

Динамика содержания лимфоцитов в периферической крови у детей с коронавирусной инфекцией в процессе лечения

ОБУХОВА О. О.¹, РЯБИЧЕНКО Т. И.¹, КАРПОВИЧ Г. С.², КУИМОВА И. В.², ГОРБЕНКО О. М.¹

¹ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (ФИЦ ФТМ), г. Новосибирск, Россия

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск, Россия

Вопросы особенностей патогенеза новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста, несмотря на окончание пандемии, сохраняют свою актуальность. Дальнейшего изучения требует вопрос, связанный с развитием отсроченных реакций после перенесенной SARS-CoV-2-инфекции. Также актуальным является поиск маркеров риска развития постковидных реакций.

Цель: исследование содержания лимфоцитов периферической крови у детей с SARS CoV-2-инфекцией в динамике лечения.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ медицинских документов 106 пациентов в возрасте от 2 до 14 лет, госпитализированных за период с октября 2021 года по декабрь 2022 года с подтвержденным диагнозом COVID-19. Сформированы две группы: 1 группа — дети от 2 до 7 лет; 2 группа — дети от 8 до 14 лет. Проанализированы уровни содержания лимфоцитов в периферической крови детей в динамике лечения четырежды с интервалом в неделю. Проведена статистическая обработка полученных результатов с помощью пакета прикладных программ Statistika 10.0. При статистической обработке использовались критерии Вилкоксона и Манна-Уитни. **Результаты.** Установлено, что у 63,71% детей в младшей возрастной группе и у 73,33% детей старшего возраста при поступлении в стационар отмечена относительная лимфопения. В процессе лечения динамика изменения содержания лимфоцитов была сходной независимо от возраста, но отличалась в зависимости от исходного уровня лимфоцитов. В группах с лимфопенией средние значения показателя достоверно повышались в динамике и практически соответствовали нормативным перед выпиской из стационара. Однако при анализе индивидуальных значений содержания лимфоцитов в динамике лечения во всех подгруппах у части детей отмечена относительная лимфопения. **Заключение.** Возможно, снижение уровня лимфоцитов не только в начале заболевания, но и наличие лимфопении при значительном улучшении клинического состояния (независимо от их исходного уровня) может быть критерием риска развития постковидных реакций у детей, перенесших SARS-CoV-2-инфекцию в отдаленном периоде.

Ключевые слова: дети, коронавирусная инфекция, лимфопения, постковидные реакции

Dynamics of lymphocyte content in peripheral blood in children with coronavirus infection during treatment

Obukhova O. O.¹, Ryabichenko T. I.¹, Karpovich G. S.², Kuimova I. V.², Gorbenko O. M.¹

¹Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine», Novosibirsk, Russian Federation

²Novosibirsk Medical State University, Novosibirsk, Russian Federation

The issues of the pathogenesis of the new coronavirus infection in children of different ages, despite the end of the pandemic, remain relevant. The issue related to the development of delayed reactions after SARS-CoV-2 infection requires further study. The search for markers of the risk of developing post-COVID reactions is also relevant. **Purpose:** Study of the content of peripheral blood lymphocytes in children with SARS CoV-2 infection in the dynamics of treatment. **Materials and Methods:** A retrospective analysis of 106 medical records of patients aged 2 to 14 years hospitalized from October 2021 to December 2022 with a confirmed diagnosis of COVID-19 was conducted. Two groups were formed: Group 1 — children aged 2 to 7 years; Group 2 — children aged 8 to 14 years. The levels of lymphocytes in the peripheral blood of children were analyzed over the course of treatment. In each group, the study was conducted four times with an interval of one week. Statistical processing of the obtained results was carried out using the Statistika 10.0 software package. Wilcoxon and Mann-Whitney criteria were used in statistical processing. **Results:** It was found that 63.71% of children in the younger age group and 73.33% of older children had relative lymphopenia upon admission to the hospital. During treatment, the dynamics of changes in lymphocyte content were similar regardless of age, but differed depending on the initial level of lymphocytes. In groups with lymphopenia, the average values of the indicator increased significantly over time and practically corresponded to the normative values before discharge from the hospital. However, when analyzing individual values of lymphocyte content in the dynamics of treatment in all subgroups, some children had relative lymphopenia. **Conclusion.** Perhaps a decrease in the level of lymphocytes not only at the onset of the disease, but also the presence of lymphopenia with a significant improvement in the clinical condition (regardless of their initial level) can be a criterion for the risk of developing post-COVID reactions in children who have suffered SARS-CoV-2 infection in the late period.

Keywords: children, coronavirus infection, lymphopenia, post-covid reactions

Для цитирования: Обухова О.О., Рябиченко Т.И., Карпович Г.С., Куимова И.В., Горбенко О.М. Динамика содержания лимфоцитов в периферической крови у детей с коронавирусной инфекцией в процессе лечения. *Детские инфекции=Children Infections*. 2025; 24(4):10-14. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-4-10-14

For citation: Obukhova O.O., Ryabichenko T.I., Karpovich G.S., Kuimova I.V., Gorbenko O.M. Dynamics of lymphocyte content in peripheral blood in children with coronavirus infection during treatment. *Detskie Infektsii=Children Infections*. 2025; 24(4):10-14. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-4-10-14

Информация об авторах:

Обухова Ольга Олеговна (Obukhova O.), д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель лаборатории иммунологии Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины Российской академии наук; trio188@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9834-1799>

Рябиченко Татьяна Ивановна (Ryabichenko T.), д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины Российской академии наук; 2925871@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0990-0078>

Карпович Глеб Сергеевич (Karpovich G.), к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней, Новосибирский государственный медицинский университет; karpovich.gleb@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0982-6952>

Куимова Ирина Валентиновна (Kuimova I.), д.м.н., кафедра инфекционных болезней, Новосибирский государственный медицинский университет; kuimova_ira@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4727-1636>

Горбенко Ольга Михайловна (Gorbenko O.), к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины Российской академии наук; Gorbenko.1955@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9834-1799>

Изучение особенностей развития постковидных реакций и поиск ранних маркеров их развития являются актуальными на настоящем этапе и требует дальнейшего исследования

патогенетических механизмов развития воспалительных реакций у пациентов с SARS-CoV-2. Имеются данные, показывающие, что тяжелое течение COVID-19 сопровождается лимфопе-

нией как у взрослых, так и у детей и может считаться ранним маркером осложненного течения COVID-19 [1,2,3,4]. Однако достоверных данных о прогностической значимости степени лимфопении в развитии постковидных осложнений недостаточно [5,6,7,8,9,10]. Отмечается, что развитие лимфопении при коронавирусной инфекции может иметь различные причины. Так, метаболические и биохимические изменения могут влиять на созревание и функцию лимфоцитов у пациентов с COVID-19. Следствием лимфопении может быть развитие иммуносупрессии, что играет важную роль в персистенции и репликации вируса, а также в развитии полиорганной недостаточности [11]. В возникновение лимфопении значимую роль может играть SARS-CoV-2-индуцированный апоптоз лимфоцитов [12, 13, 14, 15]. Было высказано предположение, что лимфопения при SARS-CoV-2 инфекции может быть связана с подавлением не только функции тимуса, но и его структуры [16], а CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты (CTL) обеспечивают CTL-зависимое уничтожение инфицированных SARS-CoV-2 лимфоцитов, что также может являться одной из причин лимфопении [17]. Такое CD8+ CTL-зависимое уничтожение Т-лимфоцитов было показано и при других вирусных инфекциях [18].

Считается, что специфические противовирусные антитела могут связываться с инфицированными вирусом клетками путем узнавания вирусных антигенов на мембране клеток-мишеней. Этот процесс провоцирует уничтожение инфицированных клеток путем активации различных механизмов, включая антителозависимую клеточную цитотоксичность, активацию комплемента, фагоцитоз [19].

В эксперименте было установлено, что при коронавирусной инфекции у мышей активируется продукция аутореактивных Т-лимфоцитов, а также индуцируется поликлональная активация В-лимфоцитов, что ведет к избыточной выработке аутоантител [20]. Считается, что подобные события могут произойти и при заражении SARS-CoV-2. Лимфопения может иметь серьезные последствия у пациентов с тяжелым течением COVID-19, поскольку специфичные для SARS-CoV-2-инфекции иммунные реакции, опосредованные Т-клетками, играют ключевую роль в элиминации вируса и могут поддерживать персистенцию и репликацию вируса. Наличие различных аутоантител выявлено у тяжелых пациентов с COVID-19, не имевших в анамнезе аутоиммунных заболеваний [21].

Некоторыми авторами предполагается, что лимфопения может быть одним из диагностических маркеров тяжелого течения SARS-CoV-2-инфекции. Однако в других исследованиях статистически значимые изменения в клинических анализах крови у детей с тяжелым COVID-19 либо вовсе не обнаруживались, либо были незначительными и кратковременными [22]. В то же время, отмечена определенная взаимосвязь степени лимфопении с тяжестью заболевания [23].

Целью явилось изучение относительного содержания лимфоцитов периферической крови у детей с SARS-CoV-2-инфекцией в динамике лечения.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ медицинских документов 71 пациента в возрасте от 2 до 14 лет, госпитализированных в БУЗ НСО ДГКБ №3 г. Новосибирска за период с октября 2020 по декабрь 2021 года с подозрением на COVID-19. Для подтверждения диагноза при поступлении пациентов в стационар в соответствии с рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации проводилось тестирование на выделение РНК SARS-CoV-2 и определение специфических антител классов IgM и IgG к антигенам SARS-CoV-2 [24].

Возраст детей колебался от 2 до 14 лет (средний возраст в группе составил $7,18 \pm 3,14$ лет). Были сформированы две группы детей в соответствии с возрастными особенностями содержания лимфоцитов в периферической крови: 1 группа — де-

ти в возрасте от 2 до 7 лет (57,75%), 2 группа — дети в возрасте от 8 до 14 лет (42,25%).

Критерии включения для всех обследованных пациентов являлось соответствие диагностическим критериям SARS-CoV-2-инфекции [24].

Наличие антител к SARS-CoV-2 классов IgM и IgG в сыворотке крови определяли с помощью наборов реагентов «SARS-CoV-2-IgM-ИФА-БЕСТ» и «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия) по инструкции производителя. Периферическая кровь исследовалась методом клинического (общего) анализа.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», а также требованиями Федерального закона от 27.07.2006 № 152ФЗ (ред. от 21.07.2014) «О персональных данных» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2015). У всех законных представителей пациентов (родители, опекуны) получено добровольное информированное согласие на забор биологических жидкостей, а также использование данных исследования в научных целях.

Первичный забор материала для исследования проводился в приемном покое до начала лечения. Внутри каждой возрастной группы сформированы группы в зависимости от исходного содержания лимфоцитов: группа 1 — дети с лимфопенией; группа 2 — дети с нормативным и повышенным содержанием лимфоцитов при поступлении в стационар. Проводилась оценка динамики уровня лимфоцитов у детей на протяжении всего периода нахождения в стационаре, не реже 1 раза в неделю. В качестве нормативных использовались значения показателей периферической крови, представленные в литературе [25].

Полученные цифровые данные были подвергнуты статистическому анализу и представлены в виде таблиц и рисунков. Абсолютные значения исследованных количественных показателей представлены в виде средних величин и их стандартной ошибки ($M \pm m$). Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программы STATISTICA 10.0 (StatSoft, США). Сравнительный анализ количественных показателей в связанных группах проводили с использованием W критерия Вилкоксона, в несвязанных — U критерия Манна-Уитни. Минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при 5% уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Был проведен ретроспективный анализ медицинских документов детей с инфекцией, ассоциированной с SARS-CoV-2. Отмечено, что наличие коронавируса методом ПЦР-диагностики при поступлении в стационар подтверждено только у 12,14% детей. У всех обследованных детей с SARS-CoV-2-инфекцией в сыворотке крови имело место наличие IgG-антител, специфичных к антигенам SARS-CoV-2, что является подтверждением коронавирусной этиологии заболевания. Клинически заболевание у обследованных детей проявлялось высокой лихорадкой, развитием пневмонии (в ряде случаев осложненной плевритом), энтерита и ряда других симптомов.

При первичном обследовании при поступлении в стационар в младшей возрастной группе (2—7 лет) у 63,71% детей отмечена относительная лимфопения, у 36,59% относительное содержание лимфоцитов было либо нормативным, либо превышало норму.

В старшей возрастной группе лимфопения отмечалась у 73,33%, нормативные значения показателя — у 26,67% детей. Динамика уровней лимфоцитов в процессе лечения представлена в таблице 1.

Таблица 1. Средние значения относительных уровней лимфоцитов в динамике лечения COVID-19 у детей от 2 до 7 лет
Table 1. Average Relative Lymphocyte Levels Over Time with COVID-19 Treatment in Children Aged 2 to 7 Years

Обследование/ группы	Группа I Содержание лимфоцитов (%) у детей с исходной лимфопенией	Группа II Содержание лимфоцитов (%) у детей без лимфопении	Норма (%)	P I–II
1 обследование	14,41 ± 5,88*	56,88 ± 2,16	55–65	p < 0,05
2 обследование	26,41 ± 13,45*	55,63 ± 14,72		p < 0,05
3 обследование	38,55 ± 12,81	46,13 ± 9,09		p > 0,05
4 обследование	47,91 ± 9,64	52,75 ± 5,01		p > 0,05
P _{1–2}	P _{1–2} < 0,05	P _{1–2} > 0,05		
P _{1–3}	P _{1–3} < 0,05	P _{1–3} > 0,05		
P _{1–4}	P _{1–4} < 0,01	P _{1–4} > 0,05		
P _{2–3}	P _{2–3} < 0,05	P _{2–3} > 0,05		
P _{2–4}	P _{2–4} < 0,05	P _{2–4} > 0,05		
P _{3–4}	P _{3–4} > 0,05	P _{3–4} > 0,05		

* — достоверность различия с нормативными значениями < 0,05

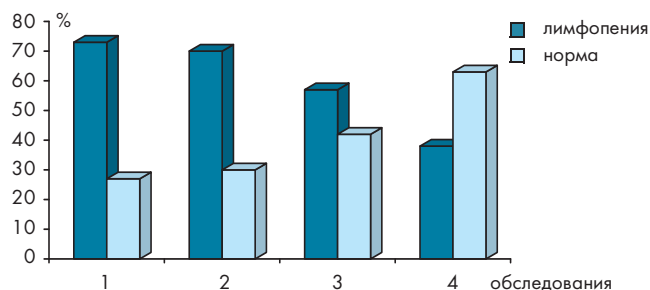
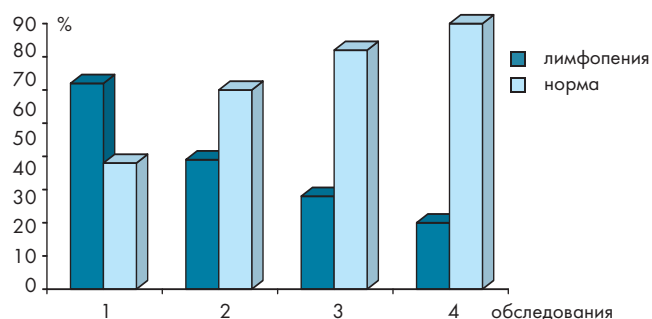
Таблица 2. Средние значения относительных уровней лимфоцитов в динамике лечения COVID-19 у детей от 8 до 14 лет
Table 2. Average Relative Lymphocyte Levels Over Time with COVID-19 Treatment in Children Aged 8 to 14 Years

Обследование/ группы	Группа I Содержание лимфоцитов (%) у детей с исходной лимфопенией	Группа II Содержание лимфоцитов (%) у детей без лимфопении	Норма (%)	P I–II
1 обследование	14,19 ± 6,53*	46,93 ± 8,19	25–35	p < 0,05
2 обследование	21,51 ± 10,23	39,53 ± 11,43		p > 0,05
3 обследование	31,65 ± 13,04	38,41 ± 17,73		p > 0,05
4 обследование	37,73 ± 13,71	39,21 ± 14,83		p > 0,05
P _{1–2}	P _{1–2} < 0,05	P _{1–2} > 0,05		
P _{1–3}	P _{1–3} < 0,05	P _{1–3} > 0,05		
P _{1–4}	P _{1–4} < 0,05	P _{1–4} > 0,05		
P _{2–3}	P _{2–3} < 0,05	P _{2–3} > 0,05		
P _{2–4}	P _{2–4} < 0,05	P _{2–4} > 0,05		
P _{3–4}	P _{3–4} > 0,05	P _{3–4} > 0,05		

* — достоверность различия с нормативными значениями < 0,05

У детей младшего возраста в 1 группе (лимфопения) уже при втором обследовании уровень лимфоцитов был достоверно выше, чем при поступлении. При этом во второй группе (нормативные значения лимфоцитов) уровень показателей практически не изменился. Аналогичная картина отмечается и при 3 обследовании, то есть в первой подгруппе имеет место достоверное повышение среднего значения показателя, а во второй подгруппе относительное содержание лимфоцитов достоверно не изменилось. Отмечено, что уже через три недели

от начала лечения статистически значимых различий между значениями показателей первой и второй подгрупп не отмечено. Четвертое обследование в 1 группе демонстрирует повышение значения показателя по сравнению с предыдущим обследованием, хотя и статистически незначимое. Во второй группе среднее значение уровня лимфоцитов сохранялось практически без изменения. При сравнении относительного содержания лимфоцитов в первой и второй группах через 4 недели от поступления (перед выпиской) уровни показателя также

**Рисунок 1.** Число детей с лимфопенией (%) у детей 2–7 лет в динамике лечения**Figure 1.** Number of children with lymphopenia (%) in children aged 2–7 years over treatment**Рисунок 2.** Число детей с лимфопенией (%) у детей 8–14 лет в динамике лечения**Figure 2.** Number of children with lymphopenia (%) in children aged 8–14 years over treatment

значимо не различались. Таким образом, несмотря на то, что исходные уровни относительного содержания лимфоцитов у детей младшего возраста в группах достоверно различались, динамика в процессе лечения имела значительные отличия.

У детей старшего возраста динамика средних значений содержания лимфоцитов, как при исходной лимфопении, так и в группе с исходными нормативными значениями показателя, была аналогичной таковой в младшей возрастной группе (табл. 2). То есть при исходной лимфопении имело место достоверное возрастание среднего уровня показателя при втором, третьем и четвертом обследованиях. В подгруппе при исходных нормативных значениях у детей старшего возраста «средние» содержания лимфоцитов достоверно не изменялись.

Обращает на себя внимание, что, несмотря на повышение «среднего» содержания уровней лимфоцитов в ходе лечения при анализе индивидуальных значений показателя независимо возраста отмечаются тревожные тенденции. Так на фоне значительного клинического улучшения состояния в младшей возрастной группе при втором обследовании лимфопения сохранялась у 70,01%, при третьем — у 56,67%, а при четвертом обследовании — у 36,67% детей (рис. 1). В подгруппе детей с исходным нормативным уровнем лимфоцитов при втором обследовании у 10% пациентов отмечалось снижение относительного содержания лимфоцитов, при третьем обследовании — у 16,67%, а при четвертом обследовании — у 10% детей.

В старшей возрастной группе у детей с исходной лимфопенией таковая сохранялась при втором обследовании у 39,02%, при третьем — у 26,83%, а перед выпиской (при четвертом обследовании) — у 19,51% детей (рис. 2). В группе детей с исходными нормативными значениями при втором обследовании у 4,88% детей имело место снижение относительного значения лимфоцитов, при третьем обследовании — у 14,63%, а перед выпиской (четвертое обследование) лимфопения была отмечена у 12,19% детей.

В то же время полученные результаты требуют дополнительного изучения в динамике постковидного процесса. Причины сохранения лимфопении у части детей с исходными низкими значениями показателя и появления таковой у пациен-

тов с исходными нормативными уровнями лимфоцитов, могут быть обусловлены рядом факторов, о которых говорилось выше. Какой именно из известных механизмов задействован в развитии лимфопении при ликвидации клинических проявлений COVID-19 и удовлетворительном состоянии детей остается неясным. Это могут быть и прямое повреждающее действие персистирующего коронавируса на созревание функционально активных лимфоцитов. Также нельзя исключить и влияния вирусной инфекции на функциональную активность тимуса и, следовательно нарушение дифференцировки лимфоцитов. Возможна также комбинация нескольких механизмов, что в результате приводит к лимфопении и в дальнейшем к развитию клинически значимых постковидных реакций. Имеются данные о наличии на этапе реабилитации после COVID-19 выраженных нарушениях микроэкологического баланса, что проявлялось кишечными и внекишечными симптомами. На этом фоне у части детей, перенесших тяжелую форму SARS-CoV-2-инфекции, отмечались клинические проявления, свидетельствующие об иммуно-метаболических, и, возможно, иммуно-деструктивных процессах, требующих коррекции [26]. Полученные результаты показывают необходимость дальнейшего изучения формирования, постковидных реакций, иммунологических и метаболических изменений с проведением клинко-лабораторных сопоставлений.

Заключение

Таким образом, снижение относительного количества лимфоцитов у детей разных возрастных групп с COVID-19 не только при поступлении, но и в процессе лечения, а также сохранение (или появление) лимфопении перед выпиской на фоне удовлетворительного клинического состояния может быть значимым критерием риска развития постковидных осложнений. Также появление лимфопении на этапе выздоровления у детей с исходными нормативными значениями показателя может быть расценено как маркер риска развития постковидных реакций. Однако это предположение требует дальнейшего изучения и наблюдения за детьми в отдаленный период после перенесенной SARS-CoV-2-инфекции.

Список литературы:

1. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (дата обращения: 15.09.2024)
2. Finfer S., Venkatesh B., Hotchkiss R.S., Sasson S.C. Lymphopenia in sepsis-an acquired immunodeficiency? *Immunol Cell Biol.* 2023; 101(6):535–44. DOI: <https://doi.org/10.1111/imcb.12611>
3. Lee J., Park S.S., Kim T.I., Lee D.Y., Kim D.W. Lymphopenia as a biological predictor of outcomes in COVID-19 patients: a nationwide cohort study. *Cancer (Basel).* 2021; 13:471.
4. Jafarzadeh A., Jafarzadeh S., Nozari P., Mokhtari P., Nemati M. Lymphopenia an important immunological abnormality in patients with COVID-19: Possible mechanisms. *Scand J Immunol.* 2021; 93:e12967–81. <https://doi.org/10.1111/sji.12967>
5. Ботабаев Т.А., Ульянова Я.С., Краснова Е.И., Позднякова Л.Л., Хохлова Н.И. Течение и исходы COVID-19 у госпитализированных пациентов с учетом уровня лимфопении. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2023; 12(4):48–53. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-4-48-53>
6. Радыгина ЛВ, Мочалова ЛВ. Факторы, влияющие на тяжесть течения COVID-19 и развитие осложнений. *MIR J.* 2023; 10(1):20–38. doi: 10.18527/2500-2236-2022-9-1-20-38
7. Каледа М.И., Никишина И.П., Федоров Е.С., Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) у детей: уроки педиатрической ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2020; 58(5):469–479. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-469-479>
8. Auger N., Côté-Corriveau G., Kang H., Quach C. et al. Multisystem inflammatory syndrome in 1.2 million children: longitudinal cohort study of risk factors. *Pediatr Res.* 2024; 95(1):325–333. doi: 10.1038/s41390-023-02633

References:

1. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (дата обращения: 15.09.2024)
2. Finfer S., Venkatesh B., Hotchkiss R.S., Sasson S.C. Lymphopenia in sepsis-an acquired immunodeficiency? *Immunol Cell Biol.* 2023; 101(6):535–44. DOI: <https://doi.org/10.1111/imcb.12611>
3. Lee J., Park S.S., Kim T.I., Lee D.Y., Kim D.W. Lymphopenia as a biological predictor of outcomes in COVID-19 patients: a nationwide cohort study. *Cancer (Basel).* 2021; 13:471.
4. Jafarzadeh A., Jafarzadeh S., Nozari P., Mokhtari P., Nemati M. Lymphopenia an important immunological abnormality in patients with COVID-19: Possible mechanisms. *Scand J Immunol.* 2021; 93:e12967–81. <https://doi.org/10.1111/sji.12967>
5. Botabaev T.A., Ulyanova Ya.S., Krasnova E.I., Pozdnyakova L.L., Khokhlova N.I. The course and outcomes of COVID-19 in hospitalized patients taking into account the level of lymphopenia. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye=Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2023; 12(4):48–53. (in Russ.) DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-4-48-53>
6. Radygina LV, Mochalova LV. Factors Affecting the Severity of COVID-19 and the Development of Complications. *MIR J.* 2023; 10(1):20–38. (in Russ.) doi: 10.18527/2500-2236-2022-9-1-20-38
7. Kaleda M.I., Nikishina I.P., Fedorov E.S., Nasonov E.L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: lessons from pediatric rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya=Scientific and Practical Rheumatology.* 2020; 58(5):469–479. (in Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-469-479>
8. Auger N., Côté-Corriveau G., Kang H., Quach C. et al. Multisystem inflammatory syndrome in 1.2 million children: longitudinal cohort study of risk factors. *Pediatr Res.* 2024; 95(1):325–333. doi: 10.1038/s41390-023-02633

9. Hoste L., R. Van Paemel, F. Haerynck. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2021; 180(7): 2019–2034. doi: 10.1007/s00431-021-03993-5
10. Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Бехтерева М.К., Скрипченко Е.Ю., Конев А.И., Маркова К.В., Константинова Ю.Е. Мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с SARS-CoV-2: дифференциальный диагноз в реальной клинической практике. *Практическая медицина.* 2022; 20(5):97–102. DOI: 10.32000/2072-1757-2022-5-97-102
11. Jafarzadeh A, Jafarzadeh S, Nozari P, Mokhtari P, Nemati M. Lymphopenia an important immunological abnormality in patients with COVID-19: Possible mechanisms. *Scand J Immunol.* 2021; 93:e12967. <https://doi.org/10.1111/sji.12967>
12. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe.* 2020; 27:992–1000.e3 DOI: 10.1016/j.chom.2020.04.009
13. Jarajapu YP. Targeting ACE2/Angiotensin-(1–7)/Mas Receptor Axis in the Vascular Progenitor Cells for Cardiovascular Diseases. *Mol Pharmacol.* 2020; mol.119.117580. DOI: 10.1124/mol.119.117580
14. Ratajczak MZ, Kucia M. SARS-CoV-2 infection and overactivation of Nlrp3 inflammasome as a trigger of cytokine «storm» and risk factor for damage of hematopoietic stem cells. *Leukemia.* 2020; 34:1726–1729. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0887-9>
15. Джаксыбаева И.С., Боранбаева Р.З., Булегенова М.Г., Толганбаева А.А. и др. Иммунологические изменения у детей с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с SARS-CoV-2. *Наука и Здоровоохранение.* 2023; 5(25):27–33. doi 10.34689/SH.2023.25.5.003
16. He Z, Zhao C, Dong Q, et al. Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets. *Int J Infect Dis.* 2005; 9:323–330. doi: 10.1016/j.ijid.2004.07.014
17. Kohyama S, Ohno S, Suda T, et al. Efficient induction of cytotoxic T lymphocytes specific for severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus by immunization with surface-linked liposomal peptides derived from a non-structural polyprotein 1a. *Antiviral Res.* 2009; 84:168–177. doi: 10.1016/j.antiviral.2009.09.00
18. Boonnak K, Vogel L, Feldmann F, Feldmann H, Legge KL, Subbarao K. Lymphopenia associated with highly virulent H5N1 virus infection due to plasmacytoid dendritic cell-mediated apoptosis of T cells. *J Immunol.* 2014; 192(15):5906–5912. doi: 10.4049/jimmunol.1302992
19. Zeng Z, Chen L, Pan Y, et al. Re: Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: The first report. *J Infect.* 2020; 81:e80–e81. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.052
20. Vlachoyiannopoulos PG, Magira E, Alexopoulos H, et al. Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19. *Ann Rheum Dis.* 2020; annrheumdis-2020-218009. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218009
21. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020; 71:762–768. doi: 10.1093/cid/ciaa248
22. Мелехина Е.В., Николаева С.В., Музыка А.Д., Понезева Ж.Б. и др. COVID-19 у госпитализированных детей: клинико-лабораторные особенности. *Мед. оппонент.* 2020; (4):24–31.
23. Тимофеева Н.Ю., Кострова О.Ю., Стоменская И.С., Андреев Е.В. Изменения показателей общего анализа крови пациентов с коронавирусной инфекцией различной степени тяжести. *Acta Medica Eurasica.* 2022; (1):25–29. DOI: 10.47026/2413-4864-2022-1-25-29
24. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей: Методические рекомендации. Версия 2. Дата обращения (03.09.2024) URL: static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_дети_COVID-19_v2.pdf
25. Вельтищев Ю.Е., Ветров В.П. Объективные показатели нормального развития и состояния здоровья ребенка (нормативы детского возраста) Москва, 2000: 96.
26. Рябиченко Т.И., Обухова О.О., Воевода М.И. Коррекция микроэкологического дисбаланса у детей, перенесших мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2, в постреабилитационный период. *Юг России: экология, развитие.* 2024; 19(2):6–16. DOI: 10.18470/1992-1098-2024-2-1
9. Hoste L., R. Van Paemel, F. Haerynck. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2021; 180(7): 2019–2034. doi: 10.1007/s00431-021-03993-5
10. Skripchenko N.V., Vilnits A.A., Bekhtereva M.K., Skripchenko E.Yu. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2: differential diagnosis in real clinical practice. *Prakticheskaya medicina=Practical Medicine.* 2022; 20(5):97–10. (in Russ.) DOI: 10.32000/2072-1757-2022-5-97-102
11. Jafarzadeh A, Jafarzadeh S, Nozari P, Mokhtari P, Nemati M. Lymphopenia an important immunological abnormality in patients with COVID-19: Possible mechanisms. *Scand J Immunol.* 2021; 93:e12967. <https://doi.org/10.1111/sji.12967>
12. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe.* 2020; 27:992–1000.e3 DOI: 10.1016/j.chom.2020.04.009
13. Jarajapu YP. Targeting ACE2/Angiotensin-(1–7)/Mas Receptor Axis in the Vascular Progenitor Cells for Cardiovascular Diseases. *Mol Pharmacol.* 2020; mol.119.117580. DOI: 10.1124/mol.119.117580
14. Ratajczak MZ, Kucia M. SARS-CoV-2 infection and overactivation of Nlrp3 inflammasome as a trigger of cytokine «storm» and risk factor for damage of hematopoietic stem cells. *Leukemia.* 2020; 34:1726–1729. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0887-9>
15. Dzhaksybaeva I.S., Boranbaeva R.Z., Bulegenova M.G., Tolganbaeva A.A. et al. Immunological changes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 *Nauka i Zdravooohranenie=Science and Healthcare.* 2023; 5(25):27–33. (in Russ.)doi 10.34689/SH.2023.25.5.003
16. He Z, Zhao C, Dong Q, et al. Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets. *Int J Infect Dis.* 2005; 9:323–330. doi: 10.1016/j.ijid.2004.07.014
17. Kohyama S, Ohno S, Suda T, et al. Efficient induction of cytotoxic T lymphocytes specific for severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus by immunization with surface-linked liposomal peptides derived from a non-structural polyprotein 1a. *Antiviral Res.* 2009; 84:168–177. doi: 10.1016/j.antiviral.2009.09.00
18. Boonnak K, Vogel L, Feldmann F, Feldmann H, Legge KL, Subbarao K. Lymphopenia associated with highly virulent H5N1 virus infection due to plasmacytoid dendritic cell-mediated apoptosis of T cells. *J Immunol.* 2014; 192(15):5906–5912. doi: 10.4049/jimmunol.1302992
19. Zeng Z, Chen L, Pan Y, et al. Re: Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: The first report. *J Infect.* 2020; 81:e80–e81. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.052
20. Vlachoyiannopoulos PG, Magira E, Alexopoulos H, et al. Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19. *Ann Rheum Dis.* 2020; annrheumdis-2020-218009. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218009
21. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020; 71:762–768. doi: 10.1093/cid/ciaa248
22. Melekhina E.V., Nikolaeva S.V., Muzyka A.D., Ponezheva ZH.B. et al. COVID-19 u gosptalizirovannyh detej: kliniko-laboratornye osobennosti. *Meditsinskiy opponent=Medical Opponent.* 2020; (4):24–31. (in Russ.)
23. Timofeeva N.Yu., Kostrova O.Yu., Stomenskaya I.S., Andreev E.V. Izmeneniya pokazatelej obshchego analiza krvi pacientov s koronavirusnoj infekciej razlichnoj stepeni tyazhesti. *Acta Medica Eurasica,* 2022; (1):25–29. (in Russ.) doi: 10.47026/2413-4864-2022-1-25-29
24. The clinical manifestations and treatment of the disease caused by the new coronavirus infection (COVID-19) in children: Guidelines. Version 2. (in Russ.) Access date (09/03/2024). URL: static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_дети_COVID-19_v2.pdf
25. Veltishchev Yu.E., Vetrov V.P. Objective indicators of the normal development and state of health of the child (children's age standards). Moscow, 2000:96. (in Russ.)
26. Ryabichenko T.I., Obukhova O.O., Voevoda M.I. Correction of microecological imbalance in children who have suffered a multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 in the post-rehabilitation period. *Yug Rossii: ekologiya, razvitiye=South of Russia: Ecology, Development.* 2024; 19(2):6–16. (in Russ.) DOI: 10.18470/1992-1098-2024-2-1

Статья поступила 16.06.2025

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflicts of interest, financial support, which should be reported

Финансирование: Работа выполнена в рамках темы государственного задания ФИЦ ФТМ.

Funding: The work was carried out within the framework of the state assignment of the Federal Research Center for Technical Management (FTC FTM)