

Сравнительная клинико-иммунологическая характеристика течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей разного возраста в острый и отдаленный после болезни периоды

Оленькова О. М.¹, Ковтун О. П.², Бейкин Я. Б.¹, Соколова А. С.³

¹ГАОУ СО Клинико-диагностический центр г. Екатеринбург,

²ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет,

³ГАОУ СО Детская городская больница №11

Цель: установить клинико-иммунологические особенности COVID-19 у детей и оценить состояние иммунной системы в отдаленный после перенесенной инфекции период. **Материалы и методы.** Проведено наблюдательное когортное ретроспективное исследование у 87 детей с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Всем пациентам проводилась оценка состояния иммунной системы в начале заболевания и через $152 \pm 11,57$ дня от начала болезни. Контрольные группы составили практически здоровые дети 8–14 лет ($n = 26$) и 15–18 лет ($n = 33$), не имевшие в анамнезе указания на перенесенную коронавирусную инфекцию, что верифицировано серологическими тестами. **Результаты.** Из числа заболевших мальчики составили 72,2% ($p < 0,001$). Клиническая картина COVID-19 определялась наличием интоксикационного и респираторного синдромов. Основными признаками были повышение температуры, малопродуктивный кашель, отделяемое из носа, боль и/или першение в горле. В 35,2% случаев у детей отмечено наличие сопутствующей патологии. В дебюте заболевания у пациентов 8–14 лет выявлено снижение количества нейтрофилов ($p < 0,001$) и их поглотительной активности ($p = 0,01$), повышенный уровень CD3+HLA-DR+ ($p < 0,001$), низкое содержание сывороточных IgM ($p < 0,001$), наличие специфических IgM к SARS-CoV-2; высокое содержание ЦИК ($p < 0,001$). У детей 15–18 лет выявлено увеличение содержания CD3+HLA-DR+ ($p < 0,001$), TNK-клеток ($p < 0,05$), сниженный уровень общих сывороточных IgM и IgG ($p < 0,001$). В отдаленный после инфицирования период у пациентов 8–14 лет сохраняются изменения, выявленные в дебюте заболевания, а также отмечается снижение количества моноцитов ($p < 0,05$), увеличение уровня В-лимфоцитов ($p < 0,05$). В группе 15–18 лет отмечено нарастание бактерицидной активности лейкоцитов ($p = 0,03$) и поглотительной активности моноцитов ($p < 0,01$). **Заключение.** Заболевание COVID-19 протекало преимущественно в среднетяжелой форме. На начальном этапе новой коронавирусной инфекции отмечена недостаточность гуморального звена, а у детей раннего школьного возраста и недостаточность факторов врожденного иммунитета. В отдаленный период сохраняются отклонения в показателях иммунограммы. Есть вероятность формирования групп риска среди детей по иммунной недостаточности, что требует дополнительного наблюдения и реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: дети, клинические симптомы, иммунитет, COVID-19

Comparative clinical and immunological characteristics of the course of the new coronavirus infection COVID-19 in children of different ages in acute and long-term periods after illness

Olenkova O. M.¹, Kovtun O. P.², Beikin Ya. B.³, Sokolova A. S.³

¹State Medical Institution, Clinical and Diagnostic Center of Yekaterinburg

²Ural State Medical University, Ural State Medical University

³Children's City Hospital No. 11, Ekaterinburg, Russia

The purpose of the study is to establish the clinical and immunological characteristics of COVID-19 in children and to assess the state of the immune system in the long-term period after the infection. **Materials and methods.** An observational cohort retrospective study was conducted, which included the results of an examination of 87 children with confirmed new coronavirus infection (COVID-19). All patients underwent laboratory examination to assess the state of the immune system at the onset of the disease and 152 ± 11.57 days after the onset of the disease. The control groups consisted of practically healthy children 8–14 ($n = 26$) and 15–18 years old ($n = 33$), who had no history of coronavirus infection, which was verified by serological tests. **Results.** Of the sick people, 72.2% were boys ($p < 0.001$). The clinical picture of COVID-19 was determined by the presence of intoxication and respiratory syndromes. The main signs were fever, unproductive cough, nasal discharge, pain and/or sore throat. In 35.2% of cases, children had concomitant pathology. At the onset of the disease in patients aged 8–14 years, a decrease in the number of neutrophils ($p < 0.001$) and their absorption activity ($p = 0.01$), an increased level of CD3+HLA-DR+ ($p < 0.001$), and a low level of serum IgM were detected ($p < 0.001$), were detected the presence of specific IgM to SARS-CoV-2; high content of Circulating immune complexes ($p < 0.001$). In children aged 15–18 years, an increase in the content of CD3+HLA-DR+ ($p < 0.001$), TNK-cells ($p < 0.05$), and a decreased level of total serum IgM and IgG ($p < 0.001$) were detected. In the long-term period after infection, in patients 8–14 years old, the changes identified at the onset of the disease persist, and there is also a decrease in the number of monocytes ($p < 0.05$) and an increase in the level of B-lymphocytes ($p < 0.05$). In the group of 15–18 years old, there was an increase in the bactericidal activity of leukocytes ($p = 0.03$) and the absorption activity of monocytes ($p < 0.01$). **Conclusion.** The disease proceeded mainly in a moderate form. At the initial stage of the new coronavirus infection, there was a deficiency of the humoral component, and in children of early school age, a deficiency of innate immune factors. In the long-term period, deviations in immunogram parameters persist. There is a possibility of the formation of risk groups among children for immune deficiency, which requires additional monitoring and rehabilitation measures.

Keywords: children, clinical symptoms, immunity, COVID-19

Для цитирования: Оленькова О.М., Ковтун О.П., Бейкин Я.Б., Соколова А.С. Сравнительная клинико-иммунологическая характеристика течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей разного возраста в острый и отдаленный после болезни периоды. *Детские инфекции*. 2023; 22(3):20-27. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-20-27

For citation: Olenkova O.M., Kovtun O.P., Beikin Ya.B., Sokolova A.S. Comparative clinical and immunological characteristics of the course of the new coronavirus infection COVID-19 in children of different ages in acute and long-term periods after illness. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2023; 22(3):20-27. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-20-27

Информация об авторах:

Оленькова Ольга Михайловна (Olenkova O.), к.м.н., зав. лаб. молекулярно-биологических методов исследования, Клинико-диагностический центр, г. Екатеринбург; dcldevir@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7360-5535>

Ковтун Ольга Петровна (Kovtun O.), д.м.н., профессор, академик РАН, ректор ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»; usma@usma.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4462-4179>

Бейкин Яков Борисович (Beikin Ya.), д.м.н., профессор, <https://orcid.org/0000-0001-8622-1602>

Соколова Анна Сергеевна (Sokolova A), к.м.н., главный врач ГАУЗ СО «Детская городская больница №11»; [dgb11-office@ya.ru; https://orcid.org/0000-0002-8250-7010](https://orcid.org/0000-0002-8250-7010)

Коронавирусную инфекцию в настоящее время можно назвать социально-значимой проблемой во всем мире, включая Россию [1]. Всего за весь период пандемии (на 22.03.2022) зарегистрировано 676 570 149 случаев заражения, в России — 22 537 883 [стопкоронавирус.рф], в Свердловской области — 584 883 [www.66rosposrebнадзор.ru]. Многие аспекты, касающиеся COVID-19, представляют научный и практический интерес, продолжают активно изучаться. Особую настороженность вызывают пациенты педиатрического профиля. Актуальные отчеты по различным странам подтверждают тот факт, что дети и подростки составляют малую долю (1–5%) от общего числа заболевших COVID-19, причем отмечается, что заболеваемость увеличивается с возрастом [2, 3]. По данным Министерства здравоохранения РФ, среди всех случаев заболеваний новой коронавирусной инфекцией в России на детей приходится 12–13%, при этом более 65% от общего количества заболевших детей составляют школьники от 7 до 17 лет [4, 5, 6].

Предполагаемую относительную устойчивость детского населения к SARS-CoV-2 ученые пытаются объяснить целым рядом причин. Очевидно, что эпидемиологически дети имеют сниженный риск заражения вследствие меньшего числа поездок, общения и передвижения. Возможно, что низкая заболеваемость детей связана с более высокими уровнями циркулирующих ACE2 или иными особенностями рецепторного аппарата [5]. Существуют некие особенности врожденного иммунитета, которые угасают с возрастом [7]. Имеется также гипотеза о том, что высокая колонизация слизистой оболочки вирусами и бактериями может ограничить рост SARS-CoV-2 за счет микробных взаимодействий и конкуренции [8]. К другим возможным причинам относят более благоприятное состояние слизистой оболочки дыхательных путей из-за отсутствия неблагоприятного действия табака и загрязненного воздуха и меньшее количество хронических заболеваний в отличие от взрослых [9].

COVID-19 — это болезнь, ассоциированная с ранним функциональным истощением активности клеток врожденного (NK-клеток) и приобретенного (CD8+-цитотоксических лимфоцитов) иммунитета. В настоящее время достоверно установлено, что более энергичный иммунный ответ у взрослых на инфицирование SARS-CoV-2 (в отличие от детей) может приводить к возникновению «цитокинового шторма» и развитию тяжелых и крайне тяжелых форм COVID-19 [9, 10, 11].

Согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 17 от 14.12.2022 МЗ РФ, клиническими вариантами и проявлениями COVID-19 могут быть:

— ОРВИ (поражение только верхних отделов дыхательных путей);

- Пневмония без дыхательной недостаточности;
- ОРДС (пневмония с острой дыхательной недостаточностью);
- Сепсис, септический (инфекционно-токсический) шок;
- ДВС-синдром, тромбозы и тромбоземболии.

Течение болезни может регистрироваться в бессимптомной, легкой, среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой формах (Клинический протокол лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), Департамент здравоохранения города Москвы, 2021). У большинства детей заболевание протекает бессимптомно или в легкой форме. При наличии клинической симптоматики наиболее частыми признаками являются лихорадка, непродуктивный кашель, признаки интоксикации (миалгии, тошнота, слабость). У некоторых пациентов отмечается боль в горле, заложенность носа, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (боли в животе, диарея, рвота). Диарея у детей на фоне COVID-19 встречается чаще, чем у взрослых [6, 12, 13].

Несмотря на то, что в большинстве случаев COVID-19 у детей протекает достаточно легко или даже бессимптомно, у педиатров, инфекционистов, иммунологов остаются вопросы по поводу возможных последствий перенесенной инфекции у детей [14, 15, 16, 17, 18, 19].

Цель исследования — установить клинико-иммунологические особенности COVID-19 у детей и оценить состояние иммунной системы в отдаленный после перенесенной инфекции период.

Материалы и методы исследования

Проведено наблюдательное когортное ретроспективное исследование, в которое вошли результаты анализа «Медицинской карты стационарного больного» 87 детей с подтвержденным COVID-19 в период 2020–2021 г. в г. Екатеринбурге, госпитализированных в отделения ГАУЗ СО «Детская городская клиническая больница №11». Всем пациентам было проведено лабораторное обследование с целью оценки состояния иммунной системы в начале заболевания и через 5 месяцев ($152 \pm 11,57$ день) от начала болезни. Группы сравнения составили здоровые дети 8–14 лет ($n = 26$) и 15–18 лет ($n = 33$), у которых доказано отсутствие инфекции на всех этапах исследования 1.

Выявление РНК вируса SARS-CoV-2 проводили методом ПЦР с использованием наборов «РИБО-преп» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора), МагноПрайм ФАСТ-Р (ООО «НекстБио»), «АмплиСенс®Cov-Bat-FL» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора).

Параметры общего анализа крови определяли на автоматическом гематологическом анализаторе BC-380 Mindray; основные субпопуляции лимфоцитов — методом проточной цитометрии на анализаторе Facs Canto II (Becton Dickinson); общие сывороточные иммуноглобулины IgA, IgM и IgG — методом латекс-усиленной иммунотурбидиметрии на анализаторе AU-680; уровень циркулирующих

Таблица 1. Клинические признаки COVID-19 у детей (%)
Table 1. Clinical signs of COVID-19 in children (%)

Симптомы	8–14 лет (n = 29)	15–18 лет (n = 25)	Симптомы	8–14 лет (n = 29)	15–18 лет (n = 25)
	n / %	n / %		n / %	n / %
Температура:	28/96,5	21/84	Изменение вкуса	1/3,4	0
–37–38°C	21/72,4	14/56	Аносмия	4/13,8	5/20
–38–39°C	7/24,1	8/32	Тошнота/рвота	1/3,4	0
– выше 39°C	1/3,4	2/8	Боль в животе	1/3,4	0
Слабость	14/48,3	19/76	Обложенность языка	8/27,6	7/28
Кашель	14/48,3	17/68	Нарушение стула	1/3,4	1/4
Одышка	0	1/4	Головокружение	0	1/4
Затруднение дыхания	1/3,4	4/16	Кровоизлияние в склеру	1/3,4	0
Боль в грудной клетке	0	12/12	Головная боль	4/13,8	4/16
Жесткое дыхание (ауск)	25/86,2	21/84	Миндалины I ст.	17/58,6	9/36
Хрипы в легких влажные	2/6,9	3/12	Миндалины II ст.	2/6,9	11/44
Хрипы в легких сухие	3/10,3	4/16	Лимфоузлы увеличены	1/3,4	1/4
Гиперемия зева	28/96,5	24/96	Состояние средней тяжести:	22/75,9	21/84
Боль/першение в горле	3/10,3	6/24	– синдром интоксикации	11/37,9	11/44
Сыпь	2/6,9	7/28	– респираторный синдром	5/17,2	10/40
Бледность кожи	0	1/4	– дыхательная недостаточность	1/3,4	0
Снижение аппетита	8/27,6	7/28	Отделяемое из носовых ходов	19/65,5	14/56

иммунных комплексов — методом иммунопреципитации в растворе ПЭГ-6000; поглотительную и бактерицидную активность лейкоцитов оценивали методом проточной цитофлуориметрии.

Наличие специфических антител IgM и IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке крови определяли с использованием тест-систем для иммуноферментного анализа производства АО «Вектор Бест».

Результаты номинальных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Для оценки различий использовали критерий χ^2 Пирсона. Размер выборки предварительно не рассчитывали.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows. Значимость различий средних величин и частоты выявляемости признаков в различных группах оценивали с помощью параметрических параметров с использованием t-критерия Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Критериями включения были возраст пациентов и наличие подтвержденного диагноза COVID-19 (U 07.1).

Результаты и их обсуждение

Клиническая картина COVID-19 у детей.

Было выделено две группы: дети 8–14 лет ($n = 29$) и 15–18 лет ($n = 25$). Из числа заболевших мальчики составили 72,2%, девочки — 27,8% ($p < 0,001$). В стационар дети были доставлены в большинстве случаев бригадами СМП (83,3%), либо были переведены из других лечебных учреждений города и области. Дети поступали на $5,42 \pm 0,61$ день болезни. Длительность лечения в условиях больницы в среднем составляла $13,8 \pm 0,93$ дней. Удовлетворительное состояние пациентов отмечали на $8,14 \pm 0,5$ день. Заболевание в 44 случаях (81,5%) проте-

кало в легкой форме, в 12 случаях (22,2%) — в среднетяжелой, в 1 случае — в тяжелой форме. Всем поступившим в лечебное учреждение было проведено рентгенологическое обследование, в результате которого в 9 случаях были выявлены признаки развития пневмонии (16,6%).

У детей 8–14 лет при поступлении в стационар отмечали наличие субфебрильной температуры в 72,4% случаев. Температура 38–39°C была у 24,1%, у 1 ребенка — выше 39°C. Основными симптомами инфекции являлись насморк (65,5%), малопродуктивный кашель (48,3%), заложенность носа и затрудненное носовое дыхание (24,1%); у троих детей присутствовала боль в горле. Некоторые дети предъявляли жалобы на головную боль, снижение аппетита, отсутствие или изменение обоняния и вкуса.

Состояние детей оценивалось как средней тяжести (75,9%), тяжесть была обусловлена наличием интоксикационного или респираторного синдрома. В одном случае у ребенка отмечена дыхательная недостаточность (табл. 1).

У детей подросткового возраста (15–18 лет) начало новой коронавирусной инфекции характеризовалось наличием общинфекционного синдрома с признаками повышения температуры и слабостью. У пациентов данной возрастной группы наблюдали малопродуктивный кашель, отделяемое из носа, заложенность носа, боль и/или першение в горле, боль в грудной клетке (у 3-х человек), затрудненное дыхание (у 4-х пациентов). Из неврологических признаков указывалось на наличие головной боли, аносмии (20,0%), головокружения (1 человек). Ввиду развития интоксикационного синдрома у ряда детей отсутствовал или был снижен аппетит.

При осмотре пациентов 8–14 лет у большей части из них отмечена гиперемия и/или зернистость зева (96,5%). Увеличение миндалин установлено в 65,5% случаев. При

Таблица 2. Показатели иммунограммы детей в острый период ($M \pm m$)
Table 2. Indicators of the immunogram of children in the acute period ($M \pm m$)

Показатели	Дети 8–14 лет				Дети 15–18 лет			
	Группа наблюдения (n = 39)	Контрольная группа (n = 26)	p	Реф. интервал	Группа наблюдения (n = 48)	Контрольная группа (n = 33)	p	Реф. интервал
Лимфоциты (LYMF) $10^9/\text{л}$	2,61 ± 0,17	2,28 ± 0,14		1,50–6,50	3,28 ± 1,10	2,31 ± 0,12		1,00–4,80
Моноциты (MON) $10^9/\text{л}$	0,39 ± 0,04	0,47 ± 0,04		0,00–0,80	0,39 ± 0,03	0,40 ± 0,03		0,00–0,80
Лейкоциты (WBC) $10^9/\text{л}$	5,05 ± 0,33	6,4 ± 0,33		5,00–14,50	5,94 ± 0,44	6,60 ± 0,26		4,5–13,00
Нейтрофилы (NEU) $10^9/\text{л}$	2,44 ± 0,261	3,67 ± 0,268	< 0,001	1,50–8,50	4,39 ± 1,25	3,9 ± 0,223		1,80–8,00
TNK (CD3 + CD16 + CD56 +) $10^9/\text{л}$	0,24 ± 0,14	0,2 ± 0,04		0,007–0,165	0,12 ± 0,01	0,09 ± 0,001	< 0,05	0,007–0,165
В-лимфоциты (CD19 +) $10^9/\text{л}$	0,36 ± 0,03	0,33 ± 0,03		0,30–0,50	0,31 ± 0,02	0,3 ± 0,02		0,10–0,50
T-хелперы (CD3 + CD4 +) $10^9/\text{л}$	0,98 ± 0,07	0,91 ± 0,08		0,70–1,10	0,87 ± 0,06	1,03 ± 0,051		0,60–1,60
T-цитотоксические лимфоциты (CD3 + CD8 +) $10^9/\text{л}$	0,64 ± 0,04	0,55 ± 0,04		0,60–0,90	0,64 ± 0,04	0,60 ± 0,04		0,19–0,65
NK-клетки (CD3-CD16 + CD56 +) $10^9/\text{л}$	0,34 ± 0,04	0,23 ± 0,03		0,10–0,50	0,27 ± 0,03	0,22 ± 0,02		0,15–0,60
Актив. T-лимфоциты (CD3 + HLA-DR +) $10^9/\text{л}$	0,12 ± 0,01	0,03 ± 0,007	< 0,001	0,00–0,165	0,15 ± 0,02	0,02 ± 0,004	< 0,001	0,00–0,165
T-лимфоциты (CD3 +) $10^9/\text{л}$	1,74 ± 0,11	1,62 ± 0,12		1,40–2,00	1,59 ± 0,09	1,74 ± 0,082		0,80–2,20
IgA, мг/мл	1,68 ± 0,08	1,42 ± 0,16		0,65–2,40	1,83 ± 0,10	1,96 ± 0,15		1,80–3,50
IgG, мг/мл	10,71 ± 0,27	11,61 ± 0,43		5,70–13,20	11,07 ± 0,29	12,40 ± 0,35	< 0,001	9,00–17,00
IgM, мг/мл	1,14 ± 0,06*	1,55 ± 0,14	< 0,001	0,60–1,75	1,23 ± 0,08	1,75 ± 0,12	< 0,001	0,90–1,80
Бактерицидная активность лейкоцитов, %	33,79 ± 1,76	39,71 ± 2,49		27,60–37,40	39,0 ± 1,51	36,74 ± 2,12		27,60–37,40
HCT-тест (спонтанный), %	7,1 ± 1,52	8,0 ± 2,12		7,83–25,51	4,81 ± 0,49	4,88 ± 0,94		6,00–12,00
HCT-тест (стимулированный), %	13,96 ± 2,62	12,0 ± 2,67		24,00–80,00	11,33 ± 1,28	9,33 ± 1,62		24,00–80,00
Поглотительная активность моноцитов $10^9/\text{л}$	0,35 ± 0,04	0,37 ± 0,04		–	0,34 ± 0,02	0,32 ± 0,02		–
Поглотительная активность нейтрофилов $10^9/\text{л}$	2,34 ± 0,24	3,28 ± 0,22	< 0,01	–	3,01 ± 0,33	3,50 ± 0,19		–
ЦИК, ед.опт.	59,97 ± 4,19	28,08 ± 3,4	< 0,001	21,91–83,49	75,23 ± 8,56	26,69 ± 2,22	< 0,001	40,00–70,00
IgM SARS-CoV-2 (КП)	2,79 ± 0,63	–		< 1,1	3,72 ± 0,75	–		< 1,1
IgG SARS-CoV-2 (КП)	3,10 ± 0,73	–		< 1,1	5,09 ± 0,97	–		< 1,1

аускультации в легких выслушивалось жесткое дыхание (86,2%), причем у 5 человек присутствовали сухие или влажные хрипы. Со стороны сердечно-сосудистой системы каких-либо отклонений не выявлено, тоны сердца были ясные, ритм правильный. Обложенность языка отмечена у 27,6% детей. У 2-х детей детей наблюдалась сыпь на теле разной локализации. Из других симптомов болезни в единичных случаях отмечены судороги, боль в животе, расстройство стула (диарея), кровоизлияния в склеру глаз.

Осмотр детей 15–18 лет показал, что практически у всех пациентов присутствовала гиперемия зева и увеличение миндалин (96,0 и 80,0% соответственно). В легких выслушивалось жесткое дыхание (84,0%), у 7 детей – сухие или влажные хрипы. В 1 случае у ребенка наблюдали одышку. Тоны сердца были ясные, ритм правильный. У детей данной возрастной группы в 28,0% случаев отмечено наличие сыпи на теле.

Сравнительный анализ клинических симптомов у пациентов двух возрастных групп показал, что достоверно значимые различия были выявлены при комплексной оценке с использованием критерия χ^2 Пирсона в совокупности признаков болезни при поступлении детей в стационар ($\chi^2 = 35,6$, $p = 0,05$). При сопоставлении отдельных признаков показано, что у детей 15–18 лет в отличие от детей 8–14 лет превалировал респираторный синдром ($p < 0,05$), значительно чаще отмечалось затрудненное

дыхание ($p < 0,05$), чаще были жалобы на боль в горле ($p < 0,05$). Нами выявлены дети с наличием сопутствующей патологии ($n = 19$, 35,2%). В обеих возрастных группах пациентов были лица с наличием избыточной массы тела (по 2 человека в каждой группе). У одного ребенка в группе 8–14 лет отмечено наличие вегето-сосудистой дистонии по ваготоническому типу. У пациентов 15–18 лет сопутствующая патология встречалась значительно чаще (у 15 против 4 – в группе 8–14 лет). Среди них были: острый пиелонефрит средней степени тяжести, синдром дисфункции синусового узла с эпизодами предсердного ритма, эссенциальная артериальная гипертензия, синдром вентральной дисфункции по смешанному типу, нейропатия тройничного нерва, хронические неспецифические заболевания легких, у троих детей – бронхиальная астма, у двоих детей – железодефицитная анемия I степени.

Иммунный ответ при COVID-19 у детей. Всем детям ($n = 87$) проведены иммунологические исследования в острый и отдаленный после болезни периоды (табл. 2, 3). Сравнение проводили с аналогичными показателями в контрольных группах.

При обследовании детей 8–14 лет в начале заболевания выявлены достоверные изменения показателей (табл. 2). Установлено снижение количества нейтрофилов ($p < 0,001$) и их поглотительной активности ($p = 0,01$).

Таблица 3. Показатели иммунограммы детей в постковидный период ($M \pm m$)
Table 3. Immunogram indicators of children in the post-COVID period ($M \pm m$)

Показатели	Дети 8–14 лет				Дети 15–18 лет			
	Группа наблюдения (n = 37)	Контрольная группа (n = 26)	p	Реф. интервал	Группа наблюдения (n = 20)	Контрольная группа (n = 33)	p	Реф. интервал
Лимфоциты (LYMF) $10^9/\text{л}$	2,63 ± 0,14	2,28 ± 0,14		1,50–6,50	2,25 ± 0,10	2,31 ± 0,12		1,00–4,80
Моноциты (MON) $10^9/\text{л}$	0,38 ± 0,02	0,47 ± 0,04	< 0,05	0,00–0,80	0,46 ± 0,05	0,40 ± 0,03		0,00–0,80
Лейкоциты (WBC) $10^9/\text{л}$	5,89 ± 0,14	6,4 ± 0,33		5,00–14,50	7,34 ± 1,05	6,60 ± 0,26		4,5–13,00
Нейтрофилы (NEU) $10^9/\text{л}$	2,57 ± 0,15	3,67 ± 0,268	< 0,001	1,50–8,50	4,40 ± 0,98	3,9 ± 0,223		1,80–8,00
TNK (CD3 + CD16 + CD56 +) $10^9/\text{л}$	0,15 ± 0,02	0,2 ± 0,04		0,007–0,165	0,14 ± 0,02	0,09 ± 0,001	< 0,001	0,007–0,165
В-лимфоциты (CD19 +) $10^9/\text{л}$	0,41 ± 0,02	0,33 ± 0,03	< 0,05	0,30–0,50	0,32 ± 0,03	0,3 ± 0,02		0,10–0,50
Т-хелперы (CD3 + CD4 +) $10^9/\text{л}$	1,09 ± 0,08	0,91 ± 0,08		0,70–1,10	0,98 ± 0,06	1,03 ± 0,051		0,60–1,60
Т-цитотоксические лимфоциты (CD3 + CD8 +) $10^9/\text{л}$	0,69 ± 0,05	0,55 ± 0,04	< 0,05	0,60–0,90	0,64 ± 0,05	0,60 ± 0,04		0,19–0,65
NK-клетки (CD3-CD16 + CD56 +) $10^9/\text{л}$	0,25 ± 0,02	0,23 ± 0,03		0,10–0,50	0,22 ± 0,02	0,22 ± 0,02		0,15–0,60
Актив. Т-лимфоциты (CD3 + HLA-DR +) $10^9/\text{л}$	0,09 ± 0,01	0,03 ± 0,007	< 0,001	0,00–0,165	0,16 ± 0,07	0,02 ± 0,004	< 0,01	0,00–0,165
Т-лимфоциты (CD3 +) $10^9/\text{л}$	1,94 ± 0,12	1,62 ± 0,12		1,40–2,00	1,72 ± 0,08	1,74 ± 0,082		0,80–2,20
IgA, мг/мл	1,47 ± 0,16	1,42 ± 0,16		0,65–2,40	1,92 ± 0,17	1,96 ± 0,15		1,80–3,50
IgG, мг/мл	9,77 ± 0,37	11,61 ± 0,43	< 0,001	5,70–13,20	11,26 ± 0,44	12,40 ± 0,35	< 0,05	9,00–17,00
IgM, мг/мл	1,17 ± 0,08	1,55 ± 0,14	< 0,001	0,60–1,75	1,04 ± 0,10	1,75 ± 0,12	< 0,01	0,90–1,80
Бактерицидная активность лейкоцитов, %	38,79 ± 2,10	39,71 ± 2,49		27,60–37,40	46,61 ± 3,81	36,74 ± 2,12	< 0,05	27,60–37,40
НСТ-тест (спонтанный), %	6,08 ± 0,95	8,0 ± 2,12		7,83–25,51	6,80 ± 1,23	4,88 ± 0,94		6,00–12,00
НСТ-тест (стимулированный), %	12,62 ± 1,58	12,0 ± 2,67		24,00–80,00	15,45 ± 3,37	9,33 ± 1,62		24,00–80,00
Поглотительная активность моноцитов $10^9/\text{л}$	0,36 ± 0,02	0,37 ± 0,04		–	0,42 ± 0,04	0,32 ± 0,02	< 0,01	–
Поглотительная активность нейтрофилов $10^9/\text{л}$	2,51 ± 0,140	3,28 ± 0,22	< 0,001	–	4,24 ± 0,89	3,50 ± 0,19		–
ЦИК, ед.опт.	58,73 ± 5,31	28,08 ± 3,4	< 0,001	21,91–83,49	60,3 ± 6,55	26,69 ± 2,22	< 0,001	40,00–70,00
IgM SARS-CoV-2 (КП)	0,60 ± 0,23	–		< 1,1	0,58 ± 0,27	–		< 1,1
IgG SARS-CoV-2 (КП)	9,65 ± 0,86	–		< 1,1	11,05 ± 1,28	–		< 1,1

Кроме того, у детей данной возрастной группы количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) более чем в 2 раза превышало показатели в группе контроля ($p < 0,001$).

У больных 15–18 лет (табл. 2) значимые изменения были выявлены в отношении CD3+HLA-DR+ (их уровень превышал нормальные показатели, $p < 0,001$), сниженное содержание общих иммуноглобулинов класса М и G ($p < 0,001$), отмечено наличие специфических антител IgM и IgG к SARS-CoV-2.

Сравнение иммунологических показателей в двух возрастных группах показателей острого периода позволило выявить различия между детьми только в бактерицидной активности лейкоцитов – у пациентов 15–18 лет она была выше, чем у младших детей ($p < 0,001$).

К периоду повторного исследования ($152,7 \pm 11,57$ день) отмечено уменьшение количества NK-клеток у детей в возрасте 8–14 лет ($0,341 \pm 0,041$ до $0,250 \pm 0,02$, $p = 0,05$) и снижение уровня сывороточных IgG (от $10,717 \pm 0,270$ до $9,7 \pm 0,37$, $p = 0,04$). У детей старшей группы выявлено нарастание бактерицидной активности лейкоцитов (от $39,0 \pm 1,51$ до $46,6 \pm 3,8$, $p = 0,03$).

Анализ показателей в отдаленный после болезни период позволил в сравнении с контрольной группой выявить

ряд отклонений в иммунологических показателях у детей в обеих возрастных группах (табл. 3).

У пациентов 8–14 лет сохраняются изменения, которые выявлены в острый период COVID-19, а именно: сниженный уровень нейтрофилов ($p < 0,001$) и их поглотительной активности ($p < 0,001$), общих IgM ($p < 0,001$). Сохраняется повышенный уровень CD3+HLA-DR+ ($p < 0,001$), высокое содержание циркулирующих иммунных комплексов ($p < 0,001$). Кроме того, в этот период у детей отмечено уменьшение количества моноцитов ($p < 0,05$), снижение циркуляции IgG ($p < 0,001$). Выявлены увеличение содержания В-лимфоцитов ($p < 0,05$) и Т-цитотоксических лимфоцитов ($p < 0,05$).

В иммунограмме детей 15–18 лет, так же как у детей младшей группы, остаются отклонения, выявленные в остром периоде (повышенное содержание TNK-клеток, активированных Т-лимфоцитов, пониженное содержание сывороточных IgM и IgG), значительная циркуляция иммунных комплексов). Помимо данных изменений, выявлено увеличение бактерицидной активности лейкоцитов ($p < 0,05$) и поглотительной активности моноцитов ($p < 0,01$).

При сопоставлении результатов иммунологического обследования в отдаленный период в возрастном аспекте, установлено, что у детей 8–14 лет содержание В-лимфо-

цитов было выше, чем у старших детей ($p = 0,02$), уровень сывороточных IgG меньше ($p = 0,02$), количество нейтрофилов и их поглотительная активность ниже, чем у детей старшей возрастной группы ($p < 0,02$).

Изучены корреляционные связи и составлена корреляционная матрица между показателями иммунитета в разные периоды (рис. 1, 2).

Всего на начальном этапе заболевания было выявлено 12 корреляционных зависимостей. Вовлечение в иммунный ответ врожденных факторов иммунитета подтверждено наличием связей между количеством лейкоцитов и поглотительной активностью моноцитов и нейтрофилов ($r = 0,63$ и $r = 0,87$ соответственно).

Наибольшее число взаимосвязей выявлено между составляющими клеточного иммунитета ($n = 7$). Значения коэффициента корреляции (r) были в пределах от $+0,62$ до $+0,95$ ($p < 0,05$). Установлены взаимосвязи между T- и B-лимфоцитами, а также между B-лимфоцитами и субпопуляциями T-лимфоцитов (CTL, T-h). Корреляционная зависимость между уровнем ЦИК и уровнем IgM на данном этапе имела прямую направленность, коэффициент корреляции составил $0,65$.

Через 5 месяцев после болезни выявлено еще большее количество корреляционных связей ($n = 19$), причем 6 из них сохраняются от момента начала заболевания: взаимодействие между B- и T-лимфоцитами и их субпопуляциями, уровень ЦИК и IgM (рис. 2).

Определено значительное количество взаимодействий NK-клеток с другими иммунными клетками, а именно: с B-лимфоцитами ($r = 0,53$), с T-лимфоцитами ($r = 0,7$), с T-хелперами ($r = 0,63$), с цитотоксическими T-лимфоцитами ($r = 0,61$).

Корреляционные зависимости между иммунологическими показателями свидетельствуют о том, что в дебюте заболевания в процесс в большей степени вовлечены фагоцитарное и гуморальное звенья иммунитета. В катамнезе наибольшую значимость для восстановления организма имеет клеточное звено.

Клинические симптомы COVID-19 у детей сходны с признаками других респираторных инфекций [1, 5, 6, 7, 13], доля детей с наличием пневмонии в нашем исследовании составила $16,6\%$, по данным литературы данный показатель колеблется от 15 до 64% [6, 20].

По данным Русина Д.С. и соавторов, доля детей с сопутствующими заболеваниями составила 38% [2, 13]. Среди детей, находившихся под нашим наблюдением, сопутствующая патология присутствовала в $35,2\%$, причем у детей старшей возрастной группы чаще, чем у младших ($p < 0,01$), при этом её наличие не повлияло на тяжесть течения COVID-19 (у всех пациентов заболевание протекало в легкой и среднетяжелой форме). На сегодняшний день информация о влиянии коморбидной патологии на течение и исходы COVID-19 весьма противоречива.

При сопоставлении клинических проявлений показано, что у детей $15-18$ лет в отличие от детей $8-14$ лет превалировал респираторный синдром ($p < 0,05$), значительно чаще отмечалось затрудненное дыхание ($p < 0,05$), чаще были жалобы на боль в горле ($p < 0,05$).

В дебюте заболевания у детей обеих возрастных групп были выявлены практически одинаковые изменения показателей иммунограммы. Установленные изменения свидетельствуют об адекватном иммунном ответе. Ре-

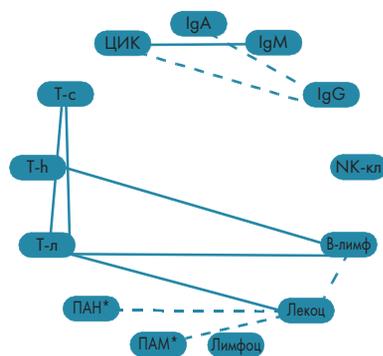


Рисунок 1. Корреляционные связи между иммунологическими показателями в острый период COVID-19

* ПАН — поглотительная активность нейтрофилов, ПАМ — поглотительная активность моноцитов

Figure 1. Correlations between immunological parameters during the acute period of COVID-19

* PAN - absorption activity of neutrophils, PAM - absorption activity of monocytes

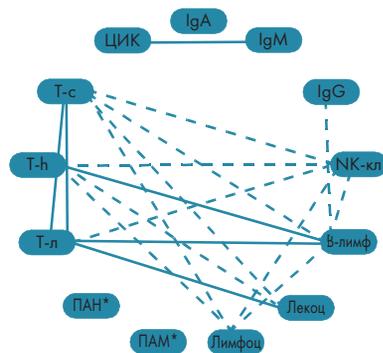


Рисунок 2. Корреляционные связи между иммунологическими показателями в отдаленный период после COVID-19

* ПАН — поглотительная активность нейтрофилов, ПАМ — поглотительная активность моноцитов

Figure 2. Correlations between immunological parameters in the long term COVID-19

* PAN - absorption activity of neutrophils, PAM - absorption activity of monocytes

зультаты, полученные в ходе нашего исследования, коррелируют с данными, опубликованными в отечественных и зарубежных источниках [10, 16, 17].

Низкий уровень общих иммуноглобулинов (IgM и/или IgG) в начале инфицирования может быть связан либо с недостаточностью их синтеза, либо с повышенным их связыванием с антигеном. На данном этапе у детей уже выявляются специфические IgM и IgG к SARS-CoV-2, подтверждающие наличие активации адаптивного иммунного ответа на попадание чужеродного агента (вируса) в организм детей.

Поскольку известно, что уровень ЦИК зависит от количества возбудителя в организме и является результатом взаимодействия растворимых антигенов и антител, то высокое содержание иммунных комплексов в начале инфицирования является закономерным, в связи с тем, что скорость их образования высока, а процесс элиминации пока недостаточен, либо имеется дефект фагоцитарной системы [21].

Большинство работ, посвященных изменениям в иммунном ответе при коронавирусной инфекции COVID-19, содержат данные либо о детях в возрасте до 1 года, либо в целом о пациентах до 18 лет [3, 4, 15, 22]. Нами показано, что, наряду с общими изменениями, есть и различия в иммунном ответе детей разного возраста.

У пациентов 8—14 лет выявлен пониженный уровень нейтрофилов и соответственно снижение их поглотительной активности. Для детей 15—18 лет было характерно наличие активации клеточного иммунного ответа, а именно высокого содержания ТНК-клеток. В острый период любой инфекции ТНК-лимфоциты несут на себе функцию регуляторных клеток в иммунном ответе, связывая механизмы естественной резистентности и специфической реактивности организма.

В отдаленный период иммунный ответ детей разного возраста имел больше отличий, чем в острый период. На данном этапе сохранялись повышенными уровни активированных Т-лимфоцитов, ТНК-клеток. Кроме того, у детей 8—14 лет в отдаленный период сохранялся низкий уровень моноцитов, нейтрофилов, снижение поглотительной активности нейтрофилов, снижение уровня НК-клеток. У пациентов 14—18 лет отмечено увеличение бактерицидной активности лейкоцитов и поглотительной активности моноцитов. В обеих возрастных группах остается значительное содержание ЦИК при пониженном уровне общих иммуноглобулинов.

Наличие корреляционных связей между иммунологическими показателями (НК-клетки, В-лимфоциты, цитотоксическими Т-лимфоциты, Т-хелперные лимфоциты) в отдаленный период после перенесенного COVID-19 может быть подтверждением одновременной содружественной активации

врожденного и адаптивного клеточного иммунного ответа, направленного на восстановление нормального функционирования иммунной системы и организма детей в целом.

Заключение

Клинические проявления COVID-19 у детей были сходны с признаками ОРВИ. Заболевание преимущественно протекало в среднетяжелой форме. У детей 15—18 лет тяжесть заболевания была обусловлена наличием респираторного синдрома, у пациентов 8—14 лет — интоксикационного синдрома. Дети старшей возрастной группы достоверно чаще имели сопутствующие заболевания.

В иммунном ответе у детей выявлены общие закономерности и отличия в зависимости от возраста и периода наблюдения. На начальном этапе COVID-19 (острый период) у детей младшего возраста отмечена недостаточность факторов врожденного иммунитета. Снижение активности гуморального звена адаптивного иммунного ответа наблюдали у всех детей в обеих возрастных группах. В отдаленный период сохраняются изменения показателей иммунограммы. При наличии относительно невыраженных клинических проявлений и преимущественно среднетяжелого течения коронавирусной инфекции у детей можно полагать, что в иммунной системе происходят изменения, которые не восстанавливаются даже по истечению длительного периода времени после болезни. Последствия новой коронавирусной инфекции требуют дальнейшего наблюдения и изучения. Вероятно, дети, у которых сохраняются те или иные отклонения в иммунном статусе, нуждаются в наблюдении и проведения им реабилитационных мероприятий.

Список литературы:

1. Шакмаева М.А., Чернова Т.М., Тимченко В.Н., Начинкина Т.А., Тетюшин К.В., Каплина Т.А., Субботина М.Д., Булина О.В., Афанасьева О.И. Особенности новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста. *Детские инфекции*. 2021; 20(2):5—9. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-2-5-9
2. Ирфан О., Танг К., Арии М., Бхутта З.А. Эпидемиология, характеристика и влияние COVID-19 на детей, подростков и беременных женщин. *Педиатрическая фармакология*. 2020; 17(4):352—359. doi.org/10.15690/pf.v17i4.2168
3. Кузник Б.И., Стуров В.Г. Особенности течения новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) у детей. *Педиатрия им. Г.Н.Сперанского*. 2020; 99(6):199—208. DOI:10.24110/0031-403X-2020-99-6-199-208
4. Краснова Е.И., Карпович Г.С., Комиссарова Т.В., Извекова И.Я., Михайленко М.А., Серова Ю.С., Шестаков А.Е. Особенности течения COVID-19 у детей различных возрастных групп. *Педиатрия им. Г.Н.Сперанского*. 2020; 99(6):141—147. DOI:10.24110/0031-403X-2020-99-6-141-147
5. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. COVID-19: что педиатры узнали об особенностях иммунного ответа на новую коронавирусную инфекцию за год борьбы с ней. *Педиатрия им. Г.Н.Сперанского*. 2020; 99(6):32—51. DOI:10.24110/0031-403X-2020-99-6-32-51
6. Мелехина Е.В., Горелов А.В., Музыка А.Д. Клинические особенности течения COVID-19 у детей различных возрастных групп. Обзор литературы к началу апреля 2020 года. *Вопросы практической педиатрии*. 2020; 15(2):7—20. DOI:10.20953/1817-7646-2020-2-7-20
7. Зверева Н.Н., Сайфуллин, Ртищев А.Ю., Шамшева О.В., Пшеничная Н.Ю. Коронавирусная инфекция у детей. *Педиатрия*. 2020; 99(2): 270—278. DOI:10.24110/0031-403X-2020-99-2-270-278
8. Афонина Е.С., Михайлина Э.А. Особенности течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей. *Научно-образовательный журнал для студентов и преподавателей «StudNet»*. 2022; 3:1844—1848.

References:

1. Shakmaeva M.A., Chernova T.M., Timchenko V.N., Nachinkina T.A., Tetyushin K.V., Kaplina T.A., Subbotina M.D., Bulina O.V., Afanas`eva O.I. Osobennosti novoy koronavirusnoy infekcii u detej raznogo vozrasta. *Detskije Infektsii=Children's Infections*. 2021; 20(2):5—9. (In Russ) doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-2-5-9
2. Irfan O., Tang K., Arii M., Bxutta Z.A. E`pidemiologiya, xarakteristika i vliyanie COVID-19 na detej, podrostkov i beremenny`x zhenshhin. *Pediatricheskaya Farmakologiya*. 2020; 17(4):352—359. (In Russ) doi.org/10.15690/pf.v17i4.2168
3. Kuznik B.I., Sturov V.G. Osobennosti techeniya novoy koronavirusnoy infekcii (SARS-CoV-2) u detej. *Pediatriya im. G.N.Speranskogo*. 2020; 99(6):199—208. (In Russ). DOI:10.24110/0031-403X-2020-99-6-199-208
4. Krasnova E.I., Karpovich G.S., Komissarova T.V., Izvekova I.Ya., Mixajlenko M.A., Serova Yu.S., Shestakov A.E. Osobennosti techeniya COVID-19 u detej razlichny`x vozrastny`x grupp. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*. 2020; 99(6):141—147. (In Russ). DOI:10.24110/0031-403X-2020-99-6-141-147
5. Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A. COVID-19: chto pediatriy` uznali ob osobennostyax immunnogo otveta na novuyu koronavirusnyuyu infekciyu za god bor`by s nej. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*. 2020; 99(6):32—51. (In Russ) DOI:10.24110/0031-403X-2020-99-6-32-51
6. Melexina E.V., Gorelov A.V., Muzy`ka A.D. Klinicheskie osobennosti techeniya COVID-19 u detej razlichny`x vozrastny`x grupp. *Obzor literatury` k nachalu aprelya 2020 goda. Voprosy` Prakticheskoy Pediatrii*. 2020; 15(2):7—20. (In Russ) DOI:10.20953/1817-7646-2020-2-7-20
7. Zvereva N.N., Sajfullin, Rtishhev A.Yu., Shamsheva O.V., Pshenichnaya N.Yu. Koronavirusnaya infekciya u detej. *Pediatriya*. 2020; 99(2):270—278. (In Russ) DOI:10.24110/0031-403X-2020-99-2-270-278
8. Afonina E.S., Mixajlina E`A. Osobennosti techeniya novoy koronavirusnoj infekcii (COVID-19) u detej. *Nauchno-obrazovatel`ny`j Zhurnal Dlya Studentov i Prepodavatelej «StudNet»*. 2022; 3:1844—1848. (In Russ)

9. Намазова-Баранова Л.С. COVID-19 и дети. Пульмонология. 2020; 30(5):609–628. doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-609-628
10. Пашенков М.В., Хаитов М.Р. Иммунный ответ против эпидемических коронавирусов. Иммунология. 2020; 41(1):5–18. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-5-18
11. Смирнов В.С., Арег А.Тотоян. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции. Инфекции и иммунитет. 2020; 10(2):259–268. doi: 10.15789-7619-III-1440
12. Русинович Д.С., Никонов Е.Л., Намазова-Баранова Л.С. COVID-19 в Москве. Педиатрическая фармакология. 2020; 17(2):95–102.
13. Горелов А.В., Николаева С.В., Акимкин В.Г. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: особенности течения у детей в Российской Федерации. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99(6):57–62. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-57-62
14. Чернова Т.М., Тимченко Т.М., Баракина Е.В. Последствия COVID-19 у детей: результаты 12-месячного наблюдения. Журнал инфектологии. 2022; 14(2):96–106. doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-2-96-106
15. Малых А.Л., Ибрагимов Б.А., Малых Д.А., Качагин А.А. Современные особенности течения новой коронавирусной инфекции у детей и подростков. Современные проблемы науки и образования. 2022; 2. doi: 10.17513/spno.31545
16. Пашенков М.В., Хаитов М.Р. Иммунный ответ против эпидемических коронавирусов. Иммунология. 2020; 41(1):5–18. doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-5-18
17. Matthew Zirui Tay, Chee Meng Poh, Laurent Renia, Paul A. MacAry and Lisa F.P. Ng. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.
18. Лобзин Ю.В., Вильниц А.А., Костик М.М., Бехтерева М.К., Ускова А.Н., Скрипченко Н.В., Бабаченко И.В., Иванов Д.О., Александрович Ю.С., Константинова Ю.Е., Дондурей Е.А., Конев А.И., Карасев В.В. Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией: нерешенные проблемы. Журнал инфектологии. 2021; 13(1):13–20. doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20
19. Морозова Н.Н., Цинзерлинг В.А., Семенова Н.Ю. Случай летального исхода от COVID-19 у ребенка грудного возраста. Журнал инфектологии. 2021; 13(2):142–148. DOI:10.22625/2072-6732-2021-13-2-142-148
20. Старшинова А.А., Кушнарева Е.А., Малкова, Доагальюк И.Ф., Кудлай Д.А. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19(2):123–131. doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2105
21. Абакушина Е.В., Кузьмина Е.Г., Коваленко Е.И. Основные свойства и функции NK-клеток человека. Иммунология. 2012; 4: 220–224.
22. Бельх Н.А., Соловьева О.А., Анисеева Н.А. Эпидемиологические и клинико-лабораторные особенности COVID-19 у пациентов детского возраста. Педиатр. 2021; 12(6): 63–76. DOI:10.17816/PED12663-76
9. Namazova-Baranova L.S. COVID-19 i deti. Pul'monologiya. 2020; 30(5):609–628. (In Russ). doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-609-628
10. Pashenkov M.V., Xaitov M.R. Immunny`j ovet protiv e`pidemicheskix koronavirusov. Immunologiya. 2020; 41(1):5–18. (In Russ) DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-5-18
11. Smirnov V.S., Areg A.Totolyan. Vrozhdenny`j immunitet pri koronavirusoj infekcii. Infekcii i Immunitet. 2020; 10(2):259–268. (In Russ) doi: 10.15789-7619-III-1440
12. Rusinovich D.S., Nikonov E.L., Namazova-Baranova L.S. COVID-19 v Moskve. Pediatricheskaya Farmakologiya. 2020; 17(2):95–102. (In Russ)
13. Gorelov A.V., Nikolaeva S.V., Akimkin V.G. Novaya koronavirusna infekcia COVID-19: osobennosti techeniya u detej v Rossijskoj Federacii. Pediatriya im.G.N.Speranskogo. 2020; 99(6):57–62 (In Russ) DOI:10.24110/0031-403X-2020-99-6-57-62
14. Chernova T.M., Timchenko T.M., Barakina E.V. Posledstviya COVID-19 u detej: rezul'taty` 12-mesyachnogo nablyudeniya. Zhurnal Infekologii. 2022; 14(2):96–106. (In Russ) doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-2-96-106
15. Maly`x A.L., Ibragimov B.A., Maly`x D.A., Kachagin A.A. Sovremenny`e osobennosti techeniya novoj koronavirusnoj infekcii u detej i podrostkov. Sovremenny`e Problemy` Nauki i Obrazovaniya. 2022; 2. (In Russ). doi: 10.17513/spno.31545
16. Pashhenko M.V., Xaitov M.R. Immunny`j ovet protiv e`pidemicheskix koronavirusov. Immunologiya. 2020; 41(1):5–18. (In Russ) doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-5-18.
17. Matthew Zirui Tay, Chee Meng Poh, Laurent Renia, Paul A. MacAry and Lisa F.P. Ng. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.
18. Lobzin Yu.V., Vil`nicz A.A., Kostik M.M., Bextereva M.K., Uskova A.N., Skripchenko N.V., Babachenko I.V., Ivanov D.O., Aleksandrovich Yu.S., Konstantinova Yu.E., Dondurej E.A., Konev A.I., Karasev V.V. Pediatricheskij mul'tisistemny`j vospalitel`ny`j sindrom, associirovanny`j s novoj koronavirusnoj infekciej: nereshenny`e problemy` Zhurnal Infekologii. 2021; 13(1):13–20 (In Russ). doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20
19. Morozova N.N., Cinzerling V.A., Semenova N.Yu. Sluchaj letal`nogo isxoda ot COVID-19 u rebenka grudnogo vozrasta. Zhurnal Infekologii. 2021; 13(2):142–148. (In Russ). DOI:10.22625/2072-6732-2021-13-2-142-148
20. Starshinova A.A., Kushnareva E.A., Malkova, Doagalyuk I.F., Kudlaj D.A. Novaya koronavirusnaya infekcia: osobennosti klinicheskogo techeniya, vozmozhnosti diagnostiki, lecheniya i profilaktiki infekcii u vzrosly`x i detej. Voprosy` Sovremennoj Pediatrii. 2020; 19(2):123–131. (In Russ). doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2105
21. Abakushina E.V., Kuz`mina E.G., Kovalenko E.I. Osnovny`e svojstva i funkcii NK-kletok cheloveka. Immunologiya. 2012; 4:220–224. (In Russ)
22. Belyh N.A., Solov`eva O.A., Anikeeva N.A. Epidemiologicheskie i kliniko-laboratornye osobennosti COVID-19 u pacientov detskogo vozrasta. Pediatr. 2021; 12(6): 63–76. (In Russ). DOI:10.17816/PED12663-76

Статья поступила 02.07.2023

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