

УДК 616.61-001:611.018.74:616.98:578.834.1-07

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ДЕТЕЙ, ИНФИЦИРОВАННЫХ РАЗЛИЧНЫМИ ШТАММАМИ SARS-COV-2 С УЧЕТОМ ВОЗРАСТА БОЛЬНЫХ

Иноятова Ф.И., Абдуллаева М.А., Иногамова Г.З., Абдуллаева Ф.Г.,
Валиева Н.К., Икрамова Н.А., Кадырходжаева Х.М., Сон Т.Р.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
педиатрии, г. Ташкент

XULOSA

Maqsad. SARS-CoV-2 ning turli shtamlari bilan kasallangan bolalarning yoshiga qarab COVID-19 kechishining klinik xususiyatlarini aniqlash.

Materiallar va usullar. COVID-19 bilan kasallangan 2 oylikdan 18 yoshgacha bo'lgan 108 nafar bola tekshirildi. Tashxis anamnez ma'lumotlari, klinik ko'rik, burun va og'iz-halqumdan olingan surtmalarni PZR tekshiruv, shuningdek, serologik va biokimyoviy tahlillar bilan tasdiqlangan. Virus shtamlari tijorat to'plamlari yordamida identifikatsiya qilindi: Wuhan uchun - «Biotest-SARS-CoV-2», UK/BR uchun - «SARS-CoV-2 (ARMS-PCR)», Delta (B.1.617) uchun - «Variant RT-PCR Detection Kit.» Kasallik ko'rinishlari intoksikatsion, respirator, dispeptik va gepatoliyenal sindromlar asosida tahlil qilindi.

Natijalar. COVID-19 bilan kasallangan bolalarda qo'zg'atuvchi shtammlarining uchrash chastotasi aniqlandi: Wuhan-9,2%, UK-10,2%, BR-2,8%, Delta-77,8%; uning yoshga qarab farqlanishiga bog'liqligi aniqlandi. Shunday qilib, 7-15 yoshdagi bolalar ko'proq darajada (57,1%) delta-shtamm bilan kasallangan; BR faqat 1 yoshgacha bo'lgan bolalarda (100,0%), Wuhan- va UK shtamlari asosan 1-3 yoshgacha bo'lgan bolalarda (45,4%) infeksiyaga moyillik bilan tavsiflangan, bu «yangi» o'tkir infeksiyaga tug'ma immunitetning bir xil bo'lmagan ishtirokini ko'rsatadi. Bolalarda SARS-CoV-2 ning turli shtammlarining klinik ahamiyati kasallikning kechish xususiyatlari va uning ma'lum bir yosh guruhiga xosligini belgilaydi. Wuhan, UK, BR va Delta shtamlari bilan kasallanish intoksikatsiya sindromining yuqori chastotasini tavsiflaydi. Shu bilan birga, BR shtammi respirator, dispeptik va gepatoliyenal sindromlarning ustunligi bilan eng og'ir kechishini, Wuhan shtammi esa respirator va gepatoliyenal sindromlarning ustunligi bilan o'rtacha og'ir kechishini keltirib chiqaradi. Bolalarning delta-shtamm bilan kasallanishi kasallikning klinik ko'rinishida dispeptik sindrom va gepatosplenomegaliyaning ustunligi bilan COVID-19 ning o'rtacha og'ir darajadagi og'irligini belgilaydi.

Xulosa. COVID-19 bilan kasallangan bolalarda SARS-CoV-2 shtamlari bilan infeksiya, yoshi va kasallikning og'irligi o'rtasida bog'liqlik o'rnatildi.

Kalit so'zlar: COVID-19, SARS-CoV-2 shtammi, klinik ko'rinish, bolalar.

SUMMARY

Objective. To identify the clinical features of COVID-19 depending on the age of children infected with various SARS-CoV-2 strains.

Materials and methods. The study examined 108 children aged 2 months to 18 years diagnosed with COVID-19. Diagnosis was confirmed by case history, clinical examination, PCR testing of nasopharyngeal and oropharyngeal smears, and serological and biochemical analyses. Virus strains were identified using commercial kits: for Wuhan - «Biotest-SARS-CoV-2», for UK/BR - «SARS-CoV-2 (ARMS-PCR)», for Delta (B.1.617) - «Variant RT-PCR Detection Kit.» Disease manifestations were analyzed based on intoxication, respiratory, dyspeptic, and hepatolienal syndromes.

Results. The frequency of pathogen strains in children with COVID-19 was determined: Wuhan – 9.2%, UK – 10.2%, BR – 2.8%, Delta – 77.8%. A dependence on age differentiation was revealed. Thus, children aged 7-15 years were infected with the Delta strain to a greater extent (57.1%); BR was characterized by susceptibility to infection only in children under 1 year of age (100.0%), Wuhan and UK strains - predominantly in children of the early age group 1-3 years (45.4%), which indicates heterogeneous involvement of the innate immune response to the «new» acute infection. The clinical significance of various SARS-CoV-2 strains in children determines the characteristics of the disease course and its specificity to a certain age group. Infection with the Wuhan, UK, BR, and Delta strains is characterized by a high incidence of intoxication syndrome. Moreover, the BR strain causes the most severe course with a prevalence of respiratory, dyspeptic, and hepatosplenic syndromes, while the Wuhan strain causes a moderate course with a predominance of respiratory and hepatosplenic syndromes. Delta strain infection was associated with moderate severity, with dyspeptic syndrome and hepatosplenomegaly dominating the clinical picture.

Conclusions. In children with COVID-19, an association was established between infection with SARS-CoV-2 strain variants, age, and disease severity.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2 strains, clinical presentation, children, pediatrics.

COVID-19, вызываемая вирусом SARS-CoV-2, охватившая весь мир с декабря 2019 года, по праву признана пандемией XXI века и вошла в историю как чрезвычайная ситуация международного значения [1,20]. По данным Университета Джонса Хопкинса (США), к декабрю 2022 года общее число случаев COVID-19 в мире превысило 646 млн, из которых более 6,7 млн завершились летальным исходом. В Узбекистане, по официальной статистике на июнь 2023 года, зарегистрировано свыше 248 тыс. случаев и около 1,6 тыс. летальных исходов. Согласно CDC, заболевание у детей чаще всего изначально характеризовалось отсутствием симптомов или лёгким течением. С появлением новых штаммов SARS-CoV-2 наблюдается увеличение доли инфицированных детей до 15% от общего числа случаев, сопровождающееся ростом числа тяжёлых форм и летальных исходов практически во всех регионах мира [1,3,7,12].

Быстрое распространение SARS-CoV-2 связывают с его высокой мутагенностью. Сформировавшиеся устойчивые генетические линии различных штаммов определяют важные свойства вируса – скорость передачи, способность к иммунному ускользанию, вирулентность и тропность к эндотелию, что сопровождается системными васкулитами [5,8,13]. Эти мутации также изменяют трансмиссивность, устойчивость к вакцинным вмешательствам, полиорганность поражения и клинические особенности течения заболевания как у взрослых с сопутствующей патологией, так и у детей [9,10,14,15,17,18]. Согласно современным данным, возрастные особенности течения COVID-19 у детей проявляют выраженную дифференциацию: у пациентов младшего возраста доминируют респираторные и гастроинтестинальные симптомы, в то время как у старших детей преобладают системные поражения других органов и систем [6]. В последние годы всё чаще появляются данные о роли вирусных вариантов SARS-CoV-2 в формировании клинической картины COVID-19 [6,7]. Однако в литературе практически отсутствуют систематизированные сведения о клиническом течении COVID-19 у детей, инфицированных различными штаммами SARS-CoV-2, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить клинические особенности течения COVID-19 в зависимости от возраста детей, инфицированных различными штаммами SARS-CoV-2.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках настоящего исследования было проведено обследование 108 пациентов детского возраста (от 2 месяцев до 18 лет) с подтвержденным диагнозом COVID-19. Диагностический алгоритм включал анализ анамнестических данных, результаты клинического осмотра, детекцию РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции с обратной транс-

крипцией (PCR-RT) в назофарингеальных и орофарингеальных мазках, а также проведение ряда серологических, биохимических и инструментальных методов исследования. Генотипирование изолятов SARS-CoV-2 было выполнено на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований Центра передовых технологий Министерства инновационного развития Республики Узбекистан. В работе использованы критерии диагностики степени тяжести течения COVID-19 согласно Временным клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей (Ташкент, 2020) [2]. Особенности клинического течения изучались по синдромам интоксикационного, респираторного, диспепсического и гепатолиенального. Из образцов мазков из носоглотки и ротоглотки детей, больных коронавирусной инфекцией проводилось выделение РНК SARS-CoV-2 методом PCR-RT с помощью набора реагентов «Biotest- SARS-CoV-2» на амплификаторе DT prime – (ДНК Технология, Россия). Концентрацию и чистоту выделенной РНК определяли на спектрофотометре BioSpec-nano (Shimadzu Biotech, Japan). Для идентификации штаммов SARS-CoV-2 (китайский-Wuhan, британский-UK, бразильский- BR применяли ARMS-PCR (Patho Genesis, Китай), вариант индийский Delta определяли с помощью набора B.1.617 Variant RT-PCR Detection Kit (Fosun Long Medical, Китай). Для статистической обработки полученных результатов использован метод вариационной статистики с применением Excel-программы и вычислением t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При детальном изучении истории болезни выяснилось, что большинство детей (69,6%) заразились дома, от членов семьи. Реже (23,4%) заражение происходило в детских садах или школах. В 7,0% случаев родители не смогли указать конкретный источник инфекции. Эти данные подтверждают выводы других исследований, согласно которым более половины заболевших детей заразились от взрослых родственников в семье. Большинство детей (75,3%) были госпитализированы в первые три дня после появления симптомов. Еще 18,9% поступили в больницу на 4-7 день болезни, а 5,7% - позже седьмого дня. В среднем, дети были госпитализированы на 4,1 день болезни ($\pm 0,31$), что соответствует периоду, когда заболевание достигает своего пика.

Анализ генетического материала вируса SARS-CoV-2 показал наличие четырех различных штаммов. Чаще всего (77,8%) дети были инфицированы индийским Delta-штаммом. Китайский Wuhan-штамм и британский UK-штамм встречались примерно с одинаковой частотой (9,2% и 10,2% соответственно), а бразильский BR-штамм был обнаружен реже (2,8%) (рис. 1).

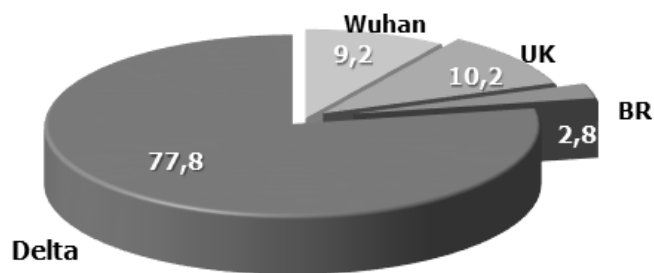


Рис. 1. Процент выявления штаммов SARS-CoV-2 среди обследованных детей, (%).

Анализ данных о распространении различных штаммов SARS-CoV-2 среди обследованных детей, стратифицированных по возрастным группам (рис. 2), продемонстрировал выраженную возрастную зависимость. Наибольшая доля инфицированных Wuhan-штаммом приходилась на детей в возрасте до 1 года (30,0%) и от 1 до 3 лет (40,0%). Реже данный штамм регистрировался у детей 7-15 лет (20,0%) и ещё реже – в возрастной группе 4-6 лет (10,0%). У подростков 16-18 лет инфицирования Wuhan-штаммом не выявлено. Средний возраст детей, инфицированных этим вариантом вируса, составил $3,28 \pm 0,31$ года.

В группе пациентов с UK-штаммом наиболее часто заражались дети в возрасте от 1 до 3 лет (45,4%) и от 7 до 15 лет (36,4%), тогда как дети от 4 до 6 лет

инфицировались реже (18,2%). Случаев инфицирования UK-штаммом среди детей младше 1 года и старше 16 лет не зарегистрировано. Средний возраст пациентов данной группы составил $6,1 \pm 0,58$ лет.

Для BR-штамма характерной особенностью была высокая частота инфицирования у детей грудного возраста. Все пациенты данной группы относились к возрасту до 1 года, при этом средний возраст составил $0,76 \pm 0,26$ года. Инфицированность Delta-штаммом преобладала среди детей старшего возраста – от 7 до 15 лет (57,1%). В меньшей степени заражение наблюдалось у детей в возрасте 4-6 лет (17,8%), 1-3 лет (13,0%) и 16-18 лет (11,9%). Средний возраст пациентов, инфицированных этим вариантом вируса, составил $7,0 \pm 0,39$ лет.

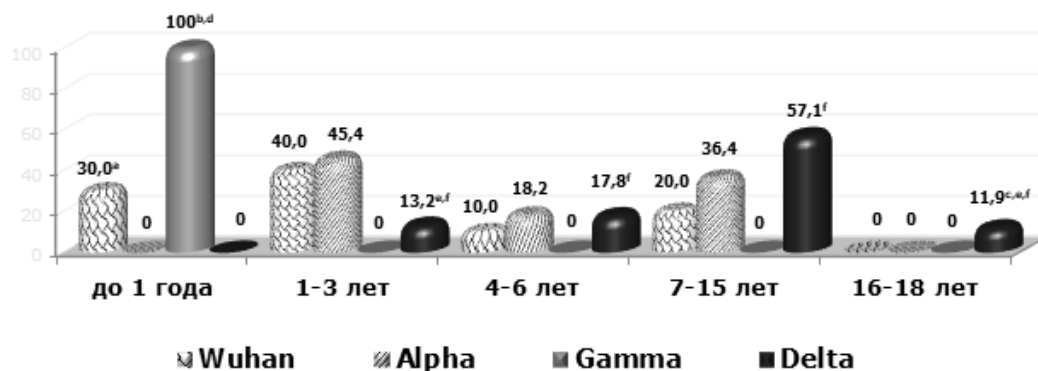


Рис. 2. Возрастная дифференцировка детей, больных COVID-19 по штамму SARS CoV-2, %.

Примечание: a, b, c, d, e, f - достоверность различий между исследуемыми группами a – WU/UK; b – WU/BR; c – WU/Delta; d – UK/BR; e – UK/Delta; f – BR/ Delta ($p < 0,05-0,01$).

Таким образом, частота выявления различных штаммов SARS-CoV-2 у детей имела выраженную возрастную специфику, что свидетельствует о потенциальной роли возрастного иммунного ответа и биологических особенностей организма в восприимчивости к определённым генетическим вариантам вируса.

Известно, что возраст в числе факторов хозяина (host-факторов) оказывает влияние на возможность развития заболевания. Ввиду этого, представляло интерес дальнейшее изучение особенностей клинического течения COVID-19 в ракурсе зависимости от возраста детей.

Подтверждение этому факту было получено клиническим обследованием детей грудного возраста до 1 года (рис. 3), в ходе которого установлено преобладание ($p < 0,02$ к другим возрастным группам) практически всех рассматриваемых клинических синдромов: интоксикации, респираторный в виде Острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС) и гепатолиенальный (по 100%). В клинической картине интоксикационного синдрома акцентировались длительной (>10 дней) фебрильной лихорадкой, тахикардией, повышенной потливостью и отказ от грудного вскармливания ($p < 0,05-0,001$ к другим возрастным группам). Общие симптомы интоксикации, такие как слабость, вялость и бледность кожных покровов, регистрировались у 100% пациентов.

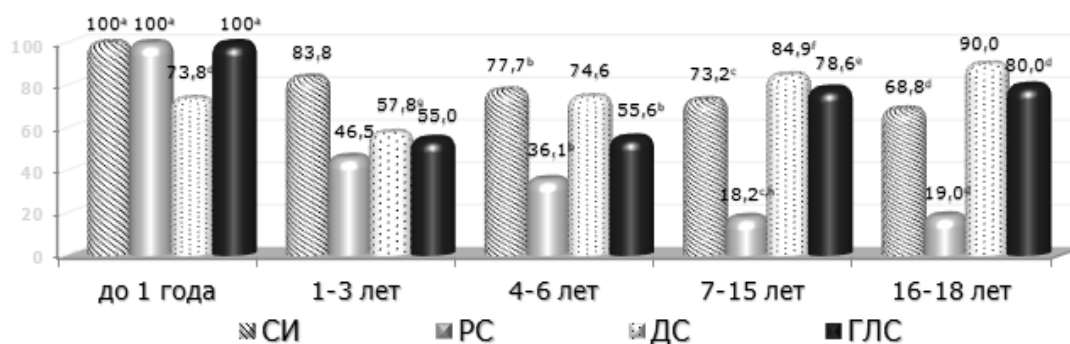


Рис. 3. Частота условно-специфических клинических синдромов COVID-19 в зависимости от возраста больных детей, %.

Примечание: достоверность различий а – до года/1-3 лет; b – до года/4-6 лет; c – до года/7-15 лет; d – до 1 года/16-18 лет; e – 1-3 лет/4-6 лет; f – 1-3 лет/7-15 лет; g – 1-3 лет/16-18 лет; h – 4-6 лет/7-15 лет; j – 4-6 лет/16-18 лет; k – 7-15 лет/16-18 лет ($p < 0,05-0,01$).

В клинической картине интоксикационного синдрома акцентировались длительный (>10 дней) фебрилитет с тахикардией, повышенной потливостью и отказом от груди ($p < 0,05-0,001$ к другим возрастным группам). При респираторном синдроме развитие тяжелой пневмонии с ОРДС сопровождалось отёком лёгких и характерными симптомами гипоксической дыхательной недостаточности. Среди них отмечались цианоз носогубного треугольника (100%), одышка со снижением уровня сатурации до $82,3 \pm 0,8\%$ и влажный кашель (66,7%). Данные проявления регистрировались на фоне таких аускультативных признаков, как ослабленное дыхание, мелкопузырчатые хрипы, а также выраженное втяжение уступчивых мест грудной клетки (по 100% соответственно, $p < 0,05$), что требовало подключения дополнительной кислородной поддержки. Симптомы общей интоксикации, слабость, вялость и бледность кожных покровов, отмечались у всех пациентов. Проявления диспепсического синдрома были менее выражены метеоризм (по 100%), а также рвоту и боли в животе, наблюдавшийся у 83,3% детей. Гепатолиенальный синдром характеризовался увеличением размерами печени (>5см) у 83,3% детей и спленомегалией, выявленной во всех случаях ($p < 0,005$ к больным другим группам за исключением 16-18 лет).

Клиническое течение COVID-19 у детей 1-3 лет характеризовалось менее выраженными симптомами, чем у детей грудного возраста. Интоксикационный синдром регистрировался у 83,8% детей, что было в более чем 1,5 раза чаще по сравнению с другими клиническими синдромами заболевания ($p < 0,05$). Данный синдром включал в себя слабость и вялость (100%), тахикардию (65%), плаксивость (100%), а также недлительную лихорадку продолжительностью менее 3 дней. При респираторном синдроме можно отметить меньшую частоту встречаемости пневмонии (30%) и отсутствие развития тяжелых форм дыхательной недостаточности в виде ОРДС и отека легких (сравнительно к группе детей до 1 года, $p < 0,001$). Диспепсия выявлялась в 57,8% случаев,

чаще в виде снижения аппетита (90%), метеоризма (65%) и болей в животе (60%). Гепатомегалия отмечалась у 40% детей с размерами печени до 3 см с гладкой поверхностью, закругленными краями и мягкой консистенции.

У детей 4-6 лет преобладали интоксикационный (77,7%) и диспепсический (74,6%) синдромы. Из них наиболее часто встречались головная боль (88,9%), субфебрильная температура (77,8%), снижение аппетита (94,4%), метеоризм (83,3%) и боли в животе (77,8%). Респираторный синдром наблюдался у 36,1% детей, пневмония – у 22,2%, чаще с сухим кашлем и цианозом (72,3%). У более половины детей (55,6%) регистрировался гепатолиенальный синдром с размерами печени >5см (38,9%) и спленомегалией (50%). Жалоб на потерю обоняния и вкуса у больных не удалось выявить ввиду «низкой компетентности» детей данного возраста.

У детей 7-15 и 16-18 лет, среди которых преобладал Delta-штамм SARS-CoV-2 (88,8% и 100% соответственно, $p < 0,05$ к группам детей с BR- и UK- штаммами), доминировали интоксикационный (73,2% и 68,8%), диспепсический (84,9% и 90%) и гепатолиенальный синдромы (78,6% и 80%). В структуре интоксикационного синдрома акцентировались симптомы в виде субфебрилитета до 3 дней (72,2% и 50%), слабости, вялости (по 100%), головных болей (83,3% и 80%) и бледности кожных покровов (96,2% и 100%). Излишняя потливость также беспокоила практически с одинаковой частотой (68,5% и 60% соответственно). Более выраженные проявления диспепсического синдрома отмечались в обеих группах, где доминировали все основные симптомы ($p < 0,05$ по сравнению с другими возрастными группами): снижение аппетита (100%), боли в животе (92,5% и 90%), обложенность языка (92,5% и 100%) и метеоризм (96,2% и 90%). Респираторный синдром отмечался редко (18-19%), пневмония выявлялась в 20% и 10% случаев. Увеличение печени более чем на 5 см чаще наблюдалось у детей в возрасте 7–15 лет (81,4%) по сравнению с подростками 16-18 лет

(70%). Гепатомегалия характеризовалась умеренной плотностью и закругленными краями. Увеличение селезенки чаще встречалось у подростков 16-18 лет (на 17,1% чаще). Отличительной чертой обеих возрастных групп (7-15 и 16-18 лет) было наличие аносмии (потери обоняния) и агевзии (потери вкуса), которые отмечались в 44,4% и 60% случаев соответственно ($p < 0,001$ по сравнению с другими возрастными группами).

Таким образом, изучение возрастных особенностей клинического течения COVID-19 у детей позволило констатировать факт дифференцированной возрастной восприимчивости к различным штаммам SARS-CoV-2. Наблюдается различная восприимчивость к новым штаммам COVID-19 в зависимости от возраста: младенцы чаще инфицируются BR и Wuhan, в то время как дети старшего возраста (дошкольники и школьники) – Delta. Эти данные свидетельствуют о неоднородности врожденного иммунного ответа на вирус у детей, что требует дальнейших исследований взаимодействия «хозяин-вирус». В плане рассмотрения возрастной специфики клинических проявлений можно прийти к выводу, что к наиболее тяжелым формам течения COVID-19 подвержены дети грудного возраста с превалированием всех синдромов и отличительной клинической особенностью в виде длительного фебрилитета и выраженной гипоксической дыхательной недостаточности, обусловленной ОРДС в виде тяжелой пневмонии и отека легких. Для детей раннего и дошкольного возраста были характерны симптомы вегетативных нарушений в виде выраженной тахикардии и потливости, а также повышенная плаксивость. В то время, как у больных детей школьного возраста репрезентативно выделялись диспепсический и гепатолиенальный синдромы с акцентом на рвоту, боли в животе и диарею.

ВЫВОДЫ

Клиническое обследование детей с COVID-19 позволило установить наличие ассоциативной взаимосвязи инфицированности вариантов штаммов SARS-CoV-2 с тяжестью течения заболевания и возрастом больных детей. К тяжелому течению COVID-19 более подвержены дети грудного возраста, в силу незрелости иммунологической реактивности и высокой восприимчивости к вирулентным BR- и Wuhan-штаммам, среди которых триггером более тяжелых форм течения с акцентом на острый респираторный дистресс-синдром обозначился BR-штамм в силу приобретенных в ходе генетической изменчивости - антигенных свойств SARS-Cov-2. Инфицирование Delta-штаммом предопределяло относительно умеренно выраженное течение со специфичной раскладкой клинических синдромов в виде диспепсического (88,7%), гепатолиенального (91,4%) синдромов и высокой восприимчивостью к инфицированию детей школьного возраста. В тоже время, наиболее торпидное течение заболевания с менее выраженными клиническими синдромами было типично для детей, ин-

фицированных UK- штаммом SARS-CoV-2 и относительно независимой возрастной восприимчивостью. Выявленные ассоциации позволили сделать вывод о значимости изменчивости вируса и возраста пациентов в формировании различных вариантов течения COVID-19. Это предопределяет необходимость их рассмотрения в качестве прогностических факторов в системе взаимодействия «хозяин-вирус».

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедова Д.И. Особенности течения коронавирусной инфекции у детей (обзор литературы) / М.Х. Мухсинова, З.К. Абдуразакова и др. // RE-HEALTH JOURNAL. – 2021. - 1(9). – С. 117-125. DOI: 10.24411/2181-0443/2021-10022.
2. Временные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике COVID-19 у детей. – Ташкент, 2020.
3. Мелехина Е.В. Клинические особенности течения COVID-19 у детей различных групп. Обзор литературы к началу апреля 2020 года: новости медицины / Е.В. Мелехина, А.В. Горелов, А.Д. Музыка // Инфекционные болезни: научно-практический журнал / Национальное общество инфекционистов. – 2020. – Т.18 №2. – С. 118. DOI: 10.20953/1817-7646-20202-7-20.
4. Abakushina E.V. Immunological aspects of coronavirus disease caused by SARS-COV-2// Genes & Cells. – 2020. - Volume XV, No. 3. – P. 14-21. DOI: 10.23868/202011002
5. Burgess H.M. Targeting the m6A RNA modification pathway blocks SARS-CoV-2 and HCoV-OC43 replication / Burgess H.M., Depledge D.P., Thompson L., et al. // Genes & development vol. 35.13-14 (2021): 1005-1019. doi:10.1101/gad.348320.121
6. Cai Q. COVID-19 in a Designated Infectious Diseases Hospital Outside Hubei Province, China / Cai Q., Huang D., Ou P., et al // medRxiv 2020 [DOI: 10.1101/2020.02.17.20024018]
7. European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Risk assessment guidelines for infectious diseases transmitted on aircraft (RAGIDA) Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) 2020 [updated January 2020]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/infectious-diseases-transmitted-on-aircrafts-ragida-risk-assessment-guidelines.pdf>.
8. Foster P. Novel Approach to Reduce Transmission of COVID-19 During Tracheostomy / Foster P., Tiffany Ch, Patrick C. et al. // Journal of the American College of Surgeons vol. 230.6 (2020): 1102-1104. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2020.04.014.
9. Guan W. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China, N. Engl / Guan W., Ni Z., Hu Y., et al. // J. Med. – 2020. – vol. 382. – R. 1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
10. Huang C. Molecular and cellular mechanisms of liver dysfunction in COVID-19 / C. Huang, Q. Li, W.

- Xu, L. Chen // *Discov Med.* – 2020. – 30(160). – R. 107-112. PMID:33382966.
11. Hunter E. First experience of COVID-19 screening of health-care workers in England / Hunter E., David A Price., Murphy E. et al. // *Lancet* (London, England) vol. 395.10234 (2020): e77-e78. doi:10.1016/S0140-6736(20)30970-3.
 12. Kluytmans-van den Bergh MFQ. Prevalence and Clinical Presentation of Health Care Workers With Symptoms of Coronavirus Disease 2019 in 2 Dutch Hospitals During an Early Phase of the Pandemic / Kluytmans-van den Bergh MFQ., Anton G M Buiting., Suzan D Pas. et al. // *JAMA network open* vol. 3.5 e209673. 1 May. 2020, doi:10.1001/jama-networkopen.2020.9673.
 13. Kogan E. A. Pathological Anatomy of Infection Caused by SARS-CoV-2 / Kogan E. A., Berezovsky Yu. S., Protsenko D. D., et al. // *Russian Journal of Forensic Medicine.* 2020;6(2):8–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30>.
 14. Lu R. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding / Lu R., Zhao X., Li J., et al. // *Lancet* 2020; 395:565-74.
 15. Mehta P. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression /. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. // *Lancet.* – 2020. – (395). 10229. – P. 1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
 16. She, J. COVID-19 epidemic: disease characteristics in children / J.She, L. Liu, W. Liu // *Journal of Medical Virology.* – 2020. – 92. – P.747-754. doi: 10.1002/jmv.25807.
 17. Wang Y. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19 / Wang Y., Liu Sh., Liu H., et al. // *Journal of hepatology.* doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.05.002>
 18. Wang, D. Clinical analysis of 31 cases of 2019 novel coronavirus infection in children from six provinces (autonomous region) of northern China / D. Wang, X.L. Ju, F. Xie et al // *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* – 2020. – 58 (4). – P.269-274.
 19. World Health Organization (WHO). COVID-19 National Strategic Health Preparedness and Response Plan. Report for 2020; Uzbekistan 2020 -1-33 p. [https://www.who.int/news/item/15-01-2021-statement-on-the-sixth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/15-01-2021-statement-on-the-sixth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic).
 20. Zhou, F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, // *Lancet* (London, England). – 2020. – vol. 395, no. 10229. – P.1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
-