть детей с тяжелой формой заболевания (76,9%) не обращались за медицинской помощью или не получали на амбулаторном этапе противовирусную терапию, а дети с легкой формой, напротив, получали противовирусную терапию в 66,1% случаев. В литературе имеется немало сведений, подтверждающих тот факт, что назначение противовирусной терапии в ранние сроки, а именно, препаратов рекомбинантного интерферона, имеет патогенетическое обоснование и предотвращает развитие тяжелых форм заболевания [28, 177, 185, 239].

Таким образом, несвоевременное обращение за медицинской помощью и отказ от противовирусной терапии при появлении симптомов заболевания следует считать факторами, отягчающими заболевание.

Нами установлено, что тяжелые формы COVID-19 чаще развивались у детей первого года жизни (30,8%) и у подростков (42,3%) с отягощенным преморбидным фоном (100%). Индекс коморбидности составил 2,7. В исследовании было выявлено, что практически у каждого второго ребенка (44,1%) имелись фоновые заболевания или состояния, а в группе с тяжелой формой COVID-19 – у 100% пациентов. Все это потенциально оказало влияние на тяжесть инфекционного процесса. В группе же с легким течением заболевания преобладали дети без фоновой патологии (77,4%). Вероятность неблагоприятных событий выше у пациентов с коморбидностью и иммуносупрессией, а также у детей младшей возрастной группы [2, 16, 59, 97, 115, 185, 202].

При тяжелой форме заболевания факторами риска явились заболевания ЦНС (ДЦП, задержка психомоторного и речевого развития, эпилепсия, нейродегенеративные заболевания, ПРОП ЦНС, аутизм, умственная отсталость) (73,1%), ВПР (пороки сердца, головного мозга, почек, ЖКТ) (65,4%), ВУИ в анамнезе (30,8%), эндокринная патология, в том числе,

ожирение (30,8%). Таким образом, подтверждение неблагоприятного влияния сопутствующей патологии на прогноз заболевания получено и в нашем исследовании.

COVID-19 у детей характеризуется широким спектром клинических проявлений [7, 140]. Согласно нашим наблюдениям, основными клиническими синдромами во всех изучаемых группах были: общеинтоксикационный, катаральный и гастроинтестинальный синдромы, бронхолегочные нарушения, что совпадает с аналогичными данными других исследований [2, 7, 16, 55, 111, 133 144, 159, 166, 235]. Частота клинических синдромов была максимальной у детей с тяжелой формой заболевания – интоксикационный (100%), бронхолегочные нарушения (92,3%), катаральный (61,6%) и гастроинтестинальный (50,0%), геморрагический (23,1%).

В исследовании было установлено, что основными жалобами при поступлении в стационар явились повышение температуры до фебрильных цифр (94,4%), снижение аппетита (73,9%), кашель (68,5%), бледность кожных покровов (61,1%), слабость и вялость (59,6%), затрудненное носовое дыхание (45,3%), диарея (30,4%) и рвота (25,4%), головная боль (9,6%), головокружение (5,9%).

В отечественной и зарубежной литературе имеется немало сведений о том, что повышение температуры тела и кашель являются наиболее частыми симптомами [144, 166, 295]. Важными проявлениями COVID-19 у детей в некоторых работах были конъюнктивит и слезотечение, не выявленные у наших пациентов [177, 184, 185, 236, 238]. По литературным данным, заложенность носа или ринорея встречалась в 13,5% случаев, что несколько отличается от наших данных (45,3%) [130]. В ряде клинических исследований, головокружение не наблюдалось у пациентов до 18 лет [133, 217, 235]. В нашей работе этот симптом был выявлен в 5,9% случаев. По данным других исследователей, желудочно-кишечные проявления регистрировались у 2-3% пациентов [111], а в нашем случае, значительно чаще – диарея (30,4%) и рвота (25,4%). В последнее время увеличилось число публикаций рассказывающих о

кожных проявлениях COVID-19 у детей [29, 82, 112, 173, 240], но в нашем исследовании данные проявления встречались только в рамках мультисистемного воспалительного синдрома (0,3%).

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что клиническая картина COVID-19 у большинства детей характеризуется признаками сезонных ОРВИ, что затрудняет дифференциальную диагностику с другими острыми респираторными инфекциями и требует проведения обязательного лабораторного обследования.

У 30% детей возможно развитие осложнений, включающих ОРДС, инфекционно-токсический шок, неврологические нарушения, острое повреждение почек, острое повреждение сердца, аритмию, дисфункцию печени и почек, вторичную инфекцию, геморрагический синдром [133, 154, 234, 286], MIS-C [189, 204].

В нашем исследовании осложнения развивались преимущественно у детей с тяжелой формой заболевания. В структуре осложнений документировались неврологические нарушения (46,2%), пневмония с острой дыхательной недостаточностью (43,0%), легочно-плевральные осложнения (23,1%), кардиомиопатия (34,6%), геморрагический синдром (23,1%), полиорганная недостаточность (19,2%), мультисистемный воспалительный синдром (11,5%).

Очевидно, что поиск ранних маркеров для диагностики тяжелых и осложненных форм COVID-19 у детей поможет уменьшить риск неблагоприятных последствий. Это и явилось целью следующих этапов нашего исследования.

На втором этапе нами проводилось динамическое определение концентраций СРБ и НП, которые являются прогностическими маркерами, позволяющими судить о тяжести заболевания, наряду с прочими белками острой фазы воспаления.

Определение концентраций маркеров проводилось в четырех группах. В группу 1 вошли 35 пациентов с легкой формой заболевания, в группу 2 – 25



пациентов со среднетяжелой формой, а группу 3 составили 21 пациент с тяжелой и критической формой. Группу контроля составили 31 здоровый ребенок. Определение уровня СРБ и НП проводилось дважды: на 1-7 дни и с 8 по 14-й дни от начала заболевания.

С помощью комплексного динамического изучения показателей НП и СРБ возможно проводить не только раннюю диагностику COVID-19 у детей, но и прогнозировать развитие тяжелой формы заболевания, вовремя корректировать проводимую терапию.

В ходе нашей работы были получены данные, согласно которым, в качестве фактора риска развития тяжелой формы COVID-19 целесообразно использовать увеличение уровня СРБ более 13,5 мг/л на 1-7 сутки и более 31,5 мг/л на 8-14 день от начала заболевания. Прогностически неблагоприятным маркером у пациентов с COVID-19 является повышение уровня СРБ более 64,79 мг/л [3, 109, 116, 154]. Аналогичные данные были получены и в других исследованиях. По материалам ресурса UpToDate, уровень СРБ, ассоциированный с тяжелым течением COVID-19, превышает 100 мг/л (нормальное значение – менее 8 мг/л) [3, 137, 186].

Согласно полученным результатам, уровень СРБ в группе с легкой формой COVID-19 был в пределах референсных значений во все периоды заболевания. Иные данные были получены в группе со среднетяжелой формой заболевания; у пациентов наблюдалось повышение уровня СРБ с 8 по 14 дни, но не более 3 норм. В группе с тяжелой формой заболевания отмечалось повышение концентрации СРБ ( $p < 0,05$ ) во всех периодах заболевания, с максимальным повышением СРБ с 8 по 14 дни от начала заболевания. Этот период соответствовал периоду патологического иммунного ответа. Результаты нашего исследования и ряда других работ сообщают о том, что НП можно использовать в качестве диагностического теста для ранней диагностики вирусных инфекций, в том числе и COVID-19, независимо от тяжести заболевания [14, 18, 20, 21, 22, 39, 44, 116, 118, 228, 240, 269, 270, 287]. В нашем исследовании при любой форме COVID-19 уже в начале заболевания уровень

НП был выше референсных значений. По данным литературы известно, что если у пациентов при поступлении в стационар уровень НП  $> 45$  нмоль/л, то у них в 4 раза выше риск летальности, в 14 раз выше риск госпитализации в ОРИТ и в 16 раз выше риск перевода на ИВЛ, по сравнению с пациентами, у которых уровень НП  $\leq 45$  нмоль/л [228, 287]. Тяжелая форма в нашем исследовании прогнозировалась при уровне НП  $\geq 35,7$  нмоль/л на 1-7 сутки и  $\geq 41,8$  нмоль/л на 8-14 сутки от начала заболевания.

Снижение уровня НП с 8 по 14 дни от начала заболевания (период патологического иммунного ответа) прогнозирует благоприятное течение заболевания [148]. Аналогичные данные получены и в нашем исследовании. При легкой и среднетяжелой форме заболевания наблюдалось снижение уровня НП с 8 по 14 дни от начала заболевания. Напротив, при тяжелой форме COVID-19 происходило дальнейшее нарастание уровня НП, что указывает на неблагоприятный исход заболевания. В отечественной и зарубежной литературе немало сведений, которые согласуются с нашими данными [228, 271, 287]. Так, у пациентов с тяжелым SARS высокий уровень НП обнаруживается уже первые дни появления симптомов заболевания. Максимально показатели нарастают через 3 дня, а повышенные показатели сохраняются в течение 9 дней от начала заболевания [19, 20, 21].

Таким образом, уровень НП  $< 35,7$  нмоль/л, в сочетании с низким уровнем СРБ ( $< 13,5$  мг/л) в период репликации вируса – предиктор благоприятного течения заболевания.

Напротив, высокие концентрации СРБ ( $\geq 13,5$  мг/л) и НП ( $\geq 35,7$  нмоль/л) в период репликации вируса являются признаками неблагоприятного течения заболевания. Дальнейшее увеличение уровней СРБ ( $\geq 31,5$  мг/л) и НП ( $\geq 41,8$  нмоль/л) к периоду патологического иммунного ответа характеризует прогрессирование заболевания, возможный неблагоприятный исход и развитие осложнений.

Выявленные в ходе исследования корреляции уровней СРБ и НП показали, что при увеличении НП на 1 нмоль/л следует ожидать увеличение

СРБ на 0,3 мг/л на 1-7-й дни от начала заболевания, а на 8-14 дни – на 1,1 мг/л.

Определена диагностическая ценность НП на 1-7 дни от начала заболевания. При увеличении уровня НП в эти сроки на 1 нмоль/л риск тяжелой формы увеличивается в 1,1 раз.

Третьим этапом нашего исследования было изучение интерферонового статуса, а именно, уровней ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , аутоиммунных антител к ИФН- $\alpha$ , в тех же группах детей, отобранных для второго этапа. Забор крови проводился дважды – с 1-го 7-й дни и с 8-го по 14-й дни от начала заболевания.

В отечественной и иностранной литературе имеется немало сведений о том, что ИФН- $\alpha$  играет значительную роль в реализации противовирусного ответа, подавляет репликацию вируса, подавляет системный гипервоспалительный ответ [51, 116]. Содержание ИФН- $\alpha$  у пациентов с легким и среднетяжелым течением в течение первых 8-14 дней болезни значительно превышает таковое у больных с тяжелым течением заболевания. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 обнаружены минимальные концентрации ИФН- $\alpha$  (на 1-7 сутки 2,9 пг/мл и на 8-14 сутки 1,3 пг/мл).

Таким образом, у детей с легким и среднетяжелым течением COVID-19 уже в ранние сроки развивается мощный противовирусный ответ, опосредованный ИФН, что обеспечивает быстрое снижение вирусной нагрузки и предотвращение гиперцитокинемии [51, 99, 206, 247]. В клинических исследованиях показано, что у пациентов с тяжелой и критической формой COVID-19 наблюдался не только сниженный [51, 208], но и отсроченный синтез ИФН I типа [28]. Это приводит к раннему синтезу провоспалительных цитокинов и развитию цитокинового шторма [28, 134].

В нашем исследовании уровень ИФН- $\gamma$  был выше у детей с тяжелой формой заболевания (21,3-31,0 пг/мл). В большинстве исследований сообщается, что при COVID-19 концентрация ИФН- $\gamma$  в крови возрастает вместе с вирусной нагрузкой [26, 229]. Ранее связь с высокой концентрацией ИФН- $\gamma$  с тяжестью воспаления в легких была показана для инфекций, вызванных SARS-CoV-1 и MARS-CoV [28, 103, 182, 196, 235, 275, 277, 284, 286, 290]. Высокая

концентрация ИФН- $\gamma$  в крови больного COVID-19 служит надежным показателем для направления его в палату интенсивной терапии [170, 190]. Другие авторы, напротив, утверждают, что уровень ИФН- $\gamma$  существенно не отличался от референсных значений у детей с COVID-19 [223].

Содержание ИФН- $\alpha$  в крови детей с легким и среднетяжелым течением в течение первых 14 дней болезни значительно превышает таковое у детей с тяжелым течением заболевания. Аутоиммунные антитела, нейтрализующие интерферон I типа, в том числе и ИФН- $\alpha$ , подавляют врожденные противовирусные ответы, ухудшают способность контролировать репликацию вируса и усиливают тяжесть заболевания COVID-19 [102, 103, 246].

Тяжелая форма COVID-19 прогнозировалась при уровне ИФН- $\alpha$   $< 5,4$  пг/мл на 1-7 сутки и  $< 6,1$  пг/мл на 8-14 сутки от начала заболевания. Следует отметить, что на 8-14 сутки от начала заболевания риск тяжелой формы заболевания повышался в 23,4 раза при снижении уровня ИФН- $\alpha$  на 1 пг/мл.

В качестве фактора риска развития тяжелой формы COVID-19 установлено увеличение АТ к ИФН- $\alpha$   $\geq 5,3$  нг/мл на 1-7 дни и  $\geq 5,2$  нг/мл на 8-14 дни от начала заболевания.

В результате проведенного корреляционного анализа взаимосвязи ИФН- $\alpha$  и АТ к ИФН- $\alpha$  установлено, что при увеличении АТ к ИФН- $\alpha$  на 8-14 дни от начала заболевания на 1 нг/мл следует ожидать уменьшение ИФН- $\alpha$  на 8-14 дни на 0,4 пг/мл.

Уровень ИФН- $\gamma$  был выше у пациентов при тяжелой форме заболевания на всех этапах исследования, по сравнению с другими группами. Тяжелая форма COVID-19 прогнозировалась при уровне ИФН- $\gamma$   $\geq 17,6$  пг/мл на 1-7 сутки и  $\geq 25,5$  пг/мл на 8-14 дни от начала заболевания.

В ходе корреляционного анализа установлено, что при увеличении уровня ИФН- $\gamma$  на 1 пг/мл следует ожидать увеличения уровня НП на 1,3 нмоль/л на 1-7 дни от начала заболевания, на 8-14 дни – на 1,8 нмоль/л. Следует отметить, что при увеличении уровня ИФН- $\gamma$  на 8-14 дни от начала заболевания на 1 пг/мл риски тяжелой форма увеличивались в 1,4 раза.

Таким образом, уровень ИФН- $\alpha$   $> 5,4$  пг/мл, АТ к ИФН- $\alpha$   $< 5,3$  нг/л и ИФН- $\gamma$   $< 17,6$  пг/л в период репликации вируса – признак благоприятного течения заболевания. Напротив, снижение уровня ИФН- $\alpha$   $< 5,4$  пг/мл, и повышение АТ к ИФН- $\alpha$   $\geq 5,3$  нг/л и ИФН- $\gamma$   $\geq 17,6$  пг/л в период репликации вируса – признак неблагоприятного течения COVID-19. Дальнейшее нарастание уровней ИФН- $\gamma$   $\geq 25,5$  пг/л, сохранение уровня АТ к АТ к ИФН- $\alpha$   $\geq 5,2$  нг/л и снижение уровня ИФН- $\alpha$   $< 6,1$  пг/л к периоду патологического иммунного ответа характеризует прогрессирование заболевания, развитие осложнений и возможный неблагоприятный исход.

Определена диагностическая ценность ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  для прогнозирования тяжелой формы COVID-19. При уменьшении уровня ИФН- $\alpha$  на 8-14 дни на 1 пг/мл риск тяжелой формы увеличивался в 23,4 раза, а при увеличении уровня ИФН- $\gamma$  на 1 пг/мл на 1-7 дни – на 1,6 раза, на 8-14 дни – в 1,4 раза.

## ВЫВОДЫ

1. Заболеваемость коронавирусной инфекцией COVID-19 у детей Ставропольского края характеризуется установлением двухпиковой сезонности к окончанию пандемии, высоким коэффициентом сезонности (66,4%), внутрисемейным путем заражения (54,3%). К особенностям COVID-19 среди госпитализированных детей относятся преобладание мальчиков (57,1%), детей раннего (28,9%) и грудного (27,8%) возраста, доминирование среднетяжелых форм (93%), риск развития тяжелых форм (2,1%) и летального исхода (0,4%).
2. Тяжелые и критические формы COVID-19 развиваются у подростков (42,3%) и у детей первого года жизни (30,8%) с отягощенным преморбидным фоном (100%, индекс коморбидности – 2,7). Среди коморбидной патологии лидируют неврологические заболевания (73,1%), врожденные пороки развития (65,4%), эндокринная патология, в том числе, ожирение (30,8%), внутриутробные инфекции в анамнезе (30,8%). К факторам, отягчающим заболевание, следует отнести несвоевременное обращение за медицинской помощью и отказ от противовирусной терапии в ранние сроки болезни (76,9%).
3. Структура осложнений тяжелых форм COVID-19 представлена неврологическими (46,2%), легочно-плевральными нарушениями (23,1%), синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (23,1%), мультисистемным воспалительным синдромом (11,5%), кардитом (7,7%).
4. Предикторами тяжелой формы заболевания в период репликации вируса являются значения С-реактивного белка  $\geq 13,5$  мг/л, неоптерина  $\geq 35,7$  нмоль/л, аутоиммунных антител к интерферону- $\alpha$   $\geq 5,3$  нг/л, интерферона- $\gamma$   $\geq 17,6$  пг/л в сочетании с низким уровнем интерферона- $\alpha$  ( $< 5,4$  пг/мл).

5. О прогрессировании заболевания и риске неблагоприятного исхода свидетельствует дальнейшее нарастание к периоду патологического иммунного ответа уровней С-реактивного белка  $\geq 31,6$  мг/л, неоптерина  $\geq 41,8$  нмоль/л, интерферона- $\gamma$   $\geq 25,5$  пг/л, аутоиммунных антител к интерферону- $\alpha$   $\geq 5,2$  нг/л и снижение показателей интерферона- $\alpha$   $< 6,1$  пг/л.
6. С помощью прогностических моделей установлено, что, при увеличении в 1-7-й дни заболевания уровня неоптерина на 1 нмоль/л риск тяжелой формы COVID-19 увеличивался в 1,1 раза, а интерферона- $\gamma$  на 1 пг/мл – в 1,6 раза. На 8-14-й дни заболевания при увеличении показателей интерферона- $\gamma$  на 1 пг/мл риск неблагоприятного исхода COVID-19 увеличивается в 1,4 раза, а значений интерферона- $\alpha$  на 1 пг/мл – уменьшается в 23,4 раза.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У детей с COVID-19 для дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных инфекций можно использовать неоптерин в качестве раннего высокочувствительного диагностического маркера.
2. Для ранней диагностики тяжелых форм COVID-19 наряду с стандартными клинико-лабораторными и инструментальными исследованиями рекомендовано проводить комплексное динамическое определение уровней неоптерина и интерферонового статуса (интерферона- $\alpha$ , аутоиммунных антител к интерферону- $\alpha$ , интерферона- $\gamma$ ).
3. Использовать повышение содержания в крови С-реактивного белка  $\geq 13,5$  мг/л и неоптерина  $\geq 35,7$  нмоль/л в период репликации вируса в качестве ранних маркеров неблагоприятного течения COVID-19 у детей.
4. Использовать минимальные значения интерферона- $\alpha$  ( $< 5,4$  пг/мл) в сочетании с высокими уровнями аутоиммунных антител к интерферону- $\alpha$   $\geq 5,3$  нг/л и интерферона- $\gamma$   $\geq 17,6$  пг/л в начале заболевания для прогнозирования неблагоприятного сценария заболевания и в качестве критериев для возможного назначения препаратов рекомбинантного интерферона.



## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Проведенная диссертационная работа представляет собой законченное исследование. Вместе с тем, имеются перспективы для дальнейшей разработки темы по формированию и применению комплекса мероприятий детям с COVID-19 на стационарном этапе оказания медицинской помощи, а также перспективы создания алгоритма лечебно-диагностических мероприятий, направленных на выявление в ранние сроки детей с высоким риском неблагоприятного течения заболевания, улучшение исходов заболевания и совершенствование тактики персонализированной терапии.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АБТ – антибактериальная терапия
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа
- АСТ – аспартатаминотрансфераза
- АТ – антитела
- АТ-2 – альвеолоциты 2-го типа
- ВИЧ-1 – вирус иммунодефицита человека 1-го типа
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ВПР – врожденные пороки развития
- ВУИ – внутриутробная инфекция
- ДИ – доверительный интервал
- ДН – дыхательная недостаточность
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ДЦП – детский церебральный паралич
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИФА – иммуноферментный анализ
- ИФН – интерферон
- КФК – креатинфосфокиназа
- КФК-МВ – креатинфосфокиназа МВ-фракция
- КТ – компьютерная томография
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение
- МВС – мочевыделительная система
- НП – неоптерин
- ОАК – общий анализ крови
- ОАМ – общий анализ мочи
- ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОРДС – острый респираторный дистресс синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПВТ – противовирусная терапия

ПКТ – прокальцитонин

ПОН – полиорганная недостаточность

ПРОП ЦНС – последствия раннего органического поражения центральной нервной системы

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

СМП – скорая медицинская помощь

СРБ – С-реактивный белок

ЮРА – ювенильный ревматоидный артрит

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ЦНС – центральная нервная система

COVID-19 – коронавирусная инфекция

Ig – иммуноглобулины

IL – интерлейкин

MIS-C – мультисистемный воспалительный синдром

TMPRSS2 – трансмембранная сериновая протеаза 2-го типа

TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$

SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2 возбудитель коронавирусной инфекции

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Альфа, бета, гамма, дельта: какие варианты коронавируса выделены и чем они отличаются [Электронный ресурс]. – Эл. клиника. – 2021. – Режим доступа: <https://el-klinika.ru/alfa-beta-gamma-delta-kakie-varianty-koronavirusa-vydeleny-i-chem-oni-otlichayutsya/>
2. Анализ течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей / И. Е. Иванова, В. А. Родионов, К. Д. Бурцев [и др.] // Здоровоохранение Чувашии. – 2021. – № 3. – С. 34-44. – DOI: 10.25589/GIDUV.2021.53.93.006
3. Андреева, Е. А. С-реактивный белок в оценке пациентов с респираторными симптомами до и в период пандемии COVID-19 / Е. А. Андреева // Русский медицинский журнал. – 2021. – № 6. – С. 14-17.
4. Арипова, Т. У. Цитокины как предикторы тяжести заболевания у пациентов с COVID-19 / Т. У. Арипова, М. И. Шамсутдинова, Г. Б. Холбоева // Евразийский журнал медицинских и естественных наук. – 2023. – Т. 3, № 6. – Р. 86–95. – DOI: 10.47843/2074-9120\_2021\_1\_89
5. Аутоантитела к интерферону альфа и их значение при COVID-19 / С. С. Петриков, Н. В. Боровкова, К. А. Попугаев [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2022. – Т. 12, № 2. – С. 279-287. – DOI: 10.15789/2220-7619-AAA-1789
6. Баздырев, Е. Д. Коронавирусная инфекция – актуальная проблема XXI века / Е. Д. Баздырев // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2020. – Т. 9, № 6. – С. 6-16.– DOI: 10.17802/2306-1278-9-16.
7. Богомолова, И. К. Характеристика новой коронавирусной инфекции у детей / И. К. Богомолова, В. Н. Перегоедова, А. А. Бабкин // Забайкальский медицинский вестник. – 2020. – № 4. – С. 128-136. – DOI: 10.52485/19986173\_2020\_4\_128.
8. Болевич, С. Б. Комплексный механизм развития COVID-2019 / С. Б. Болевич, С. С. Болевич // Сеченовский вестник. – 2020. – Т. 11, № 2. – DOI: 10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61

9. Ведение детей с заболеванием, вызванным новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2) / Ю. С Александрович, Е. Н Байбарина, А. А Баранов [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 103-118. – DOI: 10.15690/pf.v17i2.2096.
10. Владыко, А. С. Происхождение инфекций и соматических заболеваний: COVID-19 / А. С. Владыко // Школа науки. – 2020. – Т. 2, № 27. – С. 10-13. – DOI: 10.5281/zenodo.3725689.
11. Временное руководство по лабораторной диагностике COVID-19 в условиях пандемии: методические рекомендации № 89 / А. Н. Цибин, М. Ф. Латыпова, О. И. Иванушкина [и др.] – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. – 64 с.
12. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020). – М.: Минздрав России, 2020. – 236 с.
13. Гендерно-возрастная характеристика пациентов с COVID-19 на разных этапах эпидемии в Москве / В. Г. Акимкин, С. Н. Кузин, Т. А. Семенович [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. – № 4. – С. 27-35. – DOI: 10.21055/0370-1069-2020-3-27-35.
14. Горелов, А. В. Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей в Российской Федерации / А. В. Горелов, С. В. Николаева, В. Г. Акимкин // Инфекционные болезни. – 2020. – Т. 18, № 3. – С. 15-20. – DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-15-20.
15. Горелов, А. В. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: особенности течения у детей в Российской Федерации / А. В. Горелов, С. В. Николаева, В. Г. Акимкин // Педиатрия им. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 6. – С. 57-62.
16. Греков, И. С. Клинико-эпидемиологические особенности коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей. Обзор литературы / И. С. Греков, А. В. Налетов // Медико-социальные проблемы в семье. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 75-82
17. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): актуальная информация и клиническое наблюдение / М. Г. Кантемирова, Ю. Ю. Новикова, Д. Ю.

- Овсянников [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 219-229.
18. Динамика уровней неоптерина в крови и моче у больных ОРВИ различной этиологии / М. М. Кутателадзе, К. Р. Дудина, О. О. Знойко [и др.] // Лечащий врач. – 2016. – № 2. – С. 84.
19. Динамика уровней неоптерина, прокальцитонина и С-реактивного белка в крови у больных с острыми заболеваниями респираторного тракта / К. Р. Дудина, М. М. Кутателадзе, О. О. Знойко [и др.] // Лечащий врач. – 2016. – № 1. – С. 75.
20. Динамика уровней неоптерина, прокальцитонина и С-реактивного белка в крови у больных с острыми заболеваниями респираторного тракта / К. Р. Дудина, М. М. Кутателадзе, О. О. Знойко [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2014. – № 95. – С. 6.
21. Динамика уровня неоптерина у пациентов с опоясывающим герпесом / А. Л. Якубенко, А. А. Яковлев, В. Б. Мусатов [и др.] // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 7, № 4. – С. 218-226.
22. Есть ли связь обмена железа с течением COVID-19? / Ю. П. Орлов, В. Т. Долгих, Е. И. Верещагин [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 6-13. – DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-6-13.
23. Иванова, И. Е. Особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей / И. Е. Иванова, В. А. Родионов // Здоровоохранение Чувашии. – 2020. – № 2. – С. 50-59.
24. Интерфероны: патогенетическое обоснование при лечении наружного генитального эндометриоза и клиническая эффективность / Е. И. Дурнева, Д. И. Соколов, М. И. Ярмолинская [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68, № 1. – С. 47-48.
25. Интерфероны: роль в патогенезе и место в терапии и профилактики COVID-19: методическое пособие для врачей / Т. В. Косенкова, И. Л. Никитина, Д. О. Иванов. [и др.]. – Санкт-Петербург, 2020. – 63 с.

26. Кажина, В. А. Предикторы неблагоприятного исхода при коронавирусной инфекции Covid-19 / В. А. Кажина, Д. А. Павлович, В. К. Сергиенко // Актуальные проблемы медицины. – 2022. – С. 108-111.
27. Калюжин, О. В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, новый взгляд на место индукторов интерферонов в профилактике и терапии / О. В. Калюжин // Лечащий врач. – 2013. – № 9. – С. 1-6.
28. Климов, Н. А. Covid-19: особенности патогенеза заболевания и мишени для иммунотерапевтического воздействия / Н. А. Климов, А.С. Симбирцев // Медицинский академический журнал. – 2020. – Т. 20, № 3. – С. 75-88. – DOI: 10.17816/MAJ48959
29. Клинические проявления (COVID-19) новой коронавирусной инфекции у детей, госпитализированных в стационар / Д. И. Садыкова, С. В. Халиуллина, В. А. Анохина [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 5. – С. 88-96. – DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-88-96.
30. Клинический протокол лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы / И. М. Османов, Е. И. Алексеева, Л. Н. Мазанкова [и др.]. – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2021. – 92 с.
31. Коронавирус COVID-2019. Официальные данные ВОЗ [Электронный ресурс]. – 2021. – Режим доступа: [https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novelcoronavirus2019?gclid=CjwKCAjw47eFBhA9EiwAy8kzNF\\_QqWcLGyl2iPT9ldtHIUu8rvddl2ylJa9ULvDsuuynF6yruZyYcxoC4GMQAvD\\_BwE](https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novelcoronavirus2019?gclid=CjwKCAjw47eFBhA9EiwAy8kzNF_QqWcLGyl2iPT9ldtHIUu8rvddl2ylJa9ULvDsuuynF6yruZyYcxoC4GMQAvD_BwE).
32. Критические значения лабораторных показателей в формировании исхода у пациентов с COVID-19 / В. А. Волчков, А. С. Пушкин, С. А. Рукавишникова [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – Т. 5. – С. 23-28. – DOI: 10.17116/anaesthesiology202105123
33. Малинникова, Е. Ю. Новая коронавирусная инфекция. Сегодняшний взгляд на пандемию XXI века / Е. Ю. Малинникова // Инфекционные болезни:

новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9, № 2. С. 18-32. – DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32.

34. Маркеры воспаления и инфекция кровотока (обзор литературы) / Н. М. Каргальцева, В. И. Кочеровец, А. Ю. Миронов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64, № 7. – С. 435-442. – DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-7-435-442.

35. Мелехина, Е. В. Клинические особенности течения COVID-19 у детей различных возрастных групп. Обзор литературы к началу апреля 2020 года / Е. В. Мелехина, А. В. Горелов, А. Д. Музыка // Вопросы практической педиатрии. – 2020. – Т. 15. – С. 7-20.

36. Мескина, Е. Р. Предварительный клинико-эпидемиологический анализ первых 1000 случаев COVID-19 у детей в Московской области / Е. Р. Мескина // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2020. – Т. 97, № 3. С. 202-213. – DOI: 10.36233/0372-9311-2020-97-3-2.

37. Методические рекомендации МР 3.1.0169-20 (в редакции МР 3.1.0174-20 Изменения № 1 в МР 3.1.0170-20 «Лабораторная диагностика COVID-19», утверждены Роспотребнадзором 30.04.2020) [Электронный ресурс]. – М., 2020.

– Режим доступа:  
[https://www.rosпотребнадзор.ru/files/news/metod\\_recomed\\_3.1.0169-20\\_v\\_1.pdf](https://www.rosпотребнадзор.ru/files/news/metod_recomed_3.1.0169-20_v_1.pdf)

38. Мингазов, С. ВОЗ присвоила штаммам коронавируса буквы греческого алфавита [Электронный ресурс] / С. Мингазов // Forbes. – 2021. – Режим доступа: <https://www.forbes.ru/newsroom/obshchestvo/430995-voz-prisvoila-shtammam-koronavirusa-bukvy-grecheskogo-alfavita>.

39. Москалев, А. В. Неоптерин – важный неспецифический фактор в диагностике латентных форм вирусных гепатитов В и С / А. В. Москалев, П. В. Астапенко, Р. С. Бареева // II Лужские научные чтения. Современное научное знание: теория и практика. – 2014. – С. 320-325.

40. Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19 у детей / О. Н. Романова, Н. Д. Коломиец, А. А. Ключарева [и др.] // Педиатрия.



Восточная Европа. – 2009. – Vol. 8, № 3. – P. 316-327. – DOI: 10.34883/PI.2020.8.3.001

41. Налетов, А. В. Коронавирусная инфекция (covid-19) у детей: эпидемиология, особенности клинико-лабораторных проявлений / А. В. Налетов, И. С. Греков // Медико-социальные проблемы в семье. – 2020. – Т. 25, № 3. С. 82.

42. Намазова-Баранова, Л. С. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей (состояние на июнь 2020) / Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Баранов // Педиатрическая фармакология. – 2020. – Т. 17, № 3. С. 162-178. – DOI: 10.15690/pf.v17i3.2121

43. Намазова-Баранова, Л. С. COVID-19 и дети / Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Баранов // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 5. С. 609-628. – DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-609-628

44. Неоптерин: новый иммунологический маркер вирусных инфекций (обзор) / Р. А. Гладких, В. П. Молочный, В. В. Малиновская [и др.] // Лечащий врач. – 2016. – № 1. – С. 38.

45. Новая коронавиральная инфекция у детей с сопутствующими заболеваниями: шанс на выздоровление есть всегда / К. В. Пшениснов, Ю. С. Александрович, В. А. Казиахмедов [и др.] // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12, № 3. – С. 80–89. – DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-80-89.

46. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) принципы организации акушерской помощи в условиях пандемии / И. В. Игнатко, А. Н. Стрижаков, Е. В. Тимохина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 2. – DOI: 10.18565/aig.2020.5.22-33

47. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей / И. М. Османов, Л. Н. Мазанкова, Э. Р. Самитова [и др.] // Практика педиатра. – 2021. – № 3. – С. 8-13.

48. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у детей: особенности клинического течения и тактика терапии: учеб. - метод. пособие / С. Г. Горбунов, Н. Д. Одинаева, А. В. Бицуева. – Московская область: 2022. – 38 с.

49. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 в практике акушера-гинеколога: обзор современных данных и рекомендаций / Е. Ю. Юпатов, Л. И. Мальцева, Р. С. Замалеева [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2010. – Т. 14, № 2. – С. 148-158. – DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.142
50. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечение и профилактики инфекции у взрослых и детей / А. А. Старшинова, У. А. Кушнарёва, А. М. Малкова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 123-131. – DOI: 10.15690/vsp.v19i2/2105.
51. Новая коронавирусная инфекция: от патогенеза к терапии / М. В. Ежов, М. Д. Попова, И. А. Алексеева [и др.] // Журнал Кардиологический вестник. – 2021. – Т. 16, № 1. – С.10-19. DOI:10.17116/Cardiobulletin20211601110
52. Оптимизация противовирусной терапии новой коронавирусной инфекции covid-19 у детей / Г. П. Мартынова, М. А. Строганова, Я. А. Богвилене [и др.] // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, № 3. С. 208-218. – DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-3-208-218
53. Особенности иммунного статуса и системы интерферонов у детей раннего возраста / М. В. Кушнарёва, Т. В. Виноградова, Е. С. Кешишян [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 3. – С. 12-21.
54. Особенности клинических проявлений и лечение заболевания, вызванного новой коронавиральной инфекцией (COVID-19) у детей / Ю. С. Александрович, Е. И. Алексеева, М. Д. Бакрадзе [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 187-212. – DOI: 10.15690/pf.v17i3.2123.
55. Особенности течения COVID-19 у детей на догоспитальном этапе / Р. М. Файзуллина, А. А. Гильфанова, Р. Р. Гаурова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 4. – С. 317.
56. Первые результаты наблюдения за детьми, переболевшими COVID-19 в Москве. [Электронный ресурс] / Д. С. Русинова, Е. Л. Никонов, Л. С. Намазова-Баранова [и др.]. – 2020. – Режим доступа: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i2.2095>.

57. Первые результаты федерального регистра лиц, инфицированных COVID-19, в Забайкальском крае / Д. Н. Зайцев, К. Г. Шаповалов, А. А. Лукьянов [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2020. – № 2. – С. 25-32. – DOI: 10.52485/19986173\_2020\_2\_25
58. Предикторы летального исхода новой коронавирусной инфекции Covid-19 у детей / Ю. С. Александрович, Д. В. Прометной, П. И. Миронов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 29-36. – DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-29-36.
59. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV): Временные методические рекомендации. Версия 17: приказ от 14 декабря 2022 г. [Электронный ресурс]. – 2022. – Режим доступа: [https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V17.pdf?1671088207](https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf?1671088207)
60. Ранние изменения клинико-лабораторных показателей у пациентов, умерших от COVID-19 / К. С. Бахтиярова, А. О. Папоян, А. В. Алексеев [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 5. – С. 55-62. – DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-55-62.
61. Распространенность новой коронавирусной инфекции среди детского населения. Обзор литературы / М. Ф. Рязкина, К. Э. Потапова, Е. А. Ульянова [и др.] // Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего востока России. – 2021. – Т. 2, № 44. – С. 48-58. – DOI: 10.35177/2226-2342-2021-2-7
62. Роль ранней этиологической расшифровки острых респираторных вирусных инфекций в выборе противовирусной терапии у детей в условиях стационара / В. Н. Тимченко, В. Ф. Суховецкая, Т. М. Чернова [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 1. – С. 100-106. – DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-1-100-106.
63. Романов, Б. К. Коронавирусная инфекция COVID-2019 / Б. К. Романов // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 3-8. – DOI: 10.30895/2312-7821-2020-8-1-3-8.

64. Рощина, Л. Л. Аптечный ассортимент препаратов группы интерферонов и индукторов интерферонов для профилактики и лечения инфекционных заболеваний / Рощина Л. Л. // Инновации. Наука. Образование. – 2021. – № 29. – С. 395-404
65. Самитова, Э. Р. Клинико-эпидемиологические особенности течения COVID-19 у детей в периоды подъема заболеваемости в Москве в 2020-2022 годы / Э. Р. Самитова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2022. – Т. 21, № 5. – С. 38-48. – DOI: 10.31631/2073-3046-2022-21-5-38-48
66. Сравнительная ценность квантиферонового теста, неоптерина и специфических противотуберкулезных антител для клинико-лабораторной диагностики туберкулеза легких / Е. В. Васильева, С. В. Лапин, Т. В. Блинова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 5. – С. 21-26
67. Факторы риска тяжелого течения и летального исхода COVID-19 / С. Г. Щербак, Т. А. Камилова, А. С. Голота [и др.] // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2022. – Т. 4, № 1. – С. 14-36. – DOI: 10.36425/rehab104997
68. Хаитов, М. Р. Интерфероны третьего типа / М. Р. Хаитов, И. П. Шиловский, Р. М. Хаитов // Успехи современной биологии. – 2010. – Т. 130, № 2. – С. 147-153.
69. Хаитов, Р. М. Иммуноterapia / Р. М. Хаитов, Р. И. Атауллаханов, А. Е. Шульженко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 768 с.
70. Характеристика эпидемиологической ситуации по COVID-19 в Российской Федерации в 2020 г. / В. Г. Акимкин, С. Н. Кузин, Т. А. Семененко [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2021. – Т. 76, № 4. – С. 412-422. – DOI: 10.15690/vramn1505.
71. Характеристика COVID-19 у детей: первый опыт работы в стационаре Санкт-Петербурга / Е. А. Дондурей, Л. Н. Исанкина, О. И. Афанасьева. [и др.] // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12, № 3. – С. 56-63. – DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-56-63.

72. Цитокиновый шторм при COVID-19 (научный обзор) / А. Ю. Анисенкова, Д. А. Вологжанин, А. С. Голота [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. – 2021. – Т. 78, № 1. – С. 89–95. – DOI: 10.47843/2074-9120\_2021\_1\_89
73. Эпидемический потенциал различных видов коронавирусов / К. Д. Жоголев, С. Д. Жоголев, А. Н. Горенчук [и др.] // X юбилейные Лужские научные чтения. Современное научное знание: теория и практика. Материалы международной научной конференции. – Санкт-Петербург. – 2022. – С. 390-393.
74. Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации: промежуточные итоги / Н. Ю. Пшеничная, И. А. Лизинфельд, Г. Ю. Журавлев [и др.]. // Инфекционные болезни. – 2021. – Т. 19, № 1. – С. 10-15. – DOI: 10.20953/1729-9225-2021-1-10-15.
75. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019-nCoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, подрод Sarbecovirus): уроки эпидемии SARS-CoV / Д. К. Львов, С. В. Альховский, Л. В. [и др.] / Вопросы вирусологии. 2020. – Т. 65, № 1. – С. 6-15. –DOI: 10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15.
76. Ярилин, А. А. Иммунология / А. А. Ярилин. – М., 2010. – С. 218–226.
77. COVID-19 в педиатрической популяции / Г.П. Евсеева, Р. С. Телепнева, Е. В. Книжникова [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2021. – № 80. – С. 100-114. – DOI: 10.36604/1998- 5029-2021-80-100-114
78. COVID-19: первые результаты лучевой диагностики в ответе на новый вызов / С. К. Терновой, Н. С. Серова, А. С. Беляев [и др.] // REJR. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 8-15. – DOI: 10.21569/2222-7415-2020-10-1-8-15.
79. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение I: проявления эпидемиологического процесса COV-ID-19 / В. Г. Акимкин, А. Ю. Попова, А. А. Плоскирева [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2022. Т. 99. – С. 269 –286. – DOI: 10.36233/0372-9311-276

80. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение / В. П. Баклушаев, С. В. Кулемзин, А. А. Горчаков [и др.] // Клиническая практика. – 2020. – Т. 11, № 1. – С. 7-20. – DOI: 10.17816/clinpract26339
81. A blood transcriptome-based analysis of disease progression, immune regulation, and symptoms in coronavirus-infected patients / A. Sadanandam, T. Bopp, S. [et al.] // Cell Death Discov. – 2020. – Vol. 6, № 1. – P. 141. – DOI: 10.1038/s41420-020-00376-x.
82. A Case Series of Children With 2019 Novel Coronavirus Infection: Clinical and Epidemiological Features / C. Jiehao, X. Jin, L. Daojiong [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 71, №. 6. – P. 1547-1551. – DOI: 10.1093/cid/ciaa198. PMID: 32112072.
83. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster / J. F. Chan, S. Yuan, K. H. Kok [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395, 10223. – P.514-523. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
84. A genome-wide transcriptomic analysis of protein-coding genes in human blood cells / M. Uhlen, M. J. Karlsson, W. Zhong [et al.] // Science. – 2019. – Vol. 366, № 6472. – P. 91-98. – DOI: 10.1126/science.aax9198
85. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies / X. H. Yao, T. Y. Li, Z. C. He [et al.] // Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. – 2020. – Vol. 49, № 5. – P. 411-417. – DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193
86. Abdulmir, A. The possible immunological pathways for the variable immunopathogenesis of COVID-19 infections among healthy adults, elderly and children / A. Abdulmir, R. Hafidh // Electron J Gen Med. – 2020. – Vol. 17, № 4. – DOI: 10.29333/ejgm/7850
87. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depends on differentiation of human airway epithelia / H. P. Jia, D. C. Look, L. Shi [et al.] // J Virol. – 2005. – Vol. 79, №. 23. – P. 14614-14621. – DOI: 10.1128/jvi.79.23.14614-14621.2005.

88. Activation and evasion of type I interferon responses by SARS-CoV-2 / X. Lei, X. Dong, R. [et al.] // *Nat. Commun.* – 2020. – Vol 11, № 1. – P. 3810. – DOI: 10.1038/s41467-020-17665-9 23.
89. Acute cytomegalovirus infections in blood donors are indicated by increased serum neopterin concentrations / H. Schennach, G. Hessenberger, P. Mayersbach [et al.] // *Med Microbiol Immunol.* – 2002. – № 292. – P. 115-118. – DOI: 10.1007/s00430-002-0148-8.
90. Acute fulminant myocarditis in a pediatric patient with COVID-19 infection / D. Lara, T Young, K. Del Toro, [et al.] // *Pediatr.* – 2020. – Vol. 146, № 2. – DOI: 10.1542/peds.2020-1509.
91. Acute transverse myelitis in children caused by a new coronavirus disease in 2019: the first pediatric clinical case and literature review / H. N. Biglari, R. Siniy, S. Pezeshki [et al.] // *Iran J. Child Neuro.* – 2021. – Vol. 15, №. 1. – P. 107-112. –DOI: 10.22037/ijcn.v15i1.31579
92. Aerosol and surface stability of HcoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1 / D. Neeltje, B. Trenton, H. M. Dylan [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382. – P. 320-323. – DOI: 10.1101/2020.03.09.20033217
93. Age, sex, existing conditions of COVID-19. Cases and deaths. Current statistics. [Electronic resource]. – 2020. – URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-age-sex-demographics/>
94. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicenter of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study / L. Verdoni, A. Mazza, A. Gervasoni [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10239. – P. 1771-1778. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X
95. Anosmia and Ageusia: Not an Uncommon Presentation of COVID-19 Infection in Children and Adolescents / P. Q. Mak, K. S. Chung J. S-C. Wong, [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2020. – Vol. 39, № 10. – P.199-200. – DOI: 10.1097/INF.0000000000002718.
96. Antiviral activity of type I, II, and III interferones counterbalances ACE2 inducibility and restricts SARS-CoV-2 / I. Busnadiago, S. Fernbach, M. O. Pohl [et

- al.] // *mBio*. – 2020. – Vol 11, № 5. – P. E01928-20. – DOI: 10.1128/mBio.01928-20.
97. Are children less susceptible to COVID-19? / P. I. Lee, Y. L. Hu, P. Y. Chen [et al.] // *Microbiol Immunol Infect*. – 2020. – Vol. 53, № 3. – P. 371-372. – DOI: 10.1016/j.jmii.2020.02.011
98. Association of race and ethnicity with comorbidities and survival among patients with COVID-19 at an urban medical center in New York / R. Kabarriti, N. P. Brodin, M. I. Maron [et al.] // *JAMA Network Open*. – 2020. – Vol. 3, № 9. – P. 2019795. – DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.19795.
99. Astuti, I. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response / I. Astuti, Ysrafil // *Diabetes Metab Syndr*. – 2020. – № 14. – P. 407-412. – DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.020
100. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg9 bradykinin/BKB1Raxis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration / C. P. Sodhi, C. Wohlford-Lenane, Y. Yamaguchi [et al.] // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. – 2018. – Vol. 314, № 1. – P. 17-31. – DOI: 10.1152/ajplung.00498.2016.
101. Autoantibodies against cytokines: phenocopies of primary immunodeficiencies? / C. L. Ku, C. Y. Chi, H. von Bernuth [et al.] // *Human Genetics*. – 2020. – Vol. 139, № 67. – P. 783-794. – DOI: 10.1007/s00439-020-02180-0.
102. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19 / P. Bastard, L. B. Rosen, Q. Zhang [et al.] // *Science*. – 2020. – Vol. 370, №. 6515. – P. 4585. – DOI: 10.1126/science.abd4585.
103. Autoantibodies against type I interferons are associated with multi-organ failure in COVID-19 patients / R. Koning, P. Bastard, J. L. Casanova [et al.] // *Intens. Care Med*. – 2021. – Vol. 47, № 6. – P. 704-706. – DOI: 10.1007/s00134-021-06392-4
104. Autoantibodies neutralizing Type I interferons in 20% of COVID-19 deaths in a French hospital / A. Chauvineau-Grenier, P. Bastard, A. Servajean [et al.] // *J Clin*



Immunol. – 2022. – Vol. 42, № 3. – P. 459-470. – DOI: 10.1007/s10875-021-01203-3.

105. Badawi, A. Prevalence of diabetes in the 2009 influenza A (H1N1) and the middle east respiratory syndrome coronavirus: a systematic review and meta-analysis / A. Badawi, S. G. Ryoo // J. Public Health Res. – 2016. – Vol. 5, № 3. – P. 733. – DOI: 10.4081/jphr.2016.733.

106. Beck, D. B. Susceptibility to severe COVID-19 / D. B. Beck, I. Aksentijevich // Science. – 2020. – Vol. 370, № 6515. – P. 404-405. – DOI: 10.1126/science.abe7591.

107. Berdowska, A. Neopterin measurement in clinical diagnosis. / A. Berdowska, K. Zwirska-Korczala // J Clin Pharm Ther. – 2001. – Vol. 26, № 5. – P. 319-329. – DOI: 10.1046/j.1365-2710.2001.00358.x

108. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in patients with acute respiratory infections in primary care / R Aabenhus, J. Jensen, K. J. Jorgensen [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. –2014. –№ 11. – DOI: 10.1002/14651858.CD010130.pub2.

109. C-Reactive Protein Level May Predict the Risk of COVID-19 Aggravation / G. Wang, C. Wu, Q. Zhang [et al.] // Open Forum Infect Dis. – 2020. – Vol. 7, № 5. – P. 153. – DOI: 10.1093/ofid/ofaa153.

110. Centers for Disease Control and Prevention. Science Brief: transmission of SARS-CoV-2 in K-12 schools [Electronic resource]. – 2021. – URL: [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/transmission\\_k\\_12\\_schools.html](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/transmission_k_12_schools.html).

111. Chang, T. H. Clinical characteristics and diagnostic challenges of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis / T. H. Chang, J. L. Wu, L.Y. Chang // J Formos Med Assoc. – 2020. – Vol. 119, № 5. – P. 982-989. – DOI: 10.1016/j.jfma.2020.04.007.

112. Characteristic of COVID-19 infection in pediatric patients: early findings from two Italian Pediatric Research Networks / N. Parri, A. M. Magista, F. Marchetti [et

- al.] // *Eur J Pediatr.* – 2020. – Vol. 179, № 8. – P. 1315-1323. – DOI: 10.1007/s00431-020-03683-8.
113. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units / L. S. Shekerdemian, N. R. Mahmood, K. K. Wolfe [et al.] // *JAMA Pediatr.* – 2020. – Vol. 174, № 9. – P. 868-873. – DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948.
114. Characteristics of children admitted to hospital with acute SARS-CoV-2 infection in Canada in 2020 / O. Drouin, C. M. Hepburn, D. S. Farrar [et al.] // *CMAJ.* – 2021. – Vol. 193, № 38. – P. 1483-1493. – DOI: 10.1503/cmaj.210053.
115. Characteristics of hospitalized children with SARS-CoV-2 in the New York City metropolitan area / S. Verma, R. Lumba, H. M. Dapul [et al.] // *Hosp Pediatr.* – 2021. – Vol. 11. – P. 71-78. – DOI: 10.1542/hpeds.2020-001917.
116. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia / F. Wang, J. Nie, H. Wang [et al.] // *J Infect Dis.* – 2020. – Vol. 221. – P. 1762-1769. – DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa150>
117. Characterization of Dendritic Cells and Their Role in Immunotherapy in Glioblastoma: From Preclinical Studies to Clinical Trials / S. Srivastava, C. Jacson, T. Kim [et al.] // *Cancers.* – 2019. – Vol. 11, № 4. – P. 537. – DOI: 10.3390/cancers11040537
118. Characterization of Markers of the Progression of Human Parvovirus B19 Infection in Virus DNA-Positive Plasma Samples / X. Bonjoch, F. Obispo, C. Alemany [et al.] // *Transfus Med Hemother.* – 2015. – № 42. – P. 233-238. – DOI: 10.1159/000381979.
119. Chen, Y. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis / Y. Chen, Q. Liu, D. Guo // *J Med Virol.* – 2020. – Vol. 192, № 4. – P. 418-423. – DOI: 10.1002/jmv.25681.
120. Chest computed tomography in children with COVID-19 respiratory infection / W. Li, H. Cui, K. Li [et al.] // *Pediatr Radiol.* – 2020. – Vol. 50, № 6. – P. 796-799. – DOI: 10.1007/s00247-020-04656-7.

121. Children and adolescents with SARS-CoV-2 infection: epidemiology, clinical course and viral loads / H. C. Maltezou, I. Magaziotou, X. Dedoukou [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2020. – Vol. 39, № 12. – P. 388–392. – DOI: 10.1097/INF.0000000000002899
122. Chinese COVID Management Guidelines-19, Version 7; published on 3/3/2020 by R.P.C. National Health Commission and the National Administration of Traditional Medicine of R.P.C. [Electronic resource]. – 2021. – URL: <https://www.chinadaily.com.cn/pdf/2020/1.Clinical.Protocols.for.the.Diagnosis.and.Treatment.of.COVID-19.V7.pdf>.
123. Choi, J. H. Risk factors for severe COVID-19 in children: a systematic review and meta-analysis / J. H. Choi, S. H. Choi, K. W. Yun // *J. Korean Med. Sci.* – 2022. – Vol. 37, № 5. – P. E35. – DOI: 10.3346/jkms.2022.37.e35.
124. Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: Focus on pregnant women and children / H. Liu, F. Liu, J. Li [et al.] // *J Infect.* – 2020. – Vol. 80, № 5. – P. 7-13. – DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.007.
125. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study / H. Qiu, J. Wu, L. Hong [et al.] // *Lancet Infect Dis.* – 2020. – Vol. 20, № 6. – P. 689-696. – DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30198-5
126. Clinical aspects and presumed etiology of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): A review / A. Kundu, S. Maji, S. Kumar [et al.] // *Clin Epidemiol Glob Health.* – 2022. – Vol. 14. – P. 100966. – DOI: 10.1016/j.cegh.2022.100966
127. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized and critically ill children and adolescents with coronavirus disease 2019 at a tertiary care medical center in New York City / J. Y. Chao, K. R. Derespina, B. C. Herold [et al.] // *J. Pediatr.* – 2020. – Vol. 223. – P. 14-19. – DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.05.006.
128. Clinical characteristics and outcomes of older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China (2019): a single-centered, retrospective study /

- T. Chen, Z. Dai, P. Mo [et al.] // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2020. – Vol. 75, № 9. – P. 1788-1795. – DOI: 10.1093/gerona/glaa089.
129. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, № 11. – P. 1061-1069. – DOI: 10.1001/jama.2020.1585
130. Clinical Characteristics of Children with COVID-19 / C. L. Tung Ho, P. Oligbu, O. Ojubolamo [et al.] // *AIMS Public Health.* – 2020. – Vol. 7, №2. – P. 258-273. – DOI: 10.3934/publichealth.2020022.
131. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis / L. Fu, B. Wang, T. Yuan [et al.] // *J Infect.* – 2020. – Vol. 80, № 6. – P. 656-665. – DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.041
132. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China / W-J. Guan, Z-Y. Ni, Y. Hu [et al.] // *J Engl Med.* – 2020. – Vol. 58, № 14. – P. 711-712. – DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
133. Clinical characteristics of COVID-19 in children compared with adults in Shandong Province, China / W. Du, J. Yu, H. Wang [et al.] // *Infection.* –2020. – Vol. 48, № 3. – P. 445-452. – DOI: 10.1007/s15010-020-01427-2
134. Clinical characteristics of hospitalized COVID-19 patients in New York City / I. Paranjpe, A. Russak, J. K. De Freitas [et al.] // *medRxiv.* – 2020. – DOI: 10.1101/2020.04.19.20062117.
135. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective,observational study / X. Yang, Y. Yu, J. Xu [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8, № 5. – P. 475-481. – DOI:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
136. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10229. –P. 1054-1062. – DOI: 1016/S0140-6736(20)30566-3.

137. Clinical Effectiveness COVID-19 Resources Available to All [Electronic resource]. – 2021. – URL: <https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/uptodate/resources/covid-19>.
138. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China / G. Zhang, C. Hu, L. Luo [et al.] // *J Clin Virol.* – 2020. – № 127. – P. 104364. – DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104364.
139. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study / D. Sun, H. Li, X. X. Lu [et al.] // *World J Pediatr.* – 2020. – Vol. 16, № 3. – P. 251-259. – DOI: 10.1007/s12519-020-00354-4.
140. Clinical manifestations of children with COVID-19: A systematic review / T. H. de Souza, J. A. Nadal, R. J. N. Nogueira [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 2020. – Vol. 55, № 8. – P. 1892-1899. – DOI: 10.1002/ppul.24885.
141. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China / Q. Ruan, K. Yang, W. Wang [et al.] // *Intensive Care Medicine.* – 2020. – Vol. 46, №5. – P. 846-848. – DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.
142. Clinical value of immune- inflammatory parameters to assess the severity of Coronavirus Disease 2019 / Z. Zhu, T. Cai, L. Fan [et al.] // *Int J Infect Dis.* – 2020. – № 95. – P. 332-339. – DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.041
143. Coburn, B. J. Modeling influenza epidemics and pandemics: insights into the future of swine flu (H1N1) / B. J. Coburn, B. G. Wagner, S. Blower // *BMC Med.* – 2009. – Vol. 7, № 1. – P. 30. – DOI: 10.1186/1741-7015-7-30.
144. Coinfection and Other Clinical Characteristics of COVID-19 in Children / Q. Wu, Y. Xing, L. Shi [et al.] // *Pediatrics.* – 2020. – Vol. 146, № 1. – P. 20200961. – DOI: 10.1542/peds.2020-0961.
145. Comorbidities associated with hospitalization and progression among adolescents with symptomatic coronavirus disease 2019 / J. I. Campbell, M. M. Dubois, T. J. Savage [et al.] // *J. Pediatr.* – 2022. – Vol. 245. – P. 102-110. – DOI: 10.1016/j.jpeds.2022.02.048.

146. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: a nationwide analysis / W. Guan, W. Liang, Y. Zhao [et al.] // *Eur Respir J.* – 2020. – Vol. 55, № 5. – P. 2000547. – DOI: 10.1183/13993003.00547-2020.
147. Comparative effectiveness and safety of ribavirin plus interferon-alpha, lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha, and ribavirin plus lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha in patients with mild to moderate novel coronavirus disease 2019: study protocol. Chin / Y. M. Zeng, X. L. Xu, X. Q. He [et al.] // *Med. J. (Engl.)*. – 2020. – Vol. 133, № 9. – P. 1132-1134. – DOI: 10.1097/CM9.0000000000000790.
148. Comparison of the levels of neopterin, CRP, and IL-6 in patients infected with and without SARS-CoV-2 / S. Hara, T. Sanatani, N. Tachikawa [et al.] // *Heliyon*. – 2020. – Vol. 8, № 5. – DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e09371
149. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy: A case series / W. Liu, Q. Wang, Q. Zhang [et al.] // *Preprints*. – 2020. – Vol. 95. – P. 376-383. – DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.065
150. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: Prevalence, diagnosis, clinical symptoms, and treatment / Zare-Zardini H., Soltaninejad H., Ferdosian F., et al. // *Int J Gen Med*. – 2020. – Vol. 13. – P. 477-482. – DOI: 10.2147/IJGM.S262098
151. Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China / M. Wei, J. Yuan, Y. Liu [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323, № 13. – P. 1313-1314. – DOI: 10.1001/jama.2020.2131.
152. Coronavirus infections and immune responses / G. Li, Y. Fan, Y. Lai [et al.] // *J. Med Viral*. – 2020. – Vol. 92, № 4. – P. 424-432. – DOI: 10.1002/jmv.25685
153. Coronavirus infections and immune responses / G. Li, Y. Fan, Y. Lai [et al.] // *J Med Virol*. – 2020. – Vol. 56, № 4. – P. 424-432. – DOI: 10.1002/jmv.25685.
154. Correlation analysis between disease severity and clinical and biochemical characteristics of 143 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a descriptive study / D. Wang, R. Li, J. Wang [et al.] // *BMC Infect Dis*. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 519. – DOI: 10.1186/s12879-020-05242-w.
155. COVID-19 Study Group. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicenter cohort study / F. Götzinger, B. Santiago-Garcia, A.

- Noguera-Julian [et al.] // *Lancet Child Adolesc Health*. – 2020. – № 4. – P. 653–661. – DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30177-2.
156. COVID-19 and risk of pulmonary fibrosis: the importance of planning ahead / F. Gentile, A. Aimo, F. Forfori [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol*. – 2020. – Vol. 27. – P.1442-1446. –DOI: 10.1177/2047487320932695
157. COVID-19 Disease Severity Risk Factors for Pediatric Patients in Italy / S. Bellino, O. Punzo, M. C. Rota [et al.] // *Pediatrics*. – 2020. – Vol. 146, №. 4. – DOI: 0.1542/peds.2020-009399.
158. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children / J. She, L. Liu, W. [et al.] // *J Med Virol*. – 2020. – Vol. 92, № 7. – P. 747-754. – DOI: 10.1002/jmv.25807
159. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicenter cohort study / F. Gotzinger, B. Santiago-García, A. Noguera-Julian [et al.] // *Lancet Child Adolesc Health*. – 2020. – Vol. 4, № 9. – P.653-661. – DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30177-2
160. COVID-19 in Children and the Dynamics of Infection in Families / K. M. Posfay-Barbe, N. Wagner, M. Gauthey [et al.] // *Pediatrics*. – 2020. – Vol. 146, № 2. – P. 20201576. – DOI: 10.1542/peds.2020-1576.
161. Covid-19 in children: A brief overview after three months experience / C. D. De Luca, E. Esposito, L. Cristiani [et al.] // *Paediatr Respir Rev*. – 2020. – Vol. 35. – P. 9-14. – DOI: 10.1016/j.prrv.2020.05.006.
162. COVID-19 in children: analysis of the first pandemic peak in England / S. N. Ladhani, Z. Amin-Chowdhury, H. G. Davies [et al.] // *Arch Dis Child*. – 2020. – Vol. 105, № 12. – P. 1180-1185. – DOI: 10.1136/archdischild-2020-320042.
163. COVID-19 in children: Heterogeneity within the disease and hypothetical pathogenesis / N. Suratannon, W. A. Dik, P. Chatchatee [et al.] // *Asian Pac J Allergy Immunol*. – 2020. – Vol. 38, №3. – P. 170-177. – DOI: 10.12932/AP-170720-0920.
164. COVID-19 ocular findings in children: a case series / C. F. Alcalde, M. G. Fernández, M. N. Moreno [et al.] // *World J Pediatr*. – 2021. – P. 1-6. – DOI: 10.1007/s12519-021-00418-z.

165. COVID-19-associated nephritis: early warning for disease severity and complications? / O. Gross, O. Moerer, M. Weber [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10236. – P. 87-88. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31041-2
166. COVID-19: A UK Children’s Hospital Experience / H. K. Kanthimathinathan, A. Dhesi, S. Hartshorn [et al.] // *HospPediatr*. – 2020. – Vol. 10, №. 9. – P. 802-805. – DOI: 10.1542/hpeds.2020-000208.
167. Cui, J. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses / J. Cui, F. Li, Z. L. Shi // *Nat Rev Microbiol*. – 2019. – Vol. 17, №. 3. – P. 181-192. – DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9
168. Cutaneous Manifestations Related to COVID-19 Immune Dysregulation in the Pediatric Age Group / D. Larenas-Linnemann, J. Luna-Pech, E. M. Navarrete-Rodríguez [et al.] // *Curr Allergy Asthma Rep*. – 2021. – Vol. 21, № 2. – P. 13. – DOI: 10.1007/s11882-020-00986-6.
169. Cytokine profile in Egyptian children and adolescents with COVID-19 pneumonia: A multicenter study / H. K. Shafiek, H. M. A. El Lateef, N. F. Boraey [et al.] // *Pediatric Pulmonology*. – 2021. – Vol. 56, № 12. – P. 3924-3933. – DOI: 10.1002/ppul.25679
170. Cytokine storm in COVID-19: Pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment / M. Soy, G. Keser, P. Atagündüz [et al.] // *Clin Rheumatol*. – 2020. – Vol. 39, № 7. – P. 2085-2094. – DOI: 10.1007/s10067-020-05190-5.
171. Developing a National Strategy for Serology (Antibody Testing) in the United States / G. Gronvall, Connell N., Kobokovich A. [et al.] // Johns Hopkins University. – 2020. – 39 p.
172. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19 / W. Liang, H. Liang, L. Ou [et al.] // *JAMA Intern Med*. – 2020. – Vol. 180, № 8. – P. 1081-1089. – DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.2033
173. Deville, J. G. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Clinical manifestations and diagnosis in children / J. G. Deville, E. Song, C. P. Ouellette // *UpToDate*. –



2021. – Available at: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19clinical-manifestations-anddiagnosis-in>

174. Dhiraj, A., Dysregulation of type I interferon responses in COVID-19 / A Dhiraj, Guan Qun Liu, Michaela U. Gack. // *Nat. Rev. Immunol.* – 2020. – Vol. 20, № 7. P 397-398. – DOI: 10.1038/s41577-020-0346

175. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus / Z. M. Chen J. F. Fu, Q. Shu [et al.] // *World J Pediatr.* – 2020. – Vol. 16, №. 3. – P. 240-246. – DOI: 10.1007/s12519-020-00345-5

176. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19 / E. Y. Wang, T. Mao, J. Klein [et al.] // *Nature.* – 2021. – Vol. 595, № 7866. – P. 283-288. – DOI: 10.1038/s41586-021-03631-y.

177. Dong, L. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). L. Dong, S. Hu, J. Gao // *Drug Discov Ther.* – 2020. – Vol. 14, № 1. – P.58-60. – DOI: 10.5582/ddt.2020.01012.

178. Donnelly, R. Pinterferon-lambda: a new addition to an old family / R. Donnelly, S. V. Kotenko // *J. Interferon Cytokine Res.* –2010. – Vol. 30, № 8.

179. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice / R. Channappanavar, A. R. Fehr, R. Vijay [et al.] // *Cell. Host. Microbe.* – 2016. – Vol. 19, №. 2. – P. 181-193. – DOI: 10.1016/j.chom.2016.01.007

180. Early nutritional supplementation in non-critically ill patients hospitalized for the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): Rationale and feasibility of a shared pragmatic protocol / C. Riccardo, L. Alessandro, L. Federica [et al.] // *Nutrition.* – 2020. – Vol. 74. – P. 111050. – DOI: 10.1016/j.nut.2020.110835.

181. Eisenhut, M. Neopterin in diagnosis and monitoring of infectious diseases / M. Eisenhut // *J Biomark.* – 2013. – № 2013. – P. 196432. – DOI: 10.1155/2013/196432.

182. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients / H.-Y. Zheng, M. Zhang, C.-X. Yang [et al.] // *Cellular and Molecular Immunology.* – 2020. – Vol. 17, № 5. –P. 541-543. – DOI: 10.1038/s41423-020-0401-3.

183. Elevated neopterin levels predict fatal outcome in SARS-cov-2-Infected patients / C. Manon, L. Martin, Q. Babiana [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2021. – № 11. – P. 709893. – DOI: 10.3389/fcimb.2021.709893.
184. Epidemiological and clinical features of pediatric COVID-19 / C. X. Guo, L. He, J. Y. Yin [et al.] // *BMC Med.* – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 250. – DOI:10.1186/s12916-020-01719-2
185. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China / Dong Y., X. Mo, Y. Hu [et al] // *Pediatrics.* –2020. – Vol. 145, № 6. – DOI: 10.1542/peds.2020-0702
186. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study / Q. Bi, Y. Wu, S. Mei [et al.] // *Lancet Infect Dis.* – 2020. – Vol. 20, №. 8. – P. 911-919. –DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30287-5
187. Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children’s Hospital in New York City, New York / P. Zachariah, C. L. Johnson, K. C. Halabi [et al.] // *JAMA.* – 2020. – Vol. 174, № 10. – P. 102430. – DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.2430.
188. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Rapid assessment of other technologies using the HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment: C-reactive protein point-of-care testing (CRP POCT) to guide antibiotic prescribing in primary care settings for acute respiratory tract (RTIS) [Electronic resource] // EUnetHTA. – 2019. – URL: [https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/02/EUnetHTA\\_OTCA012\\_CRP-POCT\\_31012019.pdf](https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/02/EUnetHTA_OTCA012_CRP-POCT_31012019.pdf)
189. Evidence of thrombotic microangiopathy in children with SARS-CoV-2 across the spectrum of clinical presentations / C. Diorio, K. O. McNerney, M. Lambert [et al.] // *Blood Advances.* – 2020. – Vol. 23, № 4. – P.6051-6063. – DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003471
190. Fara, A. Cytokine storm and COVID-19: A chronicle of proinflammatory cytokines / A. Fara, Z. Mitrev, R. A. Rosalia // *Open Biol.* –2020. – Vol. 10, № 9. – DOI: 10.1098/rsob.200160.

191. Flahault, A. Has China faced only a herald wave of SARS-CoV-2? / A. Flahault // *Lancet*. – 2020. – Vol 395, №10228. 395(10228). – P. 947. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30521-3 49.
192. Galiana, A. D. Toll-like receptors and innate antiviral immunity / A. Galiana, J. Imler // *Tissue Antigens*. – 2006. – Vol 67, № 4. – P. 267-276.
193. Gallegos, A. WHO Declares Public Health Emergency for Novel Coronavirus [Electronic resource] / A. Gallegos // *Medscape Medical News*. – 2020. – URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/924596>.
194. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19 / E. Pairo-Castineira, S. Clohisey, L. Klaric [et al.] // *Nature*. – 2021 – Vol. 591, № 7848. – P. 92-98. – DOI: 0.1038/s41586-020-03065-y.
195. Gideon, S. The Role of Type I Interferons in the Pathogenesis and Treatment of COVID-19 / S. Gideon // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – DOI: 10.3389/fimmu.2020.595739.
196. Gonzalez, A. Attenuation of influenza a virus disease severity by viral coinfection in a mouse model / A. Gonzalez // *J Virol*. –2018. – Vol. 92. – P. 58-61.
197. Han, Y. The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): a Chinese perspective / Y. Han, H. Yang // *J Med Virol*. – 2020. – Vol. 92, № 6. – P. 2639-644. – DOI: 10.1002/jmv.25749
198. Heightened Innate Immune Responses in the Respiratory Tract of COVID-19 Patients / Z. Zhou, L. Ren L. Zhang [et al.] // *Cell Host Microbe*. – 2020. – Vol. 27. – P. 883-890. – DOI: 10.1016/j.chom.2020.04.017
199. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa / H. Xu, L. Zhong, J. [et al.] // *International Journal of Oral Science*. – 2020. – № 12. – P. 1–5. – DOI: 10.1038/s41368-020-0074-x.
200. High serum levels of neopterin in patients with Crimean–Congo hemorrhagic fever and its relation with mortality / P. Onguru, E. O. Akgul, E. Akinci [et al.] // *J Infect*. – 2008. – Vol. 56, № 5. – P. 366-370. – DOI: 10.1016/j.jinf.2008.03.006
201. Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19. [Electronic resource]. – 2021. – URL: [www.rki.de/covid-19-therapie](http://www.rki.de/covid-19-therapie).

202. Hospitalization rates and characteristics of children aged <18 years hospitalized with laboratory-confirmed COVID-19-COVID-NET, 14 States, March 1-July 25 2020 / L. Kim, M. Whitaker, A. O'Halloran [et al.] // *Morb Mortal Wkly Rep.* – 2020. – Vol. 69, № 32. – P.1081-1088. – DOI: 10.15585/mmwr.mm6932e3.
203. Hui, D. S. C. Severe acute respiratory syndrome: historical, epidemiologic, and clinical features / D. S. C. Hui, A. Zumla // *Infect Dis Clin N Am.* – 2019. – Vol. 33, № 4. – P. 869-889. – DOI: 10.1016/j.idc.2019.07.001.
204. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic / S. Riphagen, X. Gomez, C. Gonzalez-Martinez [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10237. – P. 1607-1608. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
205. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19 / D. Blanco-Melo, B. E. Nilsson-Payant, W. C. Liu [et al.] // *Cell.* – 2020. – Vol 181, № 5. – P. 1036-1045. – DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.026.
206. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of ultracentrifugation-induced changes in COVID-19 / A. K. Azkur, M. Akdis, D. Azkur [et al.] // *Allergy.* – 2020. – № 75. – P 1564-1581. – DOI: 10.1111/all.14364
207. Immunology of COVID-19: current state of the science / N. Vabret, G. J. Britton, C. Gruber [et al.] // *Immunity.* – 2020. – Vol. 52, № 6. – P. 910-941. – DOI: 10.1016/j.immuni.2020.05.002
208. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients / J. Hadjadj, N. Yatim, L. Barnabei [et al.] // *Science*– 2020. – Vol. 369, № 6504. – P. 718-724. – DOI: 10.1126/science/abc6027
209. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19 / Q. Zhang, P. Bastard, Z. Liu. [et al.] // *Science.* – 2020. – Vol. 370, № 6515. – P. 4570. – DOI: 10.1126/science.abd4570.
210. Inflammatory cytokine profile in children with severe acute respiratory syndrome / P. C. Ng, C. W. Lam A. M. Li [et al.] // *Pediatrics.* – 2004. – Vol. 113, № 1. – P. 7-14. – DOI: 10.1542/peds.113.1.e7
211. Information for Pediatric Healthcare Providers. [Electronic resource] – 2020. – URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/pediatric-hcp.html>

212. Inhibition of SARS-CoV-2 by type I and type III interferons / U. Felgenhauer, A. Schoen, H. H. Gad [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2020. – Vol 295, № 41. – P. 13958-13964. – DOI: 10.1074/jbc.AC120.013788 26.
213. Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing in Clinical and Public Health Settings [Electronic resource] // CDC. – 2020. – URL: [www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html](http://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html)
214. Is diet partly responsible for differences in covid-19 death rates between and within countries? / J. Bousquet, T. Zuberbier, J. M. Anto [et al.] // *Clin. Translat. Allergy.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 16. – DOI: 10.1186/s13601-020-00323-0.
215. Keski, H. Hematological and Inflammatory Parameters to Predict the Prognosis in COVID-19 / H. Keski // *Journal of Hematology & Blood Transfusion* – 2021. – Vol. 37, №. 4. – P. 534-542. –DOI:10.1007/s12288-021-01407-y
216. Ku, Ch. L. Infection-induced inflammation from specific inborn errors of immunity to COVID-19 / Ch. L. Ku, I. T. Chen, M. Z. Lai // *FEBS J.* – 2021. – Vol. 288, № 17. – P. 5021-5041. – DOI: 10.1111/febs.15961
217. Leung, C. Clinical characteristics of COVID-19 in children: Are they similar to those of SARS? / C. Leung // *Pediatr Pulmonol.* – 2020. – Vol. 55, № 7. – P. 1592-1597. – DOI: 10.1002/ppul.24855.
218. Lippi, G. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection / G. Lippi, M. Plebani // *Clin Chem Lab Med.* – 2020. – Vol. 58, № 7. – P. 1131-1134. – DOI: 10.1515/cclm-2020-0198
219. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses / S. Lopez-Leon, T. Wegman-Ostrosky, N. C. Ayuzo Del Valle [et al.] // *Sci Rep.* – 2022. – Vol. 12, № 1. – P.9950. – DOI:10.1038/s41598-022-13495-5.
220. Longitudinal COVID-19 profiling associates IL-1RA and IL-10 with disease severity and RANTES with mild disease / Y. Zhao, Q. Ling, Z. Ping [et al.] // *JCI Insight.* – 2020. – Vol. 41. – P. 145-151. – DOI: 10.1172/jci.insight.139834
221. Ludvigsson, J. F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults / J. F. Ludvigsson // *Acta Paediatr.* – 2020. – Vol. 109, № 6. – P.1088-1095. – DOI: 10.1111/apa.15270.

222. Mizumoto, K. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020 / K. Mizumoto, K. Kagaya, A. Zarebski // *Eurosurveillance*. – 2020. – Vol. 25, № 10. – P. 2000180. – DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180.
223. Modulation of the immune response by Middle East respiratory syndrome coronavirus / S. Shokri, S. Mahmoudvand, R. Taherkhani [et al.] // *J Cell. Physiol.* – 2019. – Vol. 234, № 3. – P. 2143-2151. – DOI: 10.1002/jcp.27155
224. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: a systemic review / J. Y. Abrams, S. E. Godfred-Cato, M. E. Oster [et al.] // *J Pediatr.* – 2020. – № 226. – P. 45-54. – DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.08.003
225. Multisystem inflammatory syndrome in US children and adolescents / L. R. Feldstein, E. B. Rose, S. M. Horwitz [et al.] // *New Engl J Med.* – 2020. – Vol 383. – P. 334-346. – DOI: 10.1056/NEJMoa2021680
226. Munro, A. P. S. COVID-19 in children: current evidence and key questions / A. P. S. Munro , S. N. Faust // *Curr Opin Infect.* – 2020. – Vol. 33, № 6. – P. 540-547. – DOI: 10.1097/QCO.0000000000000690.
227. Neopterin as a marker of cellular immunological response / Ł. Michalak, M. Bulska, K. Strzabala [et al.] // *Postepy Hig Med Dosw (Online)* – 2017. – Vol. 71, № 1. – P. 727-736. – DOI: 10.5604/01.3001.0010.3851.
228. Neopterin predicts disease severity in hospitalized patients with COVID-19 / R. Bellmann-Weiler, L. Lanser, F. Burkert [et al.] // *Open Forum Infect Dis.* – 2020 – Vol. 8, № 1. – P. Ofaa521. – DOI: 10.1093/ofid/ofaa521.
229. Neopterin: A Promising Candidate Biomarker for Severe COVID-19 / W. Hailemichael, M. Kiros, Y. Akelew [et al.] // *J. Inflamm. Res.* – 2021 – Vol. 14. – P. 245-251 – DOI: 10.2147/JIR.S290264.
230. Neurologic involvement in children and adolescents hospitalized in the United States for COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome / K. L. La Rovere, B. J. Riggs, T. Y. Poussaint [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2021. – Vol. 78, № 5. – P. 536-547. – DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.0504.

231. Neutralizing autoantibodies to type I IFNs in >10% of patients with severe COVID-19 pneumonia hospitalized in Madrid, Spain / J. Troya, P. Bastard, L. Planas-Serra [et al.] // *J. Clin. Immunol.* – 2021. – Vol. 41, № 5. – P. 914-922. – DOI: 10.1007 / s10875-021-01036-0
232. Neutralizing Type I interferon autoantibodies in Japanese patients with severe COVID-19 / S. Eto, Y. Nukui, M. Tsumura [et al.] // *J Clin Immunol.* – 2022. – Vol. 42, № 7. – P. 1360-1370. – DOI: 10.1007/s10875-022-01308-3.
233. Nikolopoulou, G. B. COVID-19 in Children: Where do we Stand? / G. B. Nikolopoulou, H. C. Maltezou // *Arch Med Res.* – 2022. – Vol. 53, № 1. – P. 1-8. – DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.07.002.
234. Novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 / N. Zhu, D. Zhang, W. Wang [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382, № 8. – P. 727-733. – DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
235. Novel coronavirus infection in children outside of Wuhan, China / Q. Shen, W. Guo, T. Guo [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 2020. – Vol. 55, № 6. – P. 1424-1429. – DOI: 10.1002/ppul.24762
236. Ocular manifestations and clinical characteristics of children with laboratory-confirmed COVID-19 in Wuhan, China / N. Ma, P. Li, X. Wang [et al.] // *JAMA Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 138, № 10. – P.1079-1086. – DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.3690.
237. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) / S. Umakanthan, P. Sahu, A. V. Ranade [et al.] // *Postgrad Med J.* – 2020. – Vol. 96, № 1142. – P. 753-758. – DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-138234
238. Otolaryngologic Manifestations in Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With COVID-19 / R. C. T. Cheong, C. Jephson, C. Frauenfelder [et al.] // *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2021. – Vol. 147, № 5. – P. 482-484. – DOI: 10.1001/jamaoto.2020.5698.
239. Park, A. Type I and type III interferons – induction, signaling, evasion, and application to combat COVID-19 / A. Park, A. Iwasaki // *Cell Host Microbe.* – 2020. – Vol. 27, № 6. – P. 870-878. – DOI: 10.1016/j.chom.2020.05.008.

240. Parri, N. Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy / N. Parri, M. Lenge, D. Buonsenso // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 383, № 2. – P. 187-190. – DOI: 10.1056/NEJMc2007617.
241. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) / W. J. Wiersinga, R. Andrew, C. C. Allen // *JAMA*. – 2020. – Vol. 324, №8. – P. 782-793. – DOI: 10.1001/jama.2020.12839
242. Pediatric COVID toes and fingers / M. Koschitzky, R. R. Oyola, M. Lee-Wong [et al.] // *Clin Dermatol*. – 2021. – Vol. 39, № 1. – P. 84-91. – DOI: 10.1016/j.clindermatol.2020.12.016
243. Post COVID-19 Condition in Children and Adolescents: An Emerging Problem / J. Izquierdo-Pujol, S. Moron-Lopez, J. Dalmau [et al.] // *Front Pediatr*. – 2022. – Vol. 11, №. 10. – P. 894204. – DOI:10.3389/fped.2022.894204
244. Post-COVID-19 acute disseminated encephalomyelitis in a 17-month-old / L. A. McLendon, C. K. Rao, C. C. Da Hora [et al.] // *Pediatr*. – 2021. – Vol. 147, № 6. – DOI: 10.1542/peds.2020-049678.
245. Predictors of fatality including radiographic findings in adults with COVID-19 / K. Li, D. Chen, S. Chen [et al.] // *Respir Res*. – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 146. – DOI: 10.1186/s12931-020-01411-2
246. Preexisting autoantibodies to type I IFNs underlie critical COVID-19 pneumonia in patients with APS-1 / P. Bastard, E. Orlova, L. Sozaeva [et al.] // *Med*. – 2021. – Vol. 218, №. 7. – DOI: 10.1084/jem.20210554
247. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19 / Y. Bai, L. Yao, T. Wei [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323, № 14. – P. 1406-1407. – DOI: 10.1001/jama.2020.2565.
248. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis / J. Yang, Y. Zheng, X. Gou [et al.] // *Int J Infect Dis*. – 2020. – Vol. 94. – P. 91-95. – DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017



249. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19 // F. Liu, L. Lin, D. Meng [et al.] // *J Clin Virol.* – 2020. – Vol. 127. – P. 104370. – DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104370
250. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy / P. Spagnolo, E. Balestro, S. Aliberti [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8, № 8. – P. 750-752. – DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30225-3
251. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19 / M. Ackermann, S. E. Verleden, M. Kuehnel [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382, № 2. – P. 120-128. – DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
252. Respiratory tract infections (RTIs) in primary care: narrative review of C reactive protein (CRP) point-of-care testing (POCT) and antibacterial use in patients who present with symptoms of RTI / J. Cooke, C. Llor, R. Hopstaken [et al.] *BMJ Open Resp Res.* – 2020. – Vol. 7, № 1. – DOI: 10.1136/bmjresp-2020-000624.
253. Risk factors for PICU admission and death among children and young people hospitalized with COVID-19 and PIMS-TS in England during the first pandemic year / J. L. Ward, R. Harwood, C. Smith [et al.] // *Nat Med.* – 2022. – Vol. 28, № 1. – P. 193-200. – DOI: 10.1038/s41591-021-01627-9.
254. Risk factors for severe COVID-19 in children / K. Graff, C. Smith, L. Silveira [et al.] // *Pediatr. Infect.* – 2021. – Vol. 40, № 4. – P. 137-145. – DOI:10.1097/INF.0000000000003043.
255. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan / X. Li, S. Xu, M. Yu [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2020. – Vol. 146, № 1. – P. 110-118. – DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.006
256. Risk factors for severity in children with coronavirus disease 2019: a comprehensive literature review / S. Tsaouri, A. Makis, C. Kosmeri [et al.] // *Pediatr Clin North Am.* – 2021. – Vol. 68, № 1. – P. 321-338. – DOI: 10.1016/j.pcl.2020.07.014
257. Risk factors of fatal outcome in hospitalized subjects with Coronavirus Disease 2019 from a nationwide analysis in China / R. Chen, W. Liang, M. Jiang [et al.] // *Chest.* – 2020. – Vol. 158, № 1. – P. 97-105. – DOI: 10.1016/j.chest.2020.04.010

258. Risk profiles of severe illness in children with COVID-19: a meta-analysis of individual patients / B. Zhou, Y. Yuan, S. Wang [et al.] // *Pediatr Res.* – 2021. – Vol. 90, № 2. – P. 347-352. – DOI: 10.1038/s41390-021-01429-2.
259. Samies, N. L. Rhabdomyolysis and acute renal failure in an adolescent with coronavirus disease 2019 / N. L. Samies, S. Pinninti, S. H. James // *J Pediatr Infect Dis Soc.* – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. 507-509. – DOI: 10.1093/jpids/piaa083
260. SARS-CoV-2 infection in children / X. Lu, L. Zhang, H. Du [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382, № 17. – P.1663-1665. – DOI: 1056/NEJMc2005073
261. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics / Q. Cao, Y. C. Chen, C. L. Chen [et al.] // *J Formos Med Assoc.* – 2020. – Vol. 119, № 3. – P. 670-673. – DOI: 10.1016/j.jfma.2020.02.009.
262. SARS-CoV-2 Infection prompts IL-1 $\beta$ -mediated inflammation and reduces IFN- $\lambda$  expression in human lung tissue / B. Vezzani, M. Neri, S. D'Errico [et al.] // *Pathogens.* – 2022. – Vol. 11, No 11. – P. 1390. DOI: 10.3390/pathogens11111390.
263. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease / V. J. Costela-Ruiz, R. Illescas-Montes, J. M. Puerta-Puerta [et al.] // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2020. – № 54. – P. 62-75. – DOI: 10.1016/j.cytogfr.2020.06.001.
264. SARS-CoV-2 nsp13, nsp14, nsp15 and orf6 function as potent interferon antagonists / C. K. Yuen, J. Y. Lam, W. M. Wong [et al.] // *Emerg Microbes Infect.* – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 1418-1428. – DOI: 10.1080/22221751.2020.1780953.
265. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 is an Interferon Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Enriched in Specific Cell Subsets Across Tissues / G. K. Carly, J. A. Samuel, K. N. Sarah [et al.] // *Cell.* – 2020. – Vol. 181, № 5. – P. 1016-1035. – DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.035
266. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain / A. Tagarro, C. Epalza, M. Santos [et al.] // *JAMA Pediatr.* – 2020. – Vol. 8. – P. 201346. – DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346.
267. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in children: a prospective multicenter cohort study / T. Waterfield, C. Watson, R. Moore [et al.] // *Arch Dis Child.* – 2021. – Vol. 106, №7. – P. 680-686. – DOI: 10.1136/archdischild-2020-320558.

268. Serum neopterin and ischemia modified albumin levels are associated with the disease activity of adult immunoglobulin a vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) / A. Omma, S. Colak, S. Can Sandikci [et al.] // *Int J Rheum Dis.* – 2019 – Vol. 22, № 10. – P. 1920-1925. – DOI: 10.1111/1756-185X.13673.
269. Serum neopterin for early assessment of severity of severe acute respiratory syndrome / B. Zheng, K. Y. Cao, C. P. Chan [et al.] // *Clin Immunol.* – 2005. – Vol. 116, № 1. – P. 18-26. – DOI: 10.1016/j.clim.2005.03.009.
270. Serum neopterin levels and IDO activity as possible markers for presence and progression of hepatitis B / D. O. Koc, Y. Ozhan, E. T. Acar [et al.] // *Pteridines.* – 2020. – Vol. 31, № 1. – P. 91-99. – DOI: 10.1515/pteridines-2020-0010
271. Serum neopterin levels in relation to mild and severe COVID-19 / J. Robertson, J. M. Gostner, S. Nilsson [et al.] // *medRxiv.* – 2020 – Vol. 20, № 1. – P. 942. – DOI: 10.1186/s12879-020-05671-7.
272. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents / C. Riccardo, V. Martinaotto, L. Ameliazari [et al.] // *JAMA Pediatr.* – 2020. – Vol. 174, № 12. – P. 1218-1219. – DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.2940
273. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) membrane (M) protein inhibits type I and III interferon production by targeting RIG-I/MDA-5 signaling / Y. Zheng, M.-W. Zhuang, L. Han [et al.] // *Signal Transduct. Target. Ther.* – 2020. – Vol. 28, № 1. – P. 299. – DOI: 10.1038/s41392-020-00438-7.
274. Severe COVID-19 infection and pediatric comorbidities: a systematic review and meta-analysis / B. K. Tsankov, J. M. Allaire, M. A. Irvine [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 103 – P. 246-256. – DOI: 10.1016/j.ijid.2020.11.163.
275. Singhal, T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19) / T. Singhal // *Indian J Pediatr.* – 2020. – Vol. 87, № 4. – P. 281-286. – DOI: 10.1007/s12098-020-03263-6.
276. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection / X. Zou,

- K. Chen, J. Zou [et al.] // *Front Med.* – 2020. – Vol. 14, № 2. – P. 185-192. – DOI: 10.1007/ s11684-020-0754-0.
277. Spike mutation T403R allows bat coronavirus RaTG13 to use human ACE2 / F. Zech, D. Schniertshauer, C. Jung [et al.] // *Nat Commun.* – 2021. – Vol. 12. – P. 6855. – DOI: 10.1038/s41467-021-27180-0
278. Symptoms associated with a positive result for a swab for SARS-CoV-2 infection among children in Alberta / J. A. King, T. A. Whitten, J. A. Bakal [et al.] // *CMAJ.* – 2021. – Vol. 93, № 1. – P 1-9. – DOI: 10.1503/cmaj.202065.
279. Systematic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Screening at Hospital Admission in Children: A French Prospective Multicenter Study / J. Poline, J. Gaschignard, C. Leblanc [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2021. – Vol. 72, № 12. – P. 2215-2217. – DOI: 10.1093/cid/ciaa1044.
280. Tan, W. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease / W. Tan, J. Aboulhosn // *Int J Cardiol.* – 2020. – Vol. 309. – P. 70-77. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.03.063.
281. The global case fatality rate of coronavirus disease 2019 by continents and national income: a meta-analysis / R. A. Ghayda, K. H. Lee, Y. J. Han [et al.] // *J Med Virol.* – 2022. – Vol. 94, № 6. – P. 2402–2413. – DOI: 10.1002/jmv.27610.
282. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) from Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application / S. A. Lauer, K. H. Grantz, Q. Bi [et al.] // *Annals of Internal Medicine.* – 2020. – Vol. 172, № 9. – P. 577-582. – DOI: 10.7326/M20-0504
283. The Italian Society of Emergency Medicine (SIMEU). COVID-19 First Line Report PS/DEA management organizational structure as part of an epidemic or pre-epidemic outbreak. [Electronic resource]. – 2021. – URL: <https://www.simeu.it/w/articoli/leggiArticolo/334/dir>.
284. The middle east respiratory syndrome (MERS) / E. I. Azhar, D. S. C. Hui, Z. A. Memish [et al.] // *Infect Dis Clin N Am.* – 2019. – Vol. 33, № 4. – P. 891-905. – DOI: 10.1016/j.idc.2019.08.001.

285. The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys / S. Naicker, C. Yang, S. Hwang [et al.] // *Kidney Int.* – 2020. – Vol. 97, № 5. – P. 824-828. – DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.001
286. The potential indicators for pulmonary fibrosis in survivors of severe COVID-19 / W. Huang, Q. Wu, Z. Chen [et al.] // *Journal of Infection.* – 2021. – Vol. 82, № 2. – P. 5-7. – DOI: 10.1016/j.jinf.2020.09.0270163-4453
287. The prognostic role of neopterin in COVID-19 patients / H. S. Ozger, M. Dizbay, S. K. Corbacioglu [et al.] // *J Med Virol.* – 2021 – Vol. 93, № 3. – P. 1520-1525. – DOI: 10.1002/jmv.26472.
288. Type I IFN immunoprofiling in COVID-19 patients. S. Trouillet-Assant, S. Viel, A. Gaymard [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2020. – Vol. 146. – P. 206-208. – DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.029
289. Underlying medical conditions associated with severe covid-19 illness among children / L. Kompaniyets, N. T. Agathis, J. M. Nelson [et al.] // *JAMA Network Open.* – 2021. – Vol 4, № 6. – P. 2111182. – DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11182.
290. Untuned antiviral immunity in COVID-19 revealed by temporal type I/III interferon patterns and flu comparison / I.E. Galani, N. Rovina, V. Lampropoulou [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2021. – Vol 22, № 1. – P. 32-40. – DOI: 10.1038/s41590-020-00840-x.
291. Waghmare, A. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 in Children / A. Waghmare, Hijano D. R. // *Clin Chest Med.* – 2023. – Vol. 44, № 2. – P. 359–371. – DOI: 10.1016/j.ccm.2022.11.014.
292. Wang, X. A case of 2019 Novel Coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery / X. Wang // *Clinical Infectious Diseases.* – 2020. – Vol. 3. – P. 30-38. – DOI: 10.1093/cid/ciaa200.
293. Weathering the Cytokine Storm in COVID-19: Therapeutic Implications / G. Iannaccone, R. Scacciavillani, M. G. Del Buono [et al.] // *Cardiorenal Medicine.* – 2020. – Vol. 10, № 5. – P. 277-287. – DOI: 10.1159/000509483.

294. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. [Electronic resource]. – Geneva, 2021. – URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
295. Wu, Z. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention / Z. Wu, J. M. McGoogan // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 13. – P. 1239-1242. – DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
296. Yang, J. Obesity aggravates COVID-19: a systematic review and meta-analysis / J. Yang, J. Hu, C. Zhu // J. Med. Virol. – 2020. – Vol. 93, № 1. – P. 257-261. – DOI: 10.1002/jmv.26237.
297. Yuki, K. COVID-19 pathophysiology: a review / K. Yuki, M. Fujiogi, S. Koutsogiannaki // Clin Immunol. – 2020. – Vol. 215. – P. 108427. – DOI: 10.1016/j.clim.2020.108427
298. Zhang, Y. P. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China / Y. P. Zhang // Chin J Epidemiol. – 2020. – Vol. 5, № 13. – P. 139834. – DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
299. Zimmermann, P. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19 / P. Zimmermann, Curtis N. // The Pediatric Infectious Disease Journal. – 2020. – Vol. 39, № 5. – P. 355-368. – DOI: 10.1097/INF.0000000000002660.