

Особенности патогенеза COVID-19 у детей

Волков А. В.¹, Руженцова Т. А.^{1,2}

¹ Федеральное бюджетное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, (ул. Адмирала Макарова, 10, г. Москва, 125212, Россия)

² Частное учреждение высшего образования Московский медицинский университет «РЕАВИЗ», (ул. Краснобогатая 2, стр. 2, г. Москва, 107564, Россия)

Резюме

Для переписки:

Руженцова Татьяна
Александровна
e-mail:
ruzhenцова@gmail.com

Авторами представлен обзор литературы, посвященной особенностям иммунитета у детей, которые могут быть объяснением отличий симптоматики COVID-19 в детском возрасте. У детей COVID-19, как правило, протекает более легко, чем у взрослых. Однако, как и в годы пандемии, так и в постпандемийный период, отмечено не мало случаев осложненного течения с необходимостью госпитализации, а иногда, – с летальными исходами. На младенцев в возрасте до 1 года приходится самый высокий процент госпитализаций среди детей.

В настоящее время продолжается анализ результатов сопоставления клинических проявлений болезни и данных лабораторных исследований. В основном, особенности COVID-19 у детей объясняются незрелостью иммунной системы и мерцательного эпителия

дыхательных путей. Известно, что в детском возрасте имеется меньшее количество рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (АПФ 2, ACE 2), с помощью которых коронавирус проникает в организм человека. Заболевание, вызываемое SARS-CoV-2, у детей часто сопровождается желудочно-кишечными проявлениями. У небольшого процента заболевших детей может развиваться интенсивная воспалительная реакция, которая называется «мультисистемный воспалительный синдром», также известный как MIS-C. При этом состоянии обнаруживают высокие титры антител к RBD SARS-CoV-2 и аутоантитела к свободному интерлейкину (IL) –1Ra. Эти данные необходимо учитывать при уточнении схем профилактики и лечения, направленного на предупреждение осложнений, в педиатрической популяции.

EDN: QCSRWL



Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, дети, мультисистемный воспалительный синдром, гуморальный иммунитет, клеточный иммунитет.

Immunological aspects of COVID-19 in children

A. V. Volkov¹, T. A. Ruzhentsova^{1,2}

¹ Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, (10, Admirala Makarova St., Moscow, 125212, Russia)

² Moscow Medical University "Reaviz", (2, bild. 2, Krasnobogatyrskaya St., Moscow, 107564, Russia)

Summary

The authors present a review of the literature on the peculiarities of immunity in children, which may explain the differences in the symptoms of COVID-19 in childhood. In children, COVID-19 tends to occur more easily than in adults. However, as in the years of the pandemic, and in the post-pandemic period, there were quite a few cases of complicated course with the need for hospitalization, and sometimes with fatal outcomes. Infants under the age of 1 year account for the highest percentage of hospitalizations among children.

Currently, the analysis of the results of comparing the clinical manifestations of the disease and laboratory data is continuing. Basically, the features of COVID-19 in children are explained by the immaturity of the immune system and

the atrial fibrillation of the respiratory tract. It is known that in childhood there are fewer angiotensin converting enzyme type 2 receptors (ACE 2, ACE 2), with which the coronavirus enters the human body. The disease caused by SARS-CoV-2 in children is often accompanied by gastrointestinal manifestations. A small percentage of sick children may develop an intense inflammatory reaction called "multisystem inflammatory syndrome", also known as MIS-C. In this condition, high titers of antibodies to RBD SARS-CoV-2 and autoantibodies to free interleukin (IL) –1Ra are detected. These data should be taken into account when clarifying the prevention and treatment regimens aimed at preventing complications in the pediatric population.

Corresponding author:

Tatiana A. Ruzhentsova

e-mail:

ruzhentsova@gmail.com

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, children, multisystem inflammatory syndrome, humoral immunity, cellular immunity

Актуальность проблемы. Особенности заболеваемости и клинической картины COVID-19 у детей

В начале пандемии COVID-19 доля детей среди общего числа больных была небольшой. По данным Китайского центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC), на февраль 2020 г., дети в возрасте до 10 лет и в возрасте 11–19 лет занимали лишь по 1% в возрастной структуре всех случаев новой коронавирусной инфекции [1, 2]. Учитывая, что дети составляют около 20–25% от общей численности населения, это указывало на меньшую распространенность COVID-19 среди педиатрической популяции. По данным отчета о 2135 педиатрических пациентах с COVID-19 из Центра по контролю и профилактике заболеваний Китая (CDC), у 4,4% была зарегистрирована бессимптомная, у 50,9% – легкая, у 38,8% – средней тяжести, у 5,9% – тяжелая форма заболевания [1, 3]. В тот же период у взрослых тяжелая форма регистрировалась существенно чаще – в 18,5% [4]. Вместе с этим среди младенцев частота тяжелых и критических форм также была высокой: у 10,6% детей в возрасте до 1 года, тогда как в группе 1–5 лет – 7,3%, 5–10 лет – 4,2%, 10–15 лет – 4,1%, старше 15 лет – 3,0%. В Италии, где в 2020 году среди взрослых показатели заболеваемости и смертности были одни из самых высоких в мире, пациенты с COVID-19 в возрасте 8–18 лет занимали 1,2% [1, 4]. При этом уровень летальности в возрастных группах 0–9 и 10–19 лет составил 0% и 0,2% соответственно, что, в целом, аналогично опыту Китая.

В апреле 2020 года Центр по контролю и профилактике заболеваний США опубликовал отчет о 2572 случаях заболевания COVID-19 среди детей младше 18 лет [1]. Из всех зарегистрированных случаев в США это составило лишь 1,7%, хотя дети до 18 лет составляют 22% населения США. В целом, данные свидетельствуют о том, что у детей было меньше симптомов, чем у взрослых, что отмечали в публикациях исследователей разных стран [5]. Среди детей, о которых была доступна полная информация, у 73% развилась лихорадка, кашель или одышка, в то время как у взрослых весь комплекс симптомов регистрировали в 93%

случаев. При этом частота госпитализаций, в целом, у детей составила не более 14% [1], а среди младенцев – 15–62%. Несмотря на общий благоприятный исход для педиатрической популяции, практически во всех странах регистрировали единичные случаи летальных исходов от COVID-19 у детей [1].

Хотя заболевание, вызванное SARS-CoV-2, в основном, поражает дыхательную систему, у детей нередко регистрируют желудочно-кишечные проявления (в основном, диарею и боли в животе), которые могут появиться в начале заболевания, быть единственным или манифестирующим симптомом, а могут присоединиться к другим проявлениям в последующие дни [6].

По данным литературы, желудочно-кишечные симптомы при новой коронавирусной инфекции регистрировали у 12–21% пациентов в Соединенных Штатах, Европе и Китае. Кроме того, желудочно-кишечные симптомы чаще наблюдали у детей младшего возраста, имеющих лихорадку и получающих антибактериальную терапию [7]. В то же время, согласно имевшимся ранее рекомендациям, при отсутствии подтверждения новой коронавирусной инфекции, наличии гемоколита, нейтрофилии и других признаков бактериальной инфекции, при тяжелом течении, особенно, у детей первого года жизни, назначение антибиотиков считалось обоснованным [8, 9, 10]. У детей с гастроинтестинальными расстройствами отмечали более высокие уровни С-реактивного белка, прокальцитонина и, в целом, более тяжелое течение COVID-19 [7]. Например, среди 180 детей в возрасте 0–18 лет с подтвержденной методом полимеразной цепной реакцией на COVID-19 по мазкам из носоглотки инфекцией, поступивших в педиатрическую больницу третьего уровня с 1 марта по 1 июня 2020 года, желудочно-кишечные симптомы наблюдали у 48 (27%) пациентов, у 8 (4%) пациентов были только гастроинтестинальные проявления при отсутствии сопутствующей лихорадки или респираторных симптомов [7]. В то же время у пациентов с наличием одновременно лихорадки и кашля чаще

наблюдали желудочно-кишечные симптомы, нередко в сочетании с поражением печени (у 57–32% больных). По мнению исследователей, у этих пациентов, учитывая превалирование проявлений печеночной недостаточности, лихорадка могла быть связана и непосредственно с повреждением печени.

Были отмечены и некоторые корреляции между клиническими симптомами

и лабораторными показателями: при болях в животе у детей чаще наблюдался повышенный уровень С-реактивного белка, при диарее и рвоте – чаще повышенный уровень прокальцитонина. Вместе с этим подчеркивается, что, дети с желудочно-кишечными симптомами не часто имели показания для лечения в отделении интенсивной терапии [7].

Особенности патофизиологии COVID-19 у детей

В литературе обсуждалось несколько теорий, объясняющих, почему дети менее восприимчивы к инфекции SARS-CoV-2 и менее склонны к развитию тяжелых состояний после заражения SARS-CoV-2 [11].

Первоначально были оценены уровни экспрессии генов рецепторов для SARS-CoV-2 – ACE2 и TMPRSS2 в тканях дыхательных путей, используя общедоступные наборы транскриптомных данных клеток респираторного тракта, а также крови и слюны. Уровни экспрессии, как ACE2, так и TMPRSS2, в эпителиальной ткани носа, а также бронхов были значительно ниже у детей, чем у взрослых [11, 12]. Наиболее низкий уровень экспрессии ACE2 на клетках слизистой оболочки дыхательных путей зафиксирован в возрастной группе младше 10 лет [6]. Существенное повышение было отмечено у лиц старше 25 лет [12]. Вместе с этим при изучении взрослой популяции было подтверждено, что экспрессия этих двух генов значительно выше в носовой полости, чем в крови или в слюне. Эта значительная разница в экспрессии как ACE2, так и TMPRSS2 у детей и взрослых могло способствовать снижению распространяемости и степени тяжести заболевания среди лиц более молодого возраста. Кроме того, повышенная экспрессия этих рецепторов в носовой полости по сравнению с кровью или слюной позволяет предположить, что передача инфекции через носовую полость может быть выше, чем через полость рта [11].

По данным, опубликованным ещё в 2005 году, экспрессия ACE2 положительно коррелирует с состоянием дифференцировки эпителия. Недифференцированные клетки, экспрессирующие мало ACE2, плохо инфицировались SARS-CoV, тогда как хорошо

дифференцированные клетки, экспрессирующие больше ACE2, легко заражались. Дополнительная экспрессия ACE2 в низкодифференцированном эпителии способствовала проникновению вируса, псевдотипированного белком S вируса SARS [13].

У маленьких детей большое количество недифференцированных клеток мерцательного эпителия и поэтому ACE2 может не функционировать должным образом в качестве рецептора SARS-CoV-2 при продолжающемся развитии легких и эпителиальных клеток в период после рождения человека. Кроме того, ожидаемый внутриклеточный ответ, индуцированный ACE2, в альвеолярных эпителиальных клетках детей ниже, чем у взрослых. В соответствии с этим становятся понятны причины более высокой чувствительности к SARS-CoV-2 у детей верхних дыхательных путей, чем нижних [1, 14].

Возрастные изменения в экспрессии ACE2, безусловно, объясняют различия клинических симптомов COVID-19 у детей и взрослых с преобладанием в детском возрасте желудочно-кишечной симптоматики и небольшим числом легочных жалоб. Это подтверждают исследования аутопсийных образцов легких, сердца, печени, желудка, тонкой кишки, поджелудочной железы, почек, надпочечников и головного мозга (при наличии), полученных от двадцати субъектов в возрасте от 24 недель гестации до 28 лет. В ходе этих работ показано, что с возрастом экспрессия ACE2 увеличивается в легких и снижается в кишечнике, а в остальных исследованных органах не меняется [15].

При оценке цитокиновых реакций и маркеров воспаления в популяции здоровых детей дошкольного возраста (средний возраст

4,2 года) другими авторами было показано, что, как у взрослых, у мальчиков наблюдалась более высокая воспалительная реакция, чем у девочек [16]. При этом уровень интерлейкина (IL) –12p70 и IL-10 повышался после стимуляции TLR (toll-подобные рецепторы). Доля моноцитов, но не гранулоцитов, была несколько выше у мальчиков (в среднем, $7,1 \pm 2,1\%$), чем у девочек ($6,5 \pm 1,9\%$), тогда как доля активированных неклассических моноцитов у мальчиков была ниже (медиана 5,4), чем у девочек (медиана 6,5). Уровень hsCRP (высокочувствительного С-реактивного белка), в целом, был ниже у мужчин, однако у 9 (6,1%) мальчиков и 3 (2,1%) девочек уровень hsCRP превышал 5 мкг/мл, что, возможно, указывало на активную инфекцию [16].

Также было показано, что дети с COVID-19 имеют более сильный врожденный иммунный ответ слизистой носоглотки, чем взрослые пациенты, что связано с большей экспрессией у них ряда цитокинов (таких как IL-17A, интерферон-гамма, интерферон-альфа2, IL-1b, IL-8 и IL-10), что может частично объяснить более низкую восприимчивость к инфекции [5, 17]. Помимо этого, у детей отмечается более высокое количество клеток CD4 (из-за активности тимуса) и меньшее количество Т-лимфоцитов CD8, чем у взрослых. Это также следует рассматривать как защитный фактор, поскольку, как показали другие исследования, тяжесть инфекции, вызванной SARS-CoV-2, вероятно, связана с уменьшением количества клеток CD4 у пожилых мужчин, в то время как у молодых мужчин и женщин, имевших, в целом, менее тяжелое течение COVID-19, были обнаружены более высокие показатели количества клеток CD4 [14]. Уже с первых месяцев пандемии было понятно, что у взрослых тяжесть респираторных симптомов зачастую коррелировала со снижением количества лимфоцитов в плазме, в то время как у детей такая связь была менее очевидной [16].

Учеными было обращено внимание и на уровень эозинофилов, который тоже, возможно, играет защитную роль во время

инфицирования SARS-CoV-2 [16]. Было показано, что эозинопения, так же, как и лимфопения, может служить прогностическим индикатором более тяжелого течения COVID-19. Пока нет однозначного мнения, дают ли заболевания, связанные с гиперэозинофилией (например, аллергические заболевания), защиту от SARS-CoV-2. Однако, было показано, что дети, больные бронхиальной астмой, имеющие более высокий уровень эозинофилов, чем у населения, в целом, не имели большей восприимчивости к SARS-CoV-2, несмотря на то, что чувствительность к ранее известным сезонными респираторным вирусам у них была высокой и эпизоды ОРВИ сопровождались обострениями основного заболевания. Исходя из проведенных исследований, был сделан вывод, что бронхиальная астма и другие аллергические заболевания, по-видимому, не являются фактором риска тяжелого течения COVID-19, а, возможно, имеют протективное действие [16, 18], что, безусловно, требует проведения дополнительных исследований.

Хотя снижение CD4+ Т-клеток было обычным явлением у взрослых пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой COVID-19, у детей этот результат наблюдался редко. При рождении наблюдается большая секреция IL-10, цитокина, способного ингибировать воспалительные процессы, а в последующие годы формируется баланс между Т-хелперами Th1/Th2/Th17 лимфоцитами, обеспечивающий оптимальный иммунный ответ [6].

Еще одно отличие течения COVID-19 у детей – более высокие значения концентрации лактатдегидрогеназы (ЛДГ), – неспецифического маркера, обычно связанного с вовлечением в воспалительный процесс сердца, легких, печени, а также других органов и тканей [6]. Несмотря на, в целом, существенно менее тяжелое, чем у взрослых течение, этот маркер может указывать на вероятность прогрессирования воспалительного процесса у ребенка и при высоких значениях – формирование мультисистемного воспалительного синдрома.

Особенности тяжелого течения COVID-19 и формирования мультисистемного воспалительного синдрома у детей

Интенсивная воспалительная реакция или «мультисистемный воспалительный синдром у детей и подростков, временно связанный с COVID-19» (Multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C), развивается у небольшого количества детей. Диагноз может быть поставлен при наличии в течение более 3-х дней лихорадки у детей в возрасте до 19 лет с подтвержденным COVID-19 или при подтвержденном контакте с лицом, имеющим положительный ответ на присутствие SARS-CoV-2, повышенных показателях воспаления при отсутствии другой микробной причины, а также при выявлении не менее двух из ряда клинических признаков (кожной сыпи или признаков воспаления слизистых оболочек, гипотонии или шокового состояния, поражения сердца, коагулопатии и желудочно-кишечных симптомов). Этот синдром может сопровождаться тромбоцитопенией, повышением уровня D-димера, удлинением протромбинового времени и уровня натрийуретического пептида в крови (BNP), обратно коррелирующего с фракцией сердечного выброса. Эти изменения ухудшают прогноз COVID-19 у больных детей вплоть до летальных исходов [19].

Хотя иммунный ответ, особенно врожденный иммунитет, важен для контроля ранних стадий инфекции, тяжелые формы MIS-C требуют модуляции для предотвращения развития осложнений. Несмотря на массивное системное поражение, случаи острой дыхательной недостаточности встречаются значительно реже, чем во взрослой популяции, даже при тяжелых формах MIS-C [16].

Статистическая обработка данных позволила обнаружить, что дети с MIS-C, поступившие в больницу, имели значительно более высокие титры антител IgG к рецептор-связывающему домену (receptor binding domain, RBD) спайкового белка S1 (RBD S1) SARS-CoV-2, чем дети, госпитализированные с неосложненным течением COVID-19 и другими заболеваниями (контрольные группы). У всех детей с MIS-C и у большинства детей с COVID-19 (в 80%) также обнаруживались антитела IgM к RBD SARS-CoV-2. При этом

дети с MIS-C имели значительно более высокие титры антител IgM, чем госпитализированные пациенты контрольных групп [20]. У 13 (62%) из 21 пациента с MIS-C (у 11 девочек и 10 мальчиков) были обнаружены аутоантитела против белка-антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL-1Ra), являющегося естественным ингибитором провоспалительного действия интерлейкина-1. У пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, позитивных по анти-IL-1Ra антителам, концентрация свободного IL-1Ra в плазме была снижена, выявлялись иммунные комплексы с IL-1Ra. В то же время антитела против IL-1Ra не были обнаружены у детей с бессимптомным или легким течением COVID-19, болезнью Kawasaki или неактивным системным ювенильным идиопатическим артритом. Антитела против IL-1Ra также не обнаруживались в группе без воспалений и у условно здоровых детей [21].

Неблагоприятным фактом являются описанные единичные случаи MIS-C у вакцинированных детей, например, описаны 3 случая развития MIS-C у подростков, которые получили вакцину BNT162b2 на основе матричной мРНК против SARS-CoV-2 (производства Pfizer-BioNTech, международное непатентованное наименование – тозинамеран, на англ. – tozinameran) [22]. В одном из них пациенткой была 15-летняя девочка с астмой, которая получила первую дозу BNT162b2 за 6 дней до обращения за медицинской помощью [22].

По официальным данным, в США во время пандемии COVID-19 был выявлен 21 человек с MIS-C после вакцинации против SARS-CoV-2. Среди них средний возраст составил 16 лет (от 12 до 20 лет); 13 (62%) мужчин и восемь (38%) женщин. Все 21 человек были госпитализированы. У большинства из них были выявлены лабораторные доказательства перенесенной или недавней инфекции SARS-CoV-2 [23]. С учетом, в целом, среди всех заболевших COVID-19 детей небольшого числа случаев мультисистемного воспалительного синдрома, авторами сделаны выводы о возможности модуляции при вакцинации

от SARS-CoV-2 патогенетических механизмов, которые являются основой MIS-C [23]. Наряду с этим, данные из США, Европы, Азии и Африки указывают на существенное снижение до единичных число случаев регистрации MIS-C в периоды преобладания вариантов Дельта и Омикрон [24].

Таким образом, особенности течения COVID-19 зависят от многих факторов, из которых ведущими являются те, которые связаны с иммунным ответом. У детей чаще, чем у взрослых, отмечается преобладание желудочно-кишечных симптомов, что

обусловлено распределением и, в целом, меньшей экспрессией рецепторов ACE2. Тяжелое течение с необходимостью госпитализации регистрируется нечасто, развитие жизнеугрожающих осложнений, таких как мультисистемный воспалительный синдром, отмечается в единичных случаях, что, по всей видимости, связано с особенностями работы иммунной системы у детей. Это требует проведения дополнительных исследований для определения групп риска развития MIS-C, решения вопросов о выборе схем профилактики COVID-19 и лечения при тяжелых случаях.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

ВКЛАД АВТОРОВ

Волков А. В., поиск и анализ литературы, подготовка текста статьи.

Руженцова Т. А., структурирование материала, окончательная проверка рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

A. V. Volkov, literature search and analysis, preparation of the article text

T. A. Ruzhentsova, structuring of the material, final revision of the manuscript

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be responsible for all aspects of the work, including appropriate review and resolution of questions related to the accuracy or integrity of any part of the work.

Волков Александр Валерьянович, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела медицинской биотехнологии

Alexander V. Volkov, Cand. of Sci. (Biol.), Leader Researcher of the Department of Medical Biotechnology; *ORCID*: 0000-0001-8212-9251

Руженцова Татьяна Александровна, д.м.н., зам. директора по клинической работе, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней

Tatiana A. Ruzhentsova, Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director for Clinical Work, Head of the Department of Internal Diseases; *ORCID*: 0000-0002-6945-2019

Литература | References

1. Yuki K., Fujiogi M., Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* 2020; 215: 108427. doi: 10.1016/j.clim.2020.108427
2. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020; 323(13): 1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
3. Dong Y., Mo X., Hu Y. et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics.* 2020;145(6): e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
4. Livingston E., Bucher K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA.* 2020; 323(14): 1335. doi: 10.1001/jama.2020.4344.
5. Furman E.G. Coronavirus infection COVID-19 and children. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2020; 99 (3): 245–251. (In Russ.) doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-3-245-251.

Фурман Е. Г. Коронавирусная инфекция COVID-19 и дети. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (3): 245–251. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-3-245-251.

6. Valentini B., Sodero G., Buonsenso D. The Relationship between COVID-19 and Innate Immunity in Children: A Review. *Children*. 2021; 8(4): 266. doi: 10.3390/children8040266.
7. Bitar R.R., Alattas B., Azaz A. et al. Gastrointestinal manifestations in children with COVID-19 infection: Retrospective tertiary center experience. *Front Pediatr*. 2022; 10: 925520. doi: 10.3389/fped.2022.925520.
8. Gorelov A.V., Nikolaeva S.V., Usenko D.V. et al. The effectiveness of using nifuroxazide in acute intestinal infections of bacterial etiology in children. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2018; 16(2): 18–26. (In Russ.) doi: 10.20953/1729-9225-2018-2-18-26.
Горелов А.В., Николаева С.В., Усенко Д.В. и др. Эффективность применения нифуроксазида при острых кишечных инфекциях бактериальной этиологии у детей. *Инфекционные болезни*. 2018; 16(2): 18–26. doi: 10.20953/1729-9225-2018-2-18-26.
9. Ruzhentsova T.A., Ploskireva A.A., Milutina L.N., Gorelov A.V. Features of the use of antibacterial therapy in children with acute intestinal infections. *Meditsinskiy Sovet*. 2016; 1: 98–101. (In Russ.)
Руженцова Т.А., Плоскирева А.А., Милутина Л.Н., Горелов А.В. Особенности применения антибактериальной терапии у детей при острых кишечных инфекциях. *Медицинский совет*. 2016; 1: 98–101.
10. Ruzhentsova T.A., Ploskireva A.A., Gorelov A.V. Acute diarrhea of bacterial etiology: differential diagnosis and treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2016; 7: 78–81. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-07-78-81.
Руженцова Т.А., Плоскирева А.А., Горелов А.В. Острая диарея бактериальной этиологии: дифференциальная диагностика и лечение. *Медицинский совет*. 2016; 7: 78–81. doi: 10.21518/2079-701X-2016-07-78-81.
11. Sharif-Askari N.S., Sharif-Askari F.S., Alabed M. et al. Airways Expression of SARS-CoV-2 Receptor, ACE2, and TMPRSS2 Is Lower in Children Than Adults and Increases with Smoking and COPD. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2020; 18: 1–6. doi: 10.1016/j.omtm.2020.05.013.
12. Alabsi S., Dhole A., Hozayen S. et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2 Expression and Severity of SARS-CoV-2 Infection. *Microorganisms*. 2023; 11(3): 612. doi: 10.3390/microorganisms11030612.
13. Jia H.P., Look D.C., Shi L. et al. ACE2 Receptor Expression and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Depend on Differentiation of Human Airway Epithelia. *Journal of Virology*. 2005; 79(23): 14614–14621. doi: 10.1128/jvi.79.23.14614-14621.2005.
14. Sposato B., Scalese M. Why do children seem to be more protected against COVID-19? A hypothesis. *Med Hypotheses*. 2020; 143: 110151. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110151.
15. Schurink B., Roos E., Vos W. et al. ACE2 Protein Expression During Childhood, Adolescence, and Early Adulthood. *Pediatr Dev Pathol*. 2022; 25(4): 404–408. doi: 10.1177/10935266221075312.
16. Collier F., Chau C., Mansell T. et al. Innate Immune Activation and Circulating Inflammatory Markers in Preschool Children. *Front Immunol*. 2022; 12: 830049. doi: 10.3389/fimmu.2021.830049.
17. Pierce C.A., Sy S., Galen B. et al. Natural Mucosal Barriers and COVID-19 in Children. *MedRxiv*. 2021; 2021.02.12.21251310. doi: 10.1101/2021.02.12.21251310.
18. Furman E.G., Khuzina E.A., Repetskaya M.N. Bronchial Asthma in Children Amidst the Novel Coronavirus Infection. *Doctor.Ru*. 2020; 19(10): 42–47. (In Russ.) doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-42-47.
Фурман Е.Г., Хузина Е.А., Репецкая М.Н. Бронхиальная астма у детей в условиях новой коронавирусной инфекции. *Доктор.Ру*. 2020; 19(10): 42–47. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-42-47.
19. Novikova Yu. Yu., Ovsyannikov D. Yu., Glazyrina A.A. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19: results of a multicenter study. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2021; 100 (6): 23–31. (In Russ.) doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-6-23-31.
Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю., Глазырина А.А. и др. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией COVID-19: результаты многоцентрового исследования. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100 (6): 23–31. doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-6-23-31.
20. Rostad C.A., Chahroudi A., Mantus G. et al. Quantitative SARS-CoV-2 Serology in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C). *Pediatrics*. 2020; 146(6): e2020018242. doi: 10.1542/peds.2020-018242.
21. Pfeifer J., Thurner B., Kessel C. et al. Autoantibodies against interleukin-1 receptor antagonist in multisystem inflammatory syndrome in children: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2022; 4(5): e329–e337. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00064-9.
22. Jain E., Donowitz J.R., Aarons E. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children after SARS-CoV-2 Vaccination. *Emerg Infect Dis*. 2022; 28(5): 990–993. doi: 10.3201/eid2805.212418.
23. Yousaf A.R., Cortese M.M., Taylor A.W. et al. Reported cases of multisystem inflammatory syndrome in children aged 12–20 years in the USA who received a COVID-19 vaccine, December, 2020, through August, 2021: a surveillance investigation. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022; 6(5): 303–312. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00028-1.
24. Filippatos F., Tatsi E.-B., Michos A. Innate Immune Activation and Circulating Inflammatory Markers in Preschool Children. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(6): 5711. doi: 10.3390/ijms24065711.