

ЗДРАВООХРАНЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

PUBLIC HEALTH AND PREVENTIVE MEDICINE

DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-6-969

УДК 577.27:616-053.2+616.98:578.834.11



Научная статья

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА У ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

*Е.С. Агеева, Н.В. Рымаренко, Е.Н. Дядюра, А.К. Гуртовая,
С.Л. Сафронюк, Р.Н. Аблаева, С.В. Усова*

В статье представлены результаты анализа клинико-морфологической характеристики и ряда показателей периферической крови у детей с новой коронавирусной инфекцией.

Цель исследования – дать клинико-лабораторную характеристику иммунного ответа у детей с новой коронавирусной инфекцией.

Материалы и методы. Обследовано 102 детей с новой коронавирусной инфекцией. Оценка показателей периферической крови и субпопуляций лимфоцитов у детей трех возрастных групп 0-4 лет, 5-9 лет и 10-14 лет.

Результаты. У детей с новой коронавирусной инфекцией наблюдается дисбаланс гранулоцитарного и лимфоцитарного звена, наиболее выраженный для детей младшего (0-4 года) и среднего (5-9 лет) возрастной групп. Общая тенденция изменений характеризуется повышением лимфоцитов и гранулоцитов в начале заболевания и снижением через 2 недели. Коэффициент соотношения нейтрофилов к лимфоцитам демонстрирует преобладание нейтрофилов.

Заключение. Наше исследование продемонстрировало, что при острой фазе вирусной инфекции COVID-19 у детей происходит увеличение содержания нейтрофилов, относительно содержания лимфоцитов. При анализе показателей субпопуляций лимфоцитов у детей было установлено снижение T-ци-

тотоксических лимфоцитов (CD3+CD8+), NK-лимфоцитов (CD16+CD56+) и В-лимфоцитов (CD19+) относительно нормы. Исследования дают важные клинические данные во время продолжающейся пандемии.

Ключевые слова: дети; COVID-19; лимфоциты; NK-лимфоциты; В-лимфоциты

Для цитирования. Агеева Е.С., Рымаренко Н.В., Дядюра Е.Н., Гуртовая А.К., Сафронюк С.Л., Аблаева Р.Н., Усова С.В. Клинико-лабораторные особенности иммунного ответа у детей с инфекцией COVID-19 // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2023. Т. 15, №6. С. 246-266. DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-6-969

Original article

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF THE IMMUNE RESPONSE IN CHILDREN WITH COVID-19 INFECTION

*E.S. Ageeva, N.V. Rymarenko, E.N. Dyadyura, A.K. Gurtovaya,
S.L. Safronyuk, R.N. Ablaeva, S.V. Usova*

The article presents the results of the analysis of clinical and morphological characteristics and a number of indicators of peripheral blood in children with a new coronavirus infection.

The purpose of the study is to give clinical and laboratory characteristics of the immune response in children with a new coronavirus infection.

Materials and methods. 102 children with a new coronavirus infection were examined. Evaluation of peripheral blood parameters and lymphocyte subpopulations in children of three age groups 0-4 years, 5-9 years and 10-14 years.

Results. In children with a new coronavirus infection, an imbalance of the granulocytic and lymphocytic link is observed, which is most pronounced for children of the younger (0-4 years) and middle (5-9 years) age groups. The general trend of changes is characterized by an increase in lymphocytes and granulocytes at the onset of the disease and a decrease after 2 weeks. The ratio of neutrophils to lymphocytes shows the predominance of neutrophils.

Conclusion. The established changes are characterized as specific for most viral infections, but at the same time reflect the pathogenetic specifics of SARS-CoV-2 infection, as a combination of age-related features of the functioning of the immune system and the etiotropic effect of the virus.

Keywords: children; COVID-19; lymphocytes; NK-lymphocytes; B-lymphocytes

For citation. Ageeva E.S., Rymarenko N.V., Dyadyura E.N., Gurtovaya A.K., Safronyuk S.L., Ablava R.N., Usova S.V. *Clinical and Laboratory Features of the Immune Response in Children with COVID-19 Infection. Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture, 2023, vol. 15, no. 6, pp. 246-266. DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-6-969*

Введение

Дети составляют увеличивающуюся долю случаев заболеваемости COVID-19 [9, 15]. Более 3,87 миллиона детей (0–15 лет) имели положительный результат с момента начала вспышки, что составило примерно 18% всех случаев в США [19]. Эпидемиологические расследования и клинический мониторинг показывают, что у большинства инфицированных детей развивается легкая форма (27%) или бессимптомное носительство (66%). В отличие от взрослых, у детей заболевание характеризуется симптомами больше характерными для других детских инфекций – кашель, температура, гастроинтестинальные симптомы [11, 12, 32]. Средняя и тяжелая степени тяжести встречается крайне редко у детей (5 и 2 % соответственно) [13].

В иммунологических механизмах защиты против инфекции SARS-CoV-2 активируется как гуморальный, так и клеточный иммунитет [14, 35]. Т-лимфоциты памяти у пациентов с COVID-19 проявляют функциональную реактивность, которая способствует противовирусной резистентности в случае повторного инфицирования [35]. Развитие иммунного ответа различается в зависимости от возраста человека, тяжести заболевания [9]. Патогенез COVID-19-ассоциированных заболеваний включает инвазию и репликацию вируса в дыхательных путях с последующим развитием виремии. При тяжёлых формах со стороны организма возникает иммунный ответ, который характеризуется так называемым «цитокиновым штормом».

Изучение особенностей течения у детей COVID-19-ассоциированных заболеваний с различной степенью тяжести позволяет сделать предположение, что иммунный ответ у детей с MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children) отличается от иммунного ответа у детей с неосложненным течением новой коронавирусной инфекции [6]. Показано, что младенцы и дети до 5 лет имеют уникальный иммунофенотип и по-разному реагируют на инфекцию SARS-CoV-2 по сравнению со взрослыми [30, 34]. Возможным объяснением более низкого уровня инфицированности и более частого бессимптомного течения является: незрелость иммунной системы, недостаток выработки рецепторов ангиотензинпревращающих

ферментов (ACE-2 – angiotensin converting enzyme 2), пассивный перенос антител от матери во время беременности и кормления грудным молоком, присутствия фетального гемоглобина [31, 39].

Сравнение пациентов взрослого возраста и детей так же демонстрирует отличия как в уровне продукции, так и функциональных особенностей иммунного ответа. Основное внимание уделяется оценке динамики образования и циркуляции специфических антител в период острой инфекции и постковидном периоде. У детей IgG характеризуются более высоким уровнем продукции, но их нейтрализующая функция более низкая чем у взрослых [6]. Одной из гипотез является то что дети с новой коронавирусной инфекции могут иметь пул В-клеток памяти с перекрестно-реактивными механизмом активации, которые возникают в результате предыдущего воздействия вирусов. Таким образом, актуальность приобретают исследования по изучению сроков возникновения, напряженности механизмов, лежащих в реализации адаптивного иммунитета к SARS-CoV-2 у детей, что крайне важно для понимания степени их участия в формировании иммунитета в популяциях и оценки индивидуальной невосприимчивости к SARS-CoV-2 в последующем.

Цель исследования – дать клинико-лабораторную характеристику иммунного ответа у детей с новой коронавирусной инфекцией.

Материалы и методы

Были обследованы дети с новой коронавирусной инфекцией средней степени тяжести в возрасте от 0 до 14 лет (n=102). Все пациенты были разделены на 3 возрастные группы 0-4 лет (n=74), 5-9 лет (n=15) и 10-14 лет (n=13) [2, 8]. Верификация диагноза новая коронавирусная инфекция у детей была основана на подтверждении вируса SARS-CoV-2 с помощью ОТ-ПЦР и наличия клинически идентифицируемых симптомов или признаков инфекции верхних дыхательных путей, а именно заложенность глотки, боль в горле и лихорадка, и при рентгенологическом исследовании. Все пациенты подписывали информационное согласие на проведение исследования.

Анализировали клинические проявления, а также лабораторные – гематологические показатели и результаты цитофлуориметрического исследования. Кровь забирали из периферической вены в день поступления (начало заболевания) и через 2 недели лечения. Исследование уровня биохимических показателей крови выполняли на автоматическом биохимическом анализаторе Medonic M20, Германия. Общий анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе Accent 200. Содержание лейкоцитов, относительное и абсолютное содержание лимфоцитов и ней-

трофилов определяли на гематологическом анализаторе, для определения индекса соотношения нейтрофилов к лимфоцитам крови (ИСНЛ) рассчитывали, как отношение количества нейтрофилов к количеству лимфоцитов (abs – абсолютные значения, % – относительные значения). Показатели лейкоцитарной формулы выражали в относительных (%) и абсолютных значениях (кл/л). Для сравнительного анализа полученных результатов использовались нормальные значения, принятые в локальной лаборатории ГБУЗ РК «Республиканская детская инфекционная клиническая больница».

Определение субпопуляционного состава лимфоцитов крови проводили методом проточной лазерной цитофлуориметрии с применением моноклональных антител («R&D Systems», США). Анализ проводили с использованием цитофлуориметра Epics XL («Beckman Coulter EPICS XL») на основе определения малого углового светорассеяния (FSC), характеризующего размер клетки, и бокового светорассеяния (SSC), характеризующего цитоплазматические, а также мембранные особенности клетки. Наряду с этим, анализировали параметры зеленой (FITC – 530 нм) флуоресценции на FL1-канале. Параметры напряжения для регистрации показателей на проточном цитометре задавали согласно указаниям в инструкции к набору. Результаты выражали в относительных (%) и абсолютных (тыс./мкл) значениях.

Исследование проводилось в ЦКП научным оборудованием «Молекулярная биология» КФУ им. В. И. Вернадского.

Полученные данные анализировали в программном пакете Statistica 8.0. Поскольку распределение изучаемых показателей было признанным отличным от нормального, данные представляли, как медиану (Me) и квартили (Q1-Q3). Для сравнения двух несвязанных совокупностей применяли тест Манна-Уитни, а для сравнения данных в двух связанных совокупностях – тест Вилкоксона. Критический уровень значимости был принят при $p \leq 0,05$.

Результаты

Среди клинико-морфологических проявлений характерными были следующие – субфебрильная температура тела чаще встречалась в группах детей 5-9 и 10-14 лет (63,6 и 58,3 % соответственно, $p < 0,05$, табл. 1). В то время как среди детей 0-4 года статистически значимо было больше детей с температурой 38-39 °С (44,4 %, $p < 0,05$). Кашель встречался у каждого второго ребенка младшей (0-4 года) и старшей (10-14 лет) возрастной группы (64,5 и 60,0 %, соответственно, $p < 0,05$). Вялость была характерна для детей всех возрастных групп. Снижение аппетита чаще встречалось у детей младшего возраста 0-4 года (табл. 1).

Таблица 1.

Жалобы детей при поступлении

Клинические проявления	Группы пациентов (%)		
	0-4 лет	5-9 лет	10-14 лет
Температура 37-38 °С	20,0	63,6 *	58,3 **
Температура 38-39 °С	44,4	36,4 *	16,7 **, ***
Температура выше 39 °С	4,8	0	0
Кашель	64,5	27,3 *	60,0 ***
Насморк	57,8	64,6	25,5 **, ***
Вялость	75,6	72,7	50,0
Снижение аппетита	60,0	45,5	33,4 **
Всего детей	72,5	14,7	12,8

Примечание. * - статистическая значимость ($p < 0,05$) между возрастными группами 0-4 года и 5-9 лет, ** - статистическая значимость ($p < 0,05$) между возрастными группами 0-4 года и 9-14 лет, *** - статистическая значимость ($p < 0,05$) между возрастными группами 5-9 лет и 9-14 лет

Анализ содержания лейкоцитов крови показал умеренное увеличение в динамике возрастных группах 0-4 года и 5-9 лет и уменьшение показателя после лечения по сравнению с содержанием лейкоцитов на момент поступления в группе 10-14 лет. Общий белок соответствовал нормальным показателям и не отличался по содержанию на момент госпитализации и после 2-х недель лечения (табл. 2). При анализе лейкоцитарного ростка в группе детей 0-4 года было выявлено увеличение лимфоцитарного индекса и снижение гранулоцитарного. Уровень лимфоцитов был снижен, тенденция снижения сохранялась и через 2 недели. Коэффициент соотношения нейтрофилов к лимфоцитам демонстрирует преобладание нейтрофилов над лимфоцитами крови. У детей 5-9 лет наблюдалось значимое повышение СОЭ после лечения. Выявлено что у детей в группе 0-4 года уровень лимфоцитов периферической крови был ниже чем показатели возрастной нормы. Через 2 недели в данной группе наблюдалось снижение лимфоцитов крови, по сравнению с их уровнем на момент поступления. В группе детей 10-14 лет наиболее значимыми находками являлись повышение абсолютного и относительного значения лимфоцитарного индекса, а также выраженное увеличение палочкоядерных нейтрофилов крови, особенно через 2 недели после лечения. Коэффициент соотношения нейтрофилов к лимфоцитам, был больше 1 и отражал возрастные особенности (табл. 2).

Таблица 2.

Показатели воспаления у детей с COVID-19

Показатели	Возраст, лет	До лечения	После лечения	Нормальные показатели
Общий белок, г/л	0-4	69,4 (64,7-74,4)	68,1 (67,7-75,7)	60,0-80,0
	5-9	72,1 (67,7-75,7)	66,5 (47,5-68,9) *	60,0-80,0
	10-14	66,3 (59,1-74,0)	69,7 (67,9-78,7)	60,0-80,0
СОЭ, мм / час	0-4	9,5 (5,6-12,0)	9,2 (7,2-11,0)	2,0-15,0
	5-9	5,0 (3,0-7,0)	11,0 (9,0-24,0) *	2,0-15,0
	10-14	8,2 (4,4-9,6)	6,8 (5,9-8,4)	2,0-15,0
Лейкоциты, 10 ⁹ / л	0-4	8,2 (5,5-10,7)	9,4 (7,5-12,2)	4,9-15,5
	5-9	6,0 (4,0-7,6)	8,2 (5,0-10,8)	5,0-14,5
	10-14	8,2 (4,4-8,4)	6,8 (5,9-8,4)	4,5-13,0
Лимфоцитарный индекс, 10 ⁹ / л	0-4	3,9 (2,2-4,6)	3,3 (2,2-3,9)	1,2-3,0
	5-9	3,4 (1,4-4,8)	3,1 (2,1-4,5)	1,2-3,0
	10-14	3,5 (2,0-4,3)	3,2 (1,8-3,7)	1,2-3,0
Лимфоцитарный индекс, %	0-4	45,2 (27,5-57,4)	36,4 (22,3-43,2)	25,0-40,0
	5-9	50,0 (35,4-59,0)	46,8 (42,2-53,7)	25,0-40,0
	10-14	46,4 (32,7-48,9)	42,3 (30,1-46,5)	25,0-40,0
Гранулоцитарный индекс, 10 ⁹ / л	0-4	4,9 (2,0-9,0)	2,8 (1,0-8,7)	1,2-6,8
	5-9	2,5 (2,2-2,8)	2,8 (2,4-3,3)	1,2-6,8
	10-14	2,2 (1,6-3,1)	2,4 (1,8-2,9)	1,2-6,8
Гранулоцитарный индекс, %	0-4	35,9 (26,8-59,2)	49,0 (39,3-64,8)	47,0-72,0
	5-9	41,9 (34,1-55,5)	43,3 (39,4-46,3)	47,0-72,0
	10-14	47,3 (36,4-51,8)	49,2 (39,0-52,7)	47,0-72,0
Лимфоциты, %	0-4	30,8 (20,0-39,0)	25,6 (16,0-39,0)	37,0-60,0
	5-9	42,0 (32,0-47,0)	37,0 (27,0-39,0)	30,0-50,0
	10-14	44,0 (31,0-52,0)	38,0 (30,0-43,0)	30,0-45,0
Палочкоядерные нейтрофилы, %	0-4	9,0 (6,0-13,0)	7,0 (5,0-15,0)	0-5,0
	5-9	15,3 (8,0-26,0)	12,3 (8,0-15,0)	0-5,0
	10-14	12,0 (8,1-21,2)	16,0 (11,5-27,8) *	0-5,0
Сегментоядерные нейтрофилы, %	0-4	39,1 (31,0-49,0)	44,6 (16,0-49,0)	29,0-54,0
	5-9	37,6 (25,0-50,0)	40,6 (36,0-46,0)	39,0-64,0
	10-14	39,4 (27,1-48,2)	42,4 (36,1-52,0)	46,0-66,0
ИСНЛ, у.е.	0-4	1,54 (1,35-1,67)	1,96 (1,31-2,11)	1,0
	5-9	1,26 (1,03-1,62)	1,43 (1,25-1,56)	Более 1,0
	10-14	1,15 (1,12-1,32)	1,51 (1,36-1,84)	Более 1,0

Примечание. ИСНЛ – коэффициент соотношения нейтрофилов к лимфоцитам крови. * - статистическая значимость ($p < 0,05$) между показателями до лечения и после лечения

При анализе показателей субпопуляций лимфоцитов периферической крови было показано, что во время острой фазы у детей с новой коронавирусной инфекцией уровень Т-лимфоцитов (CD3+CD4+), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3+CD8+) и соотношения CD4+/CD8+ соответствовали возрастной норме. (рис. 1, табл. 3).

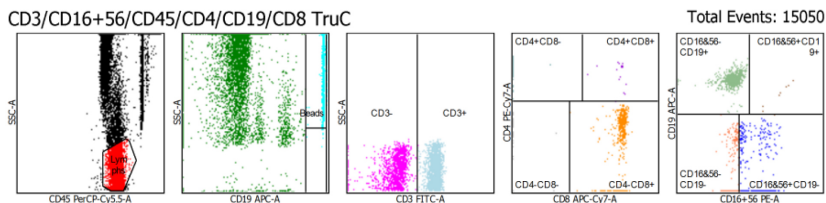


Рис. 1. Распределение CD-маркеров субпопуляций лимфоцитов у детей с новой коронавирусной инфекцией, результаты цитофлуориметрического анализа.

Таблица 3.

Показатели субпопуляций лимфоцитов у детей с COVID-19 инфекцией

Субпопуляции лимфоцитов	Абсолютные значения, $10^9 / л$	Относительные значения, %	Нормальные показатели, %
Т-лимфоциты CD3+	1793,63 (1604,0-1964,9)	70,9 (67,1-74,0)	62-69
Т-лимфоциты хелперы CD3+CD4+	969,35 (872,5-1007,39)	39,4 (35,6-41,8)	30-40
Т-цитотоксические лимфоциты CD3+CD8+	679,78 (591,93-750,45)	24,4 (20,3-27,4)	25-32
НК-лимфоциты CD16+CD56+	233,05 (199,4-259,66)	6,1 (5,1-6,0)	8-15
В-лимфоциты CD19+	513,75 (297,83-637,18)	18,8 (14,0 -22,9)	21-28
Соотношение CD4+/CD8+	1,42 (1,33-1,98)		1,1-1,4

Уровень Т-лимфоцитов периферической крови (CD3+) имел тенденцию к увеличению показателя. В то время как В-лимфоциты (CD19+) и НК-лимфоциты (CD16+CD56+) были ниже пределов возрастной нормы.

Обсуждение

Широкое распространение новой коронавирусной инфекции потребовало поиска клинических и лабораторных предикторов прогрессирования заболевания, развития тяжёлых форм и летальных исходов [3, 4]. В нашем

исследовании нам не удалось выявить специфических морфологических проявлений у детей с новой коронавирусной инфекцией, которые были бы специфичны для SARS-CoV-2. Подобные закономерности сопоставимы и с данными других авторов. Считается, что легкие у детей находятся в состоянии развития, неонатальные легочные эндотелиальные клетки имеют лучшую сохранность легочного барьера [38], в связи с чем заживление легких происходит лучше, а развитие фиброза – в меньшей степени [10]. Показано, что большинство клинических показателей нормализовались на ранней стадии выздоровления. Однако для функциональных показателей иммунной системы нормализация показателей не отмечалась [33].

В связи с чем разработка лабораторных предикторов позволила бы проводить стратификацию риска, направить интервенционные исследования на пациентов с повышенным риском развития тяжёлого течения заболевания, а также обсуждать вероятность развития постковидного синдрома или механизмов хронизации заболевания у бессимптомных носителей [21, 33].

Вирус SARS-CoV-2 приводит к усилению поляризации активированных макрофагов в сторону макрофагов 1 типа, что в свою очередь, усиливает экспрессию TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, активирует Т-клетки и нейтрофилы [5, 29, 26].

Нами установлено, что увеличение количества лейкоцитов периферической крови у детей было связано с повышенным содержанием нейтрофилов, для лимфоцитов и моноцитов имела место обратная тенденция.

Считается, что большинство Т-клеток у новорожденных и детей младшего возраста незрелые и играют важную роль в подавлении иммунных реакций, развитии толерантности, а моноцитарно-макрофагальная система характеризуется нарушением продукции провоспалительных цитокинов [1022]. Анализ литературы демонстрирует, что SARS-CoV-2 относится к лимфотропным вирусам, у взрослых увеличение лимфоцитов крови является неблагоприятным фактором, отражая компенсаторное накопление данных клеток [20].

Нами было выявлено, что лимфоциты периферической крови у детей до 4-х лет были ниже возрастной нормы, в то время как у детей группы 5-9 лет и 10-14 лет находились в границах возрастных норм. Нейтрофилы характеризовались увеличением продукции с выраженным сдвигом влево, однако уровни сегментоядерных нейтрофилов не выходили за верхние границы возрастных норм.

По данным ряда авторов показано, что показатель нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (ИСНЛ), также предсказывает выраженность вос-

паления и вероятность неблагоприятного клинического течения болезни уже при повышении более 3 единиц [27, 28, 36]. В нашем исследовании ИСНЛ не характеризовался избыточным ростом показателя. У детей младшей группы (0-4 года) характеризовался динамикой увеличения через 2 недели после лечения и был связан с развитием лимфопении. Отмечено что выраженная лимфопения может наблюдаться на фоне нормального или повышенного количества лейкоцитов [18, 37]. Точность данного предиктора требует изучение и объяснения механизмов [1, 27].

Снижение количества лимфоцитов в периферической крови может быть вызвано мобилизацией иммунных клеток к местам инфекции, например, к легким. Другим объясняющим механизмом является направленное разрушение лимфоцитов вирусом SARS-CoV-2 [23].

Так же неоднозначна роль нейтрофилов в патогенезе новой коронавирусной инфекции. С одной стороны, нейтрофилы наиболее эффективны при бактериальных инфекциях, однако они также имеют значение и в противовирусной защите. В частности, по данным литературы отмечено, что более тяжелое течение новой коронавирусной инфекции связано с повышением соотношения нейтрофилов к лимфоцитам и гиперэкспрессией IL-6 и IL-8 [7]. В целом роль нейтрофилов охарактеризована как предиктор плохого исхода, ассоциированного с развитием тромбозов и легочных инфильтратов. Сдвиг в сторону незрелых нейтрофилов может быть драйвером гипертрофии и усугубления тяжести заболевания [24, 25].

У пациентов со средней степенью тяжести отмечается повышение уровня CD3+CD4+ и CD3+CD8+ лимфоцитов, что положительно влияет на более быстрое разрешение инфекции [33]. При этом происходит перераспределение субпопуляций лимфоцитов в сторону снижения В-лимфоцитов (CD19+) и NK-лимфоцитов (CD16+CD56+) [16].

В нашем исследовании было установлено, что наиболее значимые изменения субпопуляционного состава лимфоцитов касались снижения NK-лимфоцитов (CD16+CD56+) и В-лимфоцитов (CD19+) ниже пределов возрастной нормы.

Снижение NK-лимфоцитов (CD16+CD56+) является характерным проявлением при вирусной инфекции, и описан при SARS-CoV-2-инфекции [17]. Аналогичные изменения в виде снижения NK-лимфоцитов характерны и у взрослых. Известно, NK-лимфоциты распознают инфицированные клетки. После активации дегрануляция NK-лимфоцитов вызывает высвобождение перфорина и гранзима, которые непосредственно лизируют инфицированные клетки. Это так называемая антителозависимая клеточная

цитотоксичность. Кроме того, NK-клетки взаимодействуют с дендритными клетками в процессе антигенпрезентации и влияют на адаптивный иммунный ответ.

Заключение

Показано, что у детей с новой коронавирусной инфекцией наблюдается дисбаланс гранулоцитарного и лимфоцитарного звена, наиболее выраженный для детей младшего (0-4 года) и среднего (5-9 лет) возрастной групп. Изменения субпопуляционного состава лимфоцитов характеризуется снижением NK-лимфоцитов (CD16+CD56+).

Установленные изменения характеризуются как специфичные для большинства вирусных инфекций, но в тоже время отражают патогенетическую специфику SARS-CoV-2-инфекции, как совокупность возрастных особенностей функционирования иммунной системы и этиотропного действия вируса.

Понимание механизмов патогенеза новой коронавирусной инфекции у детей с определением роли и динамики изменения иммунных клеток периферической крови (нейтрофилов, лимфоцитов) позволит не только определить тактику лечения детей, профилактику развития осложненных и тяжелых форм заболевания, но и определить показания и противопоказания к вакцинации детей, особенно, в группах часто болеющих и с врожденными формами иммунодефицитов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323

Список литературы

1. Губенко Н.С. Связь показателей общего анализа крови с тяжестью течения COVID-19 у госпитализированных пациентов / Н.С. Губенко, А.А. Будко, А.Г. Плисюк // Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021. Т. 2(1). С. 90-101. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-1-90-101>
2. Заболевание COVID-19 у детей и подростков. Научная справка 29 сентября 2021 г. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345575/WHO-2019-nCoV-Sci-Brief-Children-and-adolescents-2021.1-rus.pdf> (дата обращения: 15.03.2023)
3. Клинико-лабораторная характеристика тяжелых форм новой коронавирусной инфекции / Ж. Б. Понежева, А. А. Гришаева, Л. К. Алимова, и др. // Терапия. 2022. №3. С. 7-13. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.7-13>

4. Сухомлинова И. М. Клинико-лабораторные и инструментальные предикторы эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19 / И. М. Сухомлинова, И. Г. Бакулин, М. Ю. Кабанов // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2022. Т. 14, № 3. С. 53-60. <https://doi.org/10.17816/mechnikov109536>
5. Aberdein J.D., Cole J., Bewley M.A., Marriott H.M., Dockrell D.H. Alveolar Macrophages in Pulmonary Host Defence the Unrecognized Role of Apoptosis as a Mechanism of Intracellular Bacterial Killing // *Clin. Exp. Immunol.* 2013. Vol. 174. P. 193–202.
6. Antibody response in children with multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 (MIS-C) compared to children with uncomplicated COVID-19 / A. Thiriard, B. Meyer, C.S. Eberhardt, et al. // *Front. Immunol.* 2023. Vol. 14. P. 1107156. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1107156>
7. Blood neutrophils from children with COVID-19 exhibit both inflammatory and anti-inflammatory markers / V. Seery, S.C. Raiden, S.C. Algeri, et al. // *EBio-Medicine.* 2021. Vol. 67. P. 103357.
8. Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality / S. B. Sunil, B. Jayshree, O. Bayanne, B. Raj. 2021. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00066-3](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00066-3)
9. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li et al. // *Lancet.* 2020. Vol. 395. P. 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
10. COVID-19 Disease in Under-5 Children: Current Status and Strategies for Prevention including Vaccination / A. Pillai, A. Nayak, D. Tiwari, et al. // *Vaccines.* 2023. Vol. 11. P. 693. <https://doi.org/10.3390/vaccines11030693>
11. COVID-19 in 7780 pediatric patients: a systematic review / A. Hoang, K. Chorthath, M. Moreira, et al. // *E. Clinical. Medicine.* 2020. Vol. 24(100433). <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100433>
12. 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). e20201576. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1576>
13. COVID-19 in children treated with immunosuppressive medication for kidney diseases / M. Marlais, T. Wlodkowski, S. Al-Akash, et al. // *Arch. Dis. Child.* 2021. Vol. 106. P. 798–801.
14. COVID-19 in children. II: Pathogenesis, disease spectrum and management / A.R. Howard-Jones, D.P. Burgner, N.W. Crawford, et al. // *Journal of Paediatrics and Child Health.* 2022. Vol. 58. P. 46–53.
15. Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. / W. Liu, Q. Zhang, J. Chen, et al. // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382(14). P. 1370-1371. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2003717>

16. Effects of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) on Peripheral Blood Lymphocytes and Their Subsets in Children: Imbalanced CD4+/CD8+ T Cell Ratio and Disease Severity / S. Mahmoudi, B. Yaghmaei, M. Sharifzadeh Ekbatani, et al. // *Front. Pediatr.* 2021. Vol. 9, 643299. P. 1-7. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.643299>
17. Expansion of CD56^{dim}CD16^{neg} NK Cell Subset and Increased Inhibitory KIRs in Hospitalized COVID-19 Patients / J. L. Casado, E. Moraga, P. Vizcarra, et al. // *Viruses.* 2022. Vol. 14 (1). P. 46. <https://doi.org/10.3390/v14010046>
18. Hematological parameters and peripheral blood morphologic abnormalities in children with COVID-19 / N. Yarali, Y. M. Akcabelen, Y. Unal, A. Ö. Parlakay // *Authorea.* 2020. <https://doi.org/10.22541/au.159069193.34265275>
19. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#pediatric-data> (дата обращения: 28.10.2022)
20. Kuklina E. M. T Lymphocytes as Targets for SARS-CoV-2 // *Biokhimiya.* 2022. Vol. 87, No. 6. P. 780–793. <https://doi.org/10.1134/s0006297922060086>
21. Low-avidity CD4(+) T cell responses to SARS-CoV-2 in unexposed individuals and humans with severe COVID-19 / P. Bacher, E. Rosati, D. Esser et al. // *Immunity.* 2020. Vol. 53. P. 1258–1271. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.11.016>
22. Lymphocyte Subsets in Mild COVID-19 Pediatric Patients / M. Argun, D. B. İnan, H. T. Hörmet Öz, et al. // *Turk. Arch. Pediatr.* 2022. Vol. 57(2). P. 210-215. <https://doi.org/10.5152/TurkArchPediatr.2022.21245>
23. Merad M. Pathological inflammation in patients with COVID-19: A key role for monocytes and macrophages / M. Merad, J.C. Martin // *Nat. Rev. Immunol.* 2020. Vol. 20(6). P. 355–362. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0331-4>
24. Necroptosis controls NET generation and mediates complement activation, endothelial damage, and autoimmune vasculitis / A. Schreiber, A. Rousselle, J.U. Becker, et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017. Vol. 114(45). E9618-E9625. <https://doi.org/10.1073/pnas.1708247114>
25. Neutrophil diversity in health and disease / C. Silvestre-Roig, Z.G. Fridlender, M. Glogauer, P. Scapini // *Trends Immunol.* 2019. Vol. 40(7). P. 565–583. <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.04.012>
26. Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19 / Y. Zuo, S. Yalavarthi, H. Shi, et al. // *JCI Insight.* 2020. Vol. 5. e13899. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.138999>
27. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population / F. Imtiaz, K. Shafique, S. Mirza, et al. // *International Archives of Medicine.* 2012. Vol. 5(1). P. 2–8. <https://doi.org/10.1186/1755-7682-5-2>

28. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage / J. Liu, Y. Liu, P. Xiang, et al. // *Journal of Translational Medicine*. 2020. Vol. 18(1). P. 206–218. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02374-0>
29. New Insights into the Immune Molecular Regulation of the Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome / C.-Y. Yang, C.-S. Chen, G.-T. Yiang, et al. // *Int. J. Mol. Sci*. 2018. Vol. 19. P. 588. <https://doi.org/10.3390/ijms19020588>
30. Perinatal Inflammation Influences but Does Not Arrest Rapid Immune Development in Preterm Babies / S. Kamdar, R. Hutchinson, A. Laing, et al. // *Nat. Commun*. 2020. Vol. 11. P. 1284. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14923-8>
31. Robaina-Castellanos G.R. Congenital and Intrapartum SARS-CoV-2 Infection in Neonates: Hypotheses, Evidence and Perspectives / G.R. Robaina-Castellanos, S. de la Caridad Riesgo-Rodriguez // *MEDICC Rev*. 2021. Vol. 23. P. 72–83. <https://doi.org/10.37757/mr2021.v23.n1.13>
32. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>
33. Single-cell landscape of immunological responses in patients with COVID-19 / Ji.-Y. Zhang, X.-M. Wang, X. Xing, et al. // *Nature Immunology*. 2020. Vol. 21. P. 1107–1118. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0762-x>
34. Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection Among Children and Adolescents Compared With Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis / R.M. Viner, O.T. Mytton, C. Bonell, et al. // *JAMA Pediatr*. 2021. Vol. 175. P. 143–156. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.4573>
35. Systems serology detects functionally distinct coronavirus antibody features in children and elderly / K.J. Selva, C.E. van de Sandt, M.M. Lemke et al. // *Nat. Commun*. 2021. Vol. 12. P. 2037. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22236-7>
36. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients / A-P. Yang, J. Liu, W. Tao, H. Li // *International Immunopharmacology*. 2020. Vol. 84. P. 106504. <https://doi.org/10.1186/1755-7682-5-2>
37. Validation of Predictors of Disease Severity and Outcomes in COVID-19 Patients: A Descriptive and Retrospective Study / L. Tan, X. Kang, X. Ji, et al. // *Med*. 2020. Vol.1 (1). P. 128–138. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.05.002>
38. Ying L. Developmental Differences in Focal Adhesion Kinase Expression Modulate Pulmonary Endothelial Barrier Function in Response to Inflammation / L. Ying, C.M. Alvira, D.N. Cornfield // *Am. J. Physiol.-Lung Cell. Mol. Physiol*. 2018. Vol. 315. L66–L77. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00363.2017>
39. Zimmermann P. Why Is COVID-19 Less Severe in Children? A Review of the Proposed Mechanisms Underlying the Age-Related Difference in Severity of

SARS-CoV-2 Infections / P. Zimmermann, N. Curtis // Arch. Dis. Child. 2020. Vol. 106. P. 429–439. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320338>

References

1. Gubenko N.S., Budko A.A., Plisyuk A.G. *Yuzhno-Rossiyskiy zhurnal terapev-ticheskoy praktiki*, 2021, vol. 2(1), pp. 90-101. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-1-90-101>
2. *Zabolevanie COVID-19 u detey i podrostkov. Nauchnaya spravka 29 senty-abrya 2021* [COVID-19 disease in children and adolescents. Scientific Briefing September 29, 2021]. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345575/WHO-2019-nCoV-Sci-Brief-Children-and-adolescents-2021.1-rus.pdf>
3. Ponezheva Zh. B., Grishaeva A. A., Alimova L. K., et al. *Terapiya*, 2022, no. 3, pp. 7-13. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.3.7-13>
4. Sukhomlinova I. M., Bakulin I. G., Kabanov M. Yu. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*, 2022, vol. 14, no. 3, pp. 53-60. <https://doi.org/10.17816/mechnikov109536>
5. Aberdein J.D., Cole J., Bewley M.A., Marriott H.M., Dockrell D.H. Alveolar Macrophages in Pulmonary Host Defence the Unrecognized Role of Apoptosis as a Mechanism of Intracellular Bacterial Killing. *Clin. Exp. Immunol.*, 2013, vol. 174, pp. 193–202.
6. Antibody response in children with multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 (MIS-C) compared to children with uncomplicated COVID-19 / A. Thiriard, B. Meyer, C.S. Eberhardt, et al. *Front. Immunol.*, 2023, vol. 14, pp. 1107156. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1107156>
7. Blood neutrophils from children with COVID-19 exhibit both inflammatory and anti-inflammatory markers / V. Seery, S.C. Raiden, S.C. Algieri, et al. *EbioMedicine*, 2021, vol. 67, pp. 103357.
8. Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality / S. B. Sunil, B. Jayshree, O. Bayanne, B. Raj. 2021. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00066-3](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00066-3)
9. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li et al. *Lancet*, 2020, vol. 395, pp. 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
10. COVID-19 Disease in Under-5 Children: Current Status and Strategies for Prevention including Vaccination / A. Pillai, A. Nayak, D. Tiwari, et al. *Vaccines*, 2023, vol. 11, p. 693. <https://doi.org/10.3390/vaccines11030693>
11. COVID-19 in 7780 pediatric patients: a systematic review / A. Hoang, K. Chorath, M. Moreira, et al. *E. Clinical. Medicine*, 2020, vol. 24(100433). <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100433>

12. 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), e20201576. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1576>
13. COVID-19 in children treated with immunosuppressive medication for kidney diseases / M. Marlais, T. Wlodkowski, S. Al-Akash, et al. *Arch. Dis. Child.*, 2021, vol. 106, pp. 798–801.
14. COVID-19 in children. II: Pathogenesis, disease spectrum and management / A.R. Howard-Jones, D.P. Burgner, N.W. Crawford, et al. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 2022, vol. 58, pp. 46–53.
15. Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. / W. Liu, Q. Zhang, J. Chen, et al. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382(14), pp. 1370–1371. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2003717>
16. Effects of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) on Peripheral Blood Lymphocytes and Their Subsets in Children: Imbalanced CD4+/CD8+ T Cell Ratio and Disease Severity / S. Mahmoudi, B. Yaghmaei, M. Sharifzadeh Ekbatani, et al. *Front. Pediatr.*, 2021, vol. 9, 643299, pp. 1-7. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.643299>
17. Expansion of CD56dimCD16neg NK Cell Subset and Increased Inhibitory KIRs in Hospitalized COVID-19 Patients / J. L. Casado, E. Moraga, P. Vizcarra, et al. *Viruses*, 2022, vol. 14 (1), pp. 46. <https://doi.org/10.3390/v14010046>
18. Hematological parameters and peripheral blood morphologic abnormalities in children with COVID-19 / N. Yarali, Y. M. Akcabelen, Y. Unal, A. Ö. Parlakay. *Authorea*, 2020. <https://doi.org/10.22541/au.159069193.34265275>
19. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#pediatric-data>
20. Kuklina E. M. T Lymphocytes as Targets for SARS-CoV-2. *Biokhimiya*, 2022, vol. 87, no. 6, pp. 780-793. <https://doi.org/10.1134/s0006297922060086>
21. Low-avidity CD4(+) T cell responses to SARS-CoV-2 in unexposed individuals and humans with severe COVID-19 / P. Bacher, E. Rosati, D. Esser et al. *Immunity*, 2020, vol. 53, pp. 1258–1271. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.11.016>
22. Lymphocyte Subsets in Mild COVID-19 Pediatric Patients / M. Argun, D. B. İnan, H. T. Hörmet Öz, et al. *Turk. Arch. Pediatr.*, 2022, vol. 57(2), pp. 210-215. <https://doi.org/10.5152/TurkArchPediatr.2022.21245>
23. Merad M. Pathological inflammation in patients with COVID-19: A key role for monocytes and macrophages / M. Merad, J.C. Martin. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, vol. 20(6), pp. 355–362. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0331-4>
24. Necroptosis controls NET generation and mediates complement activation, endothelial damage, and autoimmune vasculitis / A. Schreiber, A. Rousselle, J.U.

- Becker, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2017, vol. 114(45), pp. E9618-E9625. <https://doi.org/10.1073/pnas.1708247114>
25. Neutrophil diversity in health and disease / C. Silvestre-Roig, Z.G. Fridlender, M. Glogauer, P. Scapini. *Trends Immunol.*, 2019, vol. 40(7), pp. 565–583. <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.04.012>
26. Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19 / Y. Zuo, S. Yalavarthi, H. Shi, et al. *JCI Insight.*, 2020, vol. 5, e13899. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.138999>
27. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population / F. Imtiaz, K. Shafique, S. Mirza, et al. *International Archives of Medicine*, 2012, vol. 5(1), pp. 2–8. <https://doi.org/10.1186/1755-7682-5-2>
28. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage / J. Liu, Y. Liu, P. Xiang, et al. *Journal of Translational Medicine*, 2020, vol. 18(1), pp. 206–218. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02374-0>
29. New Insights into the Immune Molecular Regulation of the Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome / C.-Y. Yang, C.-S. Chen, G.-T. Yiang, et al. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, vol. 19, pp. 588. <https://doi.org/10.3390/ijms19020588>
30. Perinatal Inflammation Influences but Does Not Arrest Rapid Immune Development in Preterm Babies / S. Kamdar, R. Hutchinson, A. Laing, et al. *Nat. Commun.*, 2020, vol. 11, pp. 1284. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14923-8>
31. Robaina-Castellanos G.R. Congenital and Intrapartum SARS-CoV-2 Infection in Neonates: Hypotheses, Evidence and Perspectives / G.R. Robaina-Castellanos, S. de la Caridad Riesgo-Rodriguez. *MEDICC Rev.*, 2021, vol. 23, pp. 72–83. <https://doi.org/10.37757/mr2021.v23.n1.13>
32. SARS-CoV-2 infection in children / X. Lu, L. Zhang, H. Du, et al. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382(17), pp. 1663–1665. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>
33. Single-cell landscape of immunological responses in patients with COVID-19 / Ji.-Y. Zhang, X.-M. Wang, X. Xing, et al. *Nature Immunology*, 2020, vol. 21, pp. 1107–1118. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0762-x>
34. Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection Among Children and Adolescents Compared With Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis / R.M. Viner, O.T. Mytton, C. Bonell, et al. *JAMA Pediatr.*, 2021, vol. 175, pp. 143–156. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.4573>
35. Systems serology detects functionally distinct coronavirus antibody features in children and elderly / K.J. Selva, C.E. van de Sandt, M.M. Lemke et al. *Nat. Commun.*, 2021, vol. 12, pp. 2037. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22236-7>

36. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients / A-P. Yang, J. Liu, W. Tao, H. Li. *International Immunopharmacology*, 2020, vol. 84, pp. 106504. <https://doi.org/10.1186/1755-7682-5-2>
37. Validation of Predictors of Disease Severity and Outcomes in COVID-19 Patients: A Descriptive and Retrospective Study / L. Tan, X. Kang, X. Ji, et al. *Med.*, 2020, vol.1 (1), pp. 128–138. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.05.002>
38. Ying L. Developmental Differences in Focal Adhesion Kinase Expression Modulate Pulmonary Endothelial Barrier Function in Response to Inflammation / L. Ying, C.M. Alvira, D.N. Cornfield. *Am. J. Physiol.-Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2018, vol. 315, pp. L66–L77. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00363.2017>
39. Zimmermann P. Why Is COVID-19 Less Severe in Children? A Review of the Proposed Mechanisms Underlying the Age-Related Difference in Severity of SARS-CoV-2 Infections / P. Zimmermann, N. Curtis. *Arch. Dis. Child.*, 2020, vol. 106, pp. 429–439. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320338>

ВКЛАД АВТОРОВ

Агеева Е.С.: общее руководство направлением исследования, интерпретация результатов, подготовка текста статьи.

Рымаренко Н.В.: разработка концепции научной работы, написание статьи, редактирование.

Дядюра Е.Н.: сбор и обработка клинического материала, интерпретация результатов, подготовка текста статьи.

Гуртовая А.К.: сбор и обработка клинического материала, проведение исследований.

Сафронюк С.Л.: сбор и обработка клинического материала, проведение исследований.

Аблаева Р.Н.: сбор и обработка клинического материала, отбор и анализ литературных данных.

Усова С.В.: сбор и обработка клинического материала, анализ литературных данных редактирование.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Elizaveta S. Ageeva: general management of the research direction, interpretation of the results, preparation of the text of the article.

Natalya V. Rymarenko: development of the concept of scientific work, selection and analysis of literature data, writing an article, editing.

Elena N. Dyadyura: collection and processing of clinical material, interpretation of the results, preparation of the text of the article.

Anna K. Gurtovaya: collection and processing of clinical material, laboratory studies.

Sergey L. Safronyuk: collection and processing of clinical material, laboratory studies.

Remzie N. Ablaeva: collection and processing of clinical material, analysis of literature data.

Svetlana V. Usova: collection and processing of clinical material, analysis of literature data, editing.

ДАнные ОБ АВТОРАХ

Агеева Елизавета Сергеевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой биологии медицинской, институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»

бульвар Ленина, 5/2, г. Симферополь, Республика Крым, 295051, Российская Федерация

ageevaeliz@rambler.ru

Рымаренко Наталья Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней, институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»

бульвар Ленина, 5/2, г. Симферополь, Республика Крым, 295051, Российская Федерация

rymarenko.nv@mail.ru

Дядюра Елена Николаевна, врач инфекционист 1 категории

ГБУЗ РК «Республиканская детская инфекционная клиническая больница»

*г. Симферополь, Республика Крым, 295051, Российская Федерация
lenamironenko03@gmail.com*

Гуртовая Анна Константиновна, ассистент кафедры биологии медицинской, институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

*Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»
бульвар Ленина, 5/2, г. Симферополь, Республика Крым, 295051,
Российская Федерация
gurtovayanna@mail.ru*

Сафронюк Сергей Леонидович, старший преподаватель кафедры медицинской и фармацевтической химии института биохимических технологий, экологии и фармации
*Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»
бульвар Ленина, 5/2, г. Симферополь, Республика Крым, 295051,
Российская Федерация
safronuksergey@gmail.com*

Аблаева Ремзие Наримановна, ассистент кафедры биологии медицинской, институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»
*Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»
бульвар Ленина, 5/2, г. Симферополь, Республика Крым, 295051,
Российская ablaeva.remzie@mail.ru*

Усова Светлана Вячеславовна, врач-инфекционист
*ГБУЗ РК «Республиканская детская инфекционная клиническая больница»
г. Симферополь, Республика Крым, 295051, Российская Федерация
Sveta1963.63@mail.ru*

DATA ABOUT THE AUTHORS

Elizaveta S. Ageeva, MD, Head of the Department of Medical Biology Medical Academy named after S.I. Georgievsky
*V.I. Vernadsky Crimean Federal University
5/2, Lenin Str., Simpheropol, 295051, Russian Federation
ageevaeliz@rambler.ru*

Natalya V. Rymarenko, MD, PhD, Professor of Department of Pediatrics with a Course in Children's Infectious Diseases, Medical Academy named after S.I. Georgievsky

V.I. Vernadsky Crimean Federal University

5/2, Lenin Str., Simpheropol, 295051, Russian Federation

rymarenko.nv@mail.ru

Elena N. Dyadyura, Infectious Diseases Doctor

Republican Children's Infectious Clinical Hospital

Simferopol, Republic of Crimea, 295051, Russian Federation

lenamironenko03@gmail.com

Anna K. Gurtovaya, Assistant of the Department of Medical Biology, Medical Academy named after S.I. Georgievsky

V.I. Vernadsky Crimean Federal University

5/2, Lenin Str., Simpheropol, 295051, Russian Federation

gurtovayanna@mail.ru

SPIN-code: 9345-4107

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8633-1166>

ResearcherID: AAE-7888-2022

Scopus Author ID: 57482445000

Sergey L. Safronyuk, Senior Lecturer, Department of Medical and Pharmaceutical Chemistry, Institute of Biochemical Technologies, Ecology and Pharmacy

V.I. Vernadsky Crimean Federal University

5/2, Lenin Str., Simpheropol, 295051, Russian Federation

safronuksergey@gmail.com

Remzie N. Ablava, Assistant of the Department of Medical Biology, Institute "Medical Academy named after S.I. Georgievsky

V.I. Vernadsky Crimean Federal University

5/2, Lenin Str., Simpheropol, 295051, Russian Federation

ablaeva.remzie@mail.ru

Svetlana V. Usova, Infectious Disease Specialist

Republican Children's Infectious Clinical Hospital

Simferopol, Republic of Crimea, 295051, Russian Federation

Sveta1963.63@mail.ru

Поступила 09.03.2023

После рецензирования 10.04.2023

Принята 25.04.2023

Received 09.03.2023

Revised 10.04.2023

Accepted 25.04.2023