

Сравнительное исследование клинических и лабораторных особенностей COVID-19 у детей в возрасте 0-14 лет

М. Павлова¹, Т. Томов², П. Великов², Ж. Гецова¹, Р. Йорданова², Н. Капинцева², М. Попов³, Ю. Акцентьева⁴, А. Велинова⁴, И.Р. Иванов², В. Толчков¹, Н. Корсун¹, В. Велев²

¹ Национальный центр инфекционных и паразитарных заболеваний, Министерство здравоохранения, София, Болгария

² Кафедра инфекционных болезней, паразитологии и тропической медицины, медицинский факультет, Медицинский университет, София; Специализированная больница для активного лечения инфекционных и паразитарных заболеваний "Проф. Ив. Киров", София, Болгария

³ Кафедра инфекционных болезней, Св. Ив. Рилски", Дупница, Болгария

⁴ Университетская больница "Св. Анна", София, Болгария

A comparative study of clinical and laboratory features of COVID-19 in children aged 0-14 years old

M. Pavlova¹, T. Tomov², P. Velikov², J. Getsova¹, R. Yordanova², N. Kapintseva², M. Popov³, Y. Akcentieva⁴, A. Velinova⁴, I.R. Ivanov², V. Tolchkov¹, N. Korsun¹, V. Velev²

¹ National Center for Infectious and Parasitic Diseases, Ministry of Health, Sofia, Bulgaria

² Department of Infectious Diseases, Parasitology and Tropical Medicine, Faculty of Medicine, Medical University, Sofia; Specialized Hospital for Active Treatment of Infectious and Parasitic Diseases "Prof. Iv. Kirov", Sofia, Bulgaria

³ Department of Infectious Diseases, St. Iv. Rilski", Dupnitsa, Bulgaria

⁴ University Hospital "St. Anna", Sofia, Bulgaria

Аннотация

Коронавирусное заболевание 2019 (COVID-19) вызвало пандемию, возникшую в начале 2019 года и вызванную коронавирусом острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2). Характерно, что дети составляют небольшую долю больных клинически среди всей популяции. Мы исследовали в общей сложности 110 детей в возрасте от 0 до 14 лет, прошедших медосмотр в амбулаториях и стационарах трёх болгарских больниц. Детей распределили на три группы – лечившиеся только амбулаторно, госпитализированные в стандартные COVID-19 отделения и лечившиеся в отделениях интенсивной терапии. Наиболее частыми симптомами были лихорадка, кашель, боль в горле, насморк, несколько реже – диарея, рвота, боли в животе, учащённое дыхание и тахикардия, очень редко развитие иммунологического феномена мультисистемного воспалительного синдрома у детей. Детей старшего возраста, преимущественно с катаральными симптомами, лечили амбулаторно, младших госпитализировали, особенно тех, у кого выявили повышение температуры тела, нарушения дыхания и лабораторные данные, указывающие на воспалительные процессы. Детей с мультисистемным воспалительным синдромом (MIS-C) или респираторной недостаточностью лечили в отделениях интенсивной терапии. Ожирение и неврологические заболевания – основные факторы, ведущие к более тяжёлому протеканию болезни в ходе инфекции COVID-19.

Summary

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) was a pandemic that emerged in early 2019, caused by the SARS-CoV-2 virus. Children accounted for a small proportion of the total number of patients with COVID-19. We studied 110 children between the ages of 0 and 14 who were treated in three hospitals in Bulgaria. The children were divided into three groups: those treated as outpatients only, those admitted to standard COVID-19 wards, and those admitted to intensive care units. The most common symptoms were fever, cough, sore throat, nasal congestion, and, less commonly, diarrhea, vomiting, abdominal pain, rapid breathing, tachycardia, and rarely the development of multisystem inflammation syndrome in children. Older children, mostly with catarrhal symptoms, were treated on an outpatient basis, while younger children were hospitalized, especially those with fever, respiratory disorders, and laboratory evidence of inflammation. Children with multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) or respiratory failure were treated in intensive care units. Obesity and neurological diseases are the main factors leading to a more severe disease course during COVID-19 infection.

Ключевые слова

COVID-19, дети, амбулаторное лечение, отделение интенсивной терапии, МИС-С.

Введение

В начале 2019 года в китайской провинции Ухань обнаружен новый коронавирус, вызывающий тяжёлый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2). Он вызвал кластер пневмоний в Ухане, а затем быстро распространился по всему миру и вызвал пандемию, известную как коронавирусная болезнь (COVID-19) [1]. Первоначальные наблюдения показали, что болеют преимущественно взрослые и мультиморбидные люди, а дети болеют крайне редко. Позднее, с развитием лабораторной этиологической диагностики, во многих странах стали сообщать об инфицированных детях. Казалось, они тоже заражаются, но в отличие от взрослых у детей и подростков COVID-19 протекает бессимптомно или abortивно, преимущественно с лёгкими катаральными симптомами [2,3], однако уже описано немало случаев тяжёлого хода заболевания у детей. Особенно остро у них протекает иммунологически индуцированный синдром – мультисистемный воспалительный синдром у детей (МИС-С) [1,4,5]. Ранее считалось, что дети, у которых заболевание протекает бессимптомно или в лёгкой форме, слабо распространяют вирус, но впоследствии появились многочисленные сообщения о том, что даже бессимптомные дети могут быть заразными [6,7].

По данным исследований многих авторов во всём мире, дети составляют не более 1,5-2% лабораторно подтверждённых случаев в общей популяции. Не исключено, что инфицированных вирусом больше, особенно в странах, где нет программ скрининга, из-за более частого бессимптомного течения COVID-19 у детей [2,6]. В зависимости от метода исследования разные авторы упоминают, что у многих детей заболевание либо протекает бессимптомно, либо имеет лёгкие катаральные симптомы, и у него транзиторный характер. С другой стороны, у детей с клиническим ходом инфекции COVID-19 имеется широкий спектр клинических симптомов, что делает диагностику серьёзной проблемой, особенно в случаях тяжёлого течения [3,5,12].

В этой работе мы в основном изучаем клинические характеристики детей с лабораторно подтверждённым SARS-CoV-2, амбулаторное наблюдение и госпитализацию, а также некоторые демографические особенности в возрастной группе

Keywords

COVID-19, children, outpatient treatment, intensive care unit, MIS-C.

0-14 лет. Мы проспективно собрали клинические данные, симптомы, основные лабораторные показатели и сопутствующие заболевания, и мы оценивали детей, у которых развились тяжёлые формы инфекции или, в частности, MIS-C, по критериям Британского Королевского колледжа педиатрии и здоровья детей [8].

В ходе нашего исследования циркулировали варианты альфа и бета, определённые Всемирной организацией здравоохранения как вызывающие беспокойство варианты (VOC).

Материалы и методы

В период с 12 декабря 2020 г. по 1 мая 2021 г. мы собрали данные о 110 пациентах в возрасте от 0 до 14 лет, прошедших через отделения скорой помощи или амбулаторные отделения, а также о госпитализациях в трёх болгарских больницах, в структуре которых отдельные специализированные инфекционные отделения для лечения COVID-19 – Специализированная больница инфекционных и паразитарных болезней «Проф. Ив. Кирова», София (СБАЛИПЗ «Проф. Ив. Киров», София), Многопрофильная больница активного лечения «Св. Ив. Рылъского», Дупница, (Медицинский центр Св. Ив. Рылъского, Дупница) и Университетская многопрофильная больница активного лечения «Св. Анна», София (УМБАЛ «Святая Анна», София). У всех описанных детей была доказана инфекция SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT-PCR) с исследованием муконазального секрета, собранного с помощью мазка из носоглотки и/или экспресс-тестов на антигены производства компаний, одобренных Агентством по управлению контролю продуктов и лекарств США и/или Европейским агентством по лекарственным средствам [1,9]. Мы использовали демографические данные, клинико-лабораторные данные и данные о сопутствующих заболеваниях, поддерживающей терапии, наличии острых симптомов и их продолжительности, необходимости госпитализации, необходимости кислородной терапии, необходимости перевода в отделение интенсивной терапии. Для уточнения некоторых данных мы использовали сайты Министерства здравоохранения Болгарии, Национального центра инфекционных и паразитарных заболеваний, Национальной информационной системы здравоохранения [10].

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией 2000 г. и одобрено комитетами по этике участвующих больниц. Для обработки статистических данных использовались программы Excel 2016 и Matlab-анализ, значения $P < 0,05$ считались статистически значимыми. Все результаты были визуализированы с использованием библиотек ggtree ggplot [11].

Геномное секвенирование было проведено только на части наших изолятов в Национальном центре инфекционных и паразитарных заболеваний.

Результаты

Средний возраст пациентов 3,96 лет (в диапазоне от 18 дней до 14 лет). Все они постоянно или более 6 месяцев проживали в Болгарии. Соотношение полов у пациентов – 63 из них (57,27%) мальчики и 47 (42,72%) девочки. Распределение пациентов по возрасту методом лечения (амбулаторный или в стационаре) указано в таблице 1.

Среди обследованных нами детей наиболее распространёнными симптомами были лихорадка, кашель, боль в горле, насморк, несколько реже встречались диарея, головная боль, рвота, боли в животе, миалгия, учащённое дыхание и тахикардия, а также симптом аносмии, часто встречающийся у взрослых, крайне редко встречался у молодых пациентов. Наши наблюдения не выявили большого количества детей с изменением вкуса и тошнотой. Данные по головной боли, миалгии, артралгии аналогичны (рис. 1).

Мы разделили когорту из 110 больных на три разные группы с учётом симптомов, лабораторных данных и развития болезни – дети, лечившиеся амбулаторно, дети, госпитализированные в стандартных инфекционных COVID-19 отделениях, и дети, поступившие в отделение интенсивной терапии. Описаны также сопутствующие заболевания заражённых детей (если имеются) в каждой из трёх упомянутых выше групп.

В наше исследование попали 8 из 110 (7,2%) всех детей, поступившие в отделение интенсивной терапии (ИО) из-за COVID-19-инфекции. Пять из них до того провели в среднем 3,6 дней

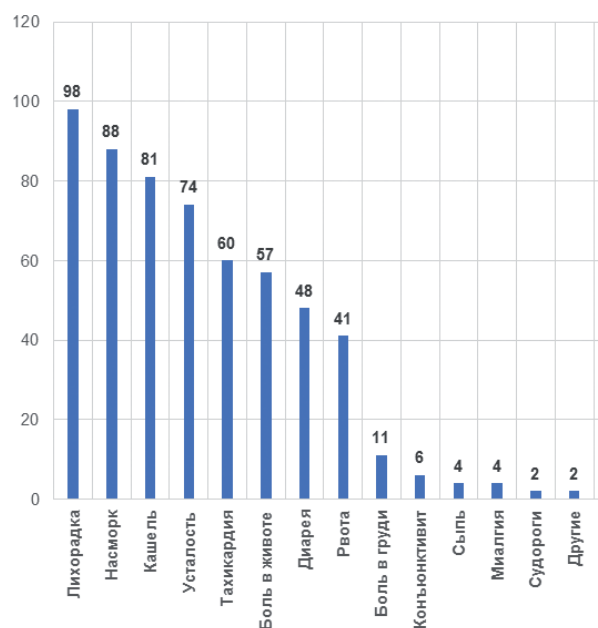


Рис. 1. Симптомы у 110 обследованных детей, выраженные в процентах

в инфекционном отделении, а 3 из 110 (2,7%) общего числа обследованных детей приняты напрямую в ИО. Из лежавших изначально в инфекционном отделении и переведённых в ИО у двоих детей обнаружили критерии MIS-C [8]. Соответственно из всей когорты у 2 из 110 (1,8%) выявили классический MIS-C.

У некоторых детей имеются предыдущие сопутствующие заболевания либо состояния, отягчающие ход инфекции (таблица 4).

Обсуждение

За период исследований (12.12.2020 г. – 01.05.2021 г.) обследованы из указанных учреждений здравоохранения 110 детей со средним возрастом 3,96 лет, с небольшим перевесом мужского пола. Наибольшая частота больных от 1 года до 3 лет, но статистически значимого различия с другими возрастными категориями не обнаружилось (таблица 1). Аналогично, как и у остальных авторов из Болгарии и других стран, наше исследование показало, что клинически с

Таблица 1. Распределение больных по возрастным группам и соотношение негоспитализированных /только амбулаторное лечение*/ к общему числу

Возрастная группа, лет	Число	Процент	Пол /мужской/
<1	31	28,1%	17*/31 (54,8%)
1–3	42	39,1%	27*/42 (64,3%)
4–7	23	20,9%	11*/23 (47,8%)
8–14	14	12,7%	9*/14 (64,3%)

наибольшей частотой встречались лихорадка, катаральные симптомы, адинамия, тахикардия и диспептические изменения [2,5,12]. Среди симптомов у детей чаще обнаруживаются изменения в ощущении вкуса, отсутствие аппетита, тошнота и рвота [5,12,13]. Старшие дети жалуются и на такие субъективные симптомы, как головная боль, боль в животе или груди, одышка [5,13]. Учитываем, что, как и anosmia, это субъективные симптомы, и о них не могут рассказать самые маленькие (до 2 лет) или их родители.

Среди амбулаторных больных детей с лихорадкой (более 38,5°C) 91,9%, а среди госпитализированных 100%. Хотя статистически значимая разница между данными отсутствует, она, скорее всего, указывает на озабоченность родителей наличием лихорадки, и в результате дети направляются в больницу даже в случае отсутствия других объективных причин [7,13]. При наличии адинамии и тахикардии в качестве объективных симптомов имеется статистически значимая разница ($p < 0,05$) в пользу госпитализированных детей – у них оба симптома встречались чаще, что указывает на более тяжёлый клинический ход заболевания. Рвота и диарея – другие симптомы, сочетающиеся с чёткой статистически значимой разницей в пользу госпитализированных (таблицы 2 и 3). С одной стороны, оба состояния легко ведут к тяжёлой дегидратации у маленьких детей, особенно в сочетании с лихорадкой, а с другой стороны, рвота ведёт к невозможности перорального приёма медикаментов, и родители не справляются с лечением дома. Аналогичные данные описаны и другими авторами, в особенности в начале пандемии [2,12,13]. Боль в груди и одышка – серьёзные симптомы, предупреждающие о наличии COVID-19 инфекции, особенно в детском возрасте. В ходе нашего исследования не было обнаружено ни одного ребёнка с обоими симптомами, оставшегося на амбулаторном лечении, все они были госпитализированы ($p < 0,05$). Так же обстоят дела и у детей с судорогами, чаще всего вызванными лихорадкой. Всего один ребёнок с судорогами остался на амбулаторном лечении, а в отношении нарушений сознания, все дети с данным симптомом были госпитализированы (таблицы 2 и 3). В своём исследовании мы обнаружили 8 из 110 (7,2%) детей, поступивших в ИО из-за COVID-19-инфекции. Пять из них до того лежали в среднем 3,6 дней в инфекционном отделении и только 3 из 110 (2,7%) были приняты напрямую в ИО. Из лежачих изначально в инфекционном отделении и переведённых в ИО у двоих детей выявлены критерии MIS-C. Соответственно всего 6

детей из рассматриваемой нами популяции поступили в ИО с данными о тяжёлой респираторной недостаточности, у одного из них сочетающаяся с ишемическими изменениями, а у остальных 2 из 110 (1,8%) был классический MIS-C [4,8].

Относительно основных лабораторных показателей у большинства детей, лечившихся в амбулаторных условиях, обнаружена умеренная лейкопения или нормопения, а у госпитализированных детей – экстремальная лейкопения (самые низкие значения были у 2-летнего ребёнка – 0,7 (г/л)). Но в среднем у детей чаще обнаружен лейкоцитоз (13,6 г/л), что означает возможность сочетания с бактериальной инфекцией у части детей. В пользу данного предположения говорят и увеличение числа лейкоцитов, высокий уровень С-реактивного протеина и анемия ($p < 0,05$) (таблицы 2 и 3). В отношении газового анализа крови статистически значимой разницы не было. Скорее всего, и госпитализированные дети в инфекционных стационарах для COVID-19-инфекции находились скорее в среднетяжёлом и редко в тяжёлом состоянии. Основная тенденция, как и во всём мире, остаётся своевременный перевод тяжело больных детей в ИО [3,4,12].

С точки зрения демографии, вероятно, что дети более старшие чаще оставались на амбулаторном лечении, чем младшие, из-за большей озабоченности родителей и клиницистов, когда идёт речь о маленьких детях с незнакомой заразной патологией (таблица 4.) В отношении сопутствующих заболеваний, ведущих к усложнению хода инфекции у рассматриваемой нами детской популяции, наши данные соответствуют таковым иностранных авторов. Для госпитализации было важно ожирение – 18,5% были госпитализированы, 8,1% лечились амбулаторно, в ИО – 25% ($p < 0,05$). Интерес вызывают дети с неврологическими сопутствующими заболеваниями, занимающие второе место в нашем исследовании, причём 50% от них были в ИО, 13,8% в ковид-стационаре и только 2,7% лечились амбулаторно ($p < 0,05$). Эта выявленная статистически значимая разница описана и некоторыми другими авторами [12,14], и нами ранее в публикации о взрослых, рассматривающей связь между заболеванием COVID-19-инфекцией и *C. difficile*-колитом [15]. Скорее всего, неврологические заболевания у больных с COVID-19-инфекцией обладают более существенным значением, чем предполагалось, необходимы дальнейшие патофизиологические исследования в данном направлении. Из остальных сопутствующих заболеваний только у ревматологических имеется статистически зна-

Таблица 2. Клинические и лабораторные показатели амбулаторных пациентов с диагнозом COVID-19 (n=37)

Клиника	Число (n=37) (33,6%)	Параклиника	Средние значения
Лихорадка /более 38,5°C/	34 (91,9)	Лейкоциты (г/л)	2,7–17,5 (8,1)
Насморк	35 (94,6)	Лимфоциты (г/л)	1,5–4,2 (2,9)
Кашель	30 (81,0)	Моноциты (г/л)	0,15–0,93 (0,5)
Адинамия	23 (62,2)	Гранулоциты (г/л)	36–82 (59)
Тахикардия	27 (72,9)	Эритроциты (г/л)	3,1–5,2 (4,2)
Боль в животе	11 (29,7)	Гемоглобин (г/л)	87–143 (115)
Рвота	3 (8,1)	Тромбоциты ×10 ⁹ /л	135–490 (312,5)
Диарея	5 (13,5)	С-реактивный протеин (мл/л)	0,5–45 (23)
Боль в груди	0	Газовый анализ, Ph /периферия/	7,23–7,49 (7,4)
Одышка	0	SatO2	93–98 (95,5)
Сыпь	4 (10,8)	/пульсоксиметр/	
Судороги	1 (2,7)		
Изменения сознания	0		
Кожно-слизистые синдромы	0		
Другие	4 (10,8)		
Время от начала симптомов до обращения за медпомощью	12 часов – 72 часа /в среднем 42 часа/		

Таблица 3. Клинические и лабораторные показатели госпитализированных пациентов в инфекционных COVID-19 отделениях (n=65)

Клиника	Число (n=65) (59%)	Параклиника	Средние значения
Лихорадка /более 38,5°C/	65 (100)	Лейкоциты (г/л)	0,7–26,5 (13,6)*
Насморк	60 (92,3)	Лимфоциты (г/л)	1,4–6,1 (3,8)
Кашель	51 (78,5)	Моноциты (г/л)	0,19–1,3 (0,7)
Адинамия	56 (86,1)*	Гранулоциты (г/л)	56–98 (77)*
Тахикардия	65 (100)*	Эритроциты (г/л)	2,3–4,0 (3,1)
Боль в животе	49 (75,4)	Гемоглобин (г/л)	63–124 (93,5)*
Рвота	26 (40)*	Тромбоциты ×10 ⁹ /л	85–329 (207)
Диарея	22 (33,9)*	CRP (мл/л)	16–135 (75,5)*
Боль в груди	9 (13,8)	Газовый анализ, Ph /периферия/	7,18–7,4 (7,3)
Одышка	24 (36,9)*	PaO2 /периферия/	75–93 (84)
Сыпь	9 (13,8)	SatO2 /периферия/	85-99 (92)
Судороги	23 (35,4)*		
Изменения сознания	7 (10,8)*		
Кожно-слизистые синдромы	1 (1,5)		
Другие	7 (10,8)		
Время от начала симптомов до обращения за медпомощью	10 часов – 38 часов /в среднем 24 часа/	Дети, переведённые в отделение	
Дни госпитализации	3-22 дня /в среднем 12,5 дня/	интенсивной терапии	5 (7,7%)

Примечание: * – значения отличаются статистически значимо (p<0,005) со значениями в таблице 1.

Таблица 4. Демографические данные, сопутствующие заболевания и предшествующая терапия у исследуемых детей

Демография и сопутствующие заболевания /состояния/	Амбулаторные n=37 (33,6%)	Госпитализированные в стандартном отделении n=65 (59%)	Госпитализированные в отделение интенсивной терапии n=8 (7,2%)	<i>p</i>
Возраст /средний/	5,3	3,9	3,1	<i>P</i> <00,5
Пол /мужской/	18 (48,6%)	36 (55,4%)	5 (62,5%)	-
Ожирение	3 (8,1%)	12 (18,5%)	2 (25%)	<i>P</i> <00,5
Неврологические	1 (2,7%)	9 (13,8%)	4 (50%)	<i>P</i> <00,5
Нейродегенеративные	-	1 (1,5%)	-	-
Лёгочные (астма)	1 (2,7%)	3 (4,6%)	-	-
Ревматологические	2 (5,4%)	7 (10,8%)	2 (25%)	<i>P</i> <00,5
Кишечные	-	-	-	-
Анте или постнатальные	1 (2,7%)	-	-	-
Иммунодефицит	3 (8,1%)	3 (4,6%)	-	-
Аллергические	11 (29,7%)	6 (9,2%)	-	-
На лечении антибиотиками*	1 (2,7%)	16 (24,6%)	2 (25%)	-
На стероидном лечении*	-	5 (7,7%)	-	-
На биологическом лечении *	-	1 (1,5%)	-	-

чимая разница между амбулаторным лечением и госпитализацией, что можно объяснить множеством иммунологических проявлений в ходе инфекции SARS-CoV-2 [1,4,12,13]. В отличие от некоторых других исследований, мы не обнаружили статистически значимой разницы между антибиотикотерапией до диагностики инфекции и госпитализацией пациентов [14] (таблица 4).

Наше исследование всего второе, по нашим данным, описывающее большую детскую популяцию в Болгарии с такой патологией и включающее в себя больницы с более слабым развитием интенсивных педиатрических структур. Мы рассматриваем данные из трёх больниц, одна из которых не является третичным центром. Из-за ограниченности части лабораторных исследований, в соответствии с политикой каждой структуры здравоохранения, и отсутствия единых протоколов для работы с больными с SARS-CoV-2-инфекцией возможно расхождение некоторых статистических данных среди более тяжёлых и особенно интенсивных случаев. Основное ограничение нашего исследования в том, что оно не включает в себя всех детей с лабораторно доказанной SARS-CoV-2-инфекцией на территории страны.

Заключение

Наши данные соответствуют данным остальных клинических исследований, что SARS-CoV-2-инфекция в детской популяции проходит с лёгкими, в основном катаральными симптомами.

Тяжёлый ход и осложнения, хотя и не следует ими пренебрегать, сравнительно редки, а большей частью детей успешно можно лечить амбулаторно под контролем врача. Данные указывают на то, что обращение за медпомощью после начала первых симптомов происходит сравнительно скоро (в среднем 42 часа у амбулаторных пациентов и 24 часа у нуждающихся в госпитализации), что означает, что даже в период двух «больших» волн пандемии у нас доступность медпомощи была адекватна, особенно для детской популяции. Производит впечатление, что предупреждающие симптомы, как адинамия, одышка, боль в груди, судороги и нарушения сознания, особенно в сочетании с лихорадкой, основные стигмы, ведущие к детской госпитализации в COVID-19-структурах. Тревожным признаком для родителей и врачей являются и ранний возраст ребёнка, и воспалительные изменения лабораторных показателей. В связи с сопутствующими заболеваниями примечательна сравнительно высокая доля детей с сопутствующими неврологическими заболеваниями и обезитасом, попадающих под госпитализацию, а и особо часто в ИО.

Благодарности

Исследование финансировано Оперативной программой «Наука и образование для интеллигентного роста», Грант BG05M2OP001-1.002-0001-C04 «Фундаментальные трансляционные и клинические исследования инфекций и иммунитета».

Литература

1. Ochani R, Asad A, Yasmin F, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med.* 2021 Mar 1;29(1):20-36.
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention, *JAMA* 2020;323:1239-42, doi:10.1001/jama.2020.2648 pmid:32091533.
3. Nikolopoulou GB, Maltezou HC. COVID-19 in Children: Where do we Stand? *Arch Med Res.* 2022 Jan;53(1):1-8. doi:10.1016/j.arcmed.2021.07.002
4. Ciftdogan Y, Keles E, Karbuз A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 in 101 cases from Turkey (Turk-MISC study). *J Paediatr Child Health.* 2022 Jun;58(6):1069-1078. doi:10.1111/jpc.15913
5. Цонкова Е., Събев Н. Структура на заболяемостта от Ковид 19 сред пациентите на отделение педиатрия на УМ-БАЛ „Канев“ АД, гр. Русе за 30 месечен период 01.04.2020 – 31.08.2022. *Knowledge: International Journal.* 2023;57(4):585-589.
6. Митова Р., Филипов А., Екатерина П., и др. Разпространение на COVID-19 между симптомни деца, асимптомни деца и възрастни. *Bulgarian Journal of Public Health.* 2021;13(2):11-26.
7. Bhuiyan M, Stiboy E, Hassan MZ, et al. Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2021;39(4):667-677.
8. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American college of rheumatology clinical guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in paediatric COVID-19: version 2. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(4):e13-29.
9. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis -A review of current methods. *Biosens Bioelectron.* 2021 Jan 15;172:112752. doi:10.1016/j.bios.2020.112752
10. Public data on COVID-19 according to sex, age, date and regions, Ministry of healthcare, Republic of Bulgaria [Electronic resource]. Mode of access: <https://data.egov.bg/data/view/492e8186-0d00-43fb-8f5e-f2b0b183b64f>.
11. Alexiev I, Giovanetti M, Cella E, et al. Initial introduction and spread of the SARS-CoV-2 AY.4.2.1 Delta variant in Bulgaria, a genomic insight. *J Med Virol.* 2022 Dec;94(12):6060-6064. doi:10.1002/jmv.28033
12. Velikov P, Kapincheva N, Trifonova I, et al. SARS-CoV-2 infection in children and young people in Bulgaria – a prospective, single-center, cohort study. *Acta Medica Bulgarica.* 2023;50(2):10-19.
13. Melo MM, Neta MMR, Neto ARS, et al. Symptoms of COVID-19 in children. *Braz J Med Biol Res.* 2022 Jun 13;55:e12038. doi:10.1590/1414-431X2022e12038
14. Woodruff RC, Campbell AP, Taylor CA, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children. *Pediatrics.* 2022 Jan 1;149(1):e2021053418. doi:10.1542/peds.2021-053418
15. Velev V, Pavlova M, Alexandrova, et al. Study on patients with *Clostridioides difficile* infection during the COVID-19 pandemic in Bulgaria. 2023;1(37):188-193. doi:10.1080/13102818.2023.2169194

Сведения об авторах

Павлова Мария – главный ассистент, доктор микробиологии, Национальный центр инфекционных и паразитарных заболеваний, София, Болгария. E-mail: mimipavlova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2116-6264.

Тома Томов – ассистент, ORCID 0009-0007-4466-6006.

Петър Великов – аспирант, ORCID 0000-0002-7436-4064.

Живка Гецова – аспирант, ORCID 0000-0003-0756-5373

Ралица Йорданова – ассистент, ORCID 0009-0009-8456-8851.

Никол Капинчева – ассистент.

Методи Попов – доктор по медицине.

Иван Раданов Иванов – гл. ассистент, ORCID 0000-0003-0356-3768.

Поступила 28.06.2024.

Статья принимает участие в Ермольевском конкурсе научных публикаций.