

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

DOI 10.25789/YMJ.2023.81.16

УДК 616.2 (616.9)

А.А. Паршина, Е.В. Москалёва, А.Г. Петрова, Л.В. Рычкова,
О.Б. Огарков, Е.А. Орлова, А.С. Ваняркина, Е.А. Новикова,
Е.Д. Казанцева

ВИРУСНАЯ НАГРУЗКА SARS-COV-2 У НОВОРОЖДЕННЫХ С COVID-19

В статье представлены результаты исследования уровня вирусной нагрузки SARS-CoV-2 у новорожденных детей с подтвержденной COVID-19 инфекцией различной степени тяжести. Установлено, что количество вирусной РНК SARS-CoV-2 на слизистой оболочке носоглотки новорожденных детей выше данного показателя для детей более старшего возраста и не имеет связи с тяжестью течения болезни и наличием поражения легочной ткани.

Ключевые слова: новорожденные, COVID-19, вирусная нагрузка, SARS-CoV-2, дети, новая коронавирусная инфекция.

The article presents the results of investigation of SARS-CoV-2 viral load in newborns with RT-PCR confirmed COVID-19 of different severity. It has been revealed that total amount of SARS-CoV-2 RNA on nasopharyngeal mucosa of newborns is significantly higher as compared to elder children and is not associated with disease severity and lung injury.

Keywords: newborns, COVID-19, viral load, SARS-CoV-2, children, new coronavirus infection.

Введение. Пандемия COVID-19 бросила глобальный вызов системе здравоохранения. В условиях недостатка понимания закономерностей распространения и механизмов взаимодействия инфекции с организмом человека особую важность приобретает поиск надежных и доступных для оценки клинических и/или лабораторных критериев, позволяющих прогнозировать особенности течения, исходы заболевания у конкретного человека. Детская популяция также подвержена инфицированию COVID-19, однако в отличие от взрослой, физиологически более неоднородна в контексте особенностей иммунного реагирования. В

целом накопленный за время борьбы с новой коронавирусной инфекцией клинический опыт позволяет говорить о более легком течении COVID-19 у детей: в форме ОРВИ и назофарингита, что не уменьшает значимости выявления предикторов развития более тяжелых форм болезни, таких как пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, а также мультисистемный воспалительный синдром [3-5, 18, 27]. Таким образом, наличие доступных лабораторных критериев способствует ранней диагностике неблагоприятного развития болезни. Учитывая выработанный на сегодняшний день стандарт подтверждения COVID-19 методом ПЦР, данные о количестве вирусного генетического материала на слизистой верхних дыхательных путей – назофарингеальной вирусной нагрузке (ВН), могут быть использованы в качестве доступного прогностического критерия. Кроме того, данный показатель, в отличие от клинической картины, не был изучен у новорожденных детей, что делает уникальными представленные материалы. Работа продолжает серию клинико-эпидемиологических исследований COVID-19 инфекции в педиатрической популяции [1, 2, 7-9, 15].

Цель: изучение уровня вирусной нагрузки у новорожденных детей с COVID-19 инфекцией.

Материалы и методы. Обследованы две группы детей с положительным ПЦР тестом на SARS-CoV-2 при исследовании назофарингеального мазка. Основная группа включала 44 новорожденных ребенка. Группа сравнения включала 168 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет, из которых: 5 чел. –

дети от 1 месяца до 1 года, 12 – дети 1-3 лет, 28 – дети 3-6 лет, 55 – дети 7-11 лет и 70 – дети от 12 до 17 лет. В обеих группах выполнено определение назофарингеальной вирусной нагрузки SARS-CoV-2. У детей основной группы дополнительно установлены степень тяжести заболевания и объективные признаки поражения легких в соответствии с данными компьютерной томографии (КТ) грудной клетки или рентгенографии (Рг) легких. Новорожденные отобраны из детей, проходивших стационарное лечение в 2020-2021 гг. в ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница» г. Иркутска с диагнозом новая коронавирусная инфекция (COVID-19).

Характеристика основной группы: в половой структуре преобладают мальчики – 65,9% (29/44); средний возраст детей в день госпитализации $4 \pm 3,1$ дня; масса и длина тела $Me[Q1;Q3]$ при рождении составила $3210[2720;3600]$ г и $51[49,5;54]$ см соответственно, масса тела при поступлении в стационар $3300 [2780;3660]$ г. Большинство новорожденных в группе родились доношенными 88,6% ($n=39$), с гестационным возрастом 39 [38,2;40] недель, сразу были приложены к груди и в период лечения в стационаре находились на грудном вскармливании 65,9% ($n=29$).

В период стационарного лечения состояние 43,2% ($n=19$) новорожденных оценивалось как легкое, 38,6% ($n=17$) – средней степени тяжести, у 18% ($n=8$) было тяжелым. КТ- или Рг-признаки поражения легочной ткани (уплотнения по типу «матового стекла», симптом «бульбозной мостовой», симптом «обратного ореола») выяв-

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск: **ПАРШИНА Анастасия Анатольевна** – к.м.н., н.с., a.parshina.csm@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1458-2385, **МОСКАЛЁВА Екатерина Владимировна** – к.м.н., н.с., mkatena@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4196-0713, **ПЕТРОВА Алла Германовна** – д.м.н., проф., гл.н.с., руковод. лаб., rudial75@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7965-8061, **РЫЧКОВА Любовь Владимировна** – д.м.н., член-кор. РАН, проф. РАН, директор, iphr@sbsams.irk.ru, ORCID: 0000-0002-0117-2563, **ОГАРКОВ Олег Борисович** – д.м.н., зав. отделом, obogarkov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3168-1983, **ОРЛОВА Елизавета Андреевна** – м.н.с., аспирант, elizaveta.a.orlova@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2169-0242, **ВАНЯРКИНА Анастасия Сергеевна** – к.м.н., н.с., avanyarkina@yahoo.com, ORCID: 0000-0001-8434-1600, **НОВИКОВА Евгения Анатольевна** – м.н.с., europe411@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9353-7928, **КАЗАНЦЕВА Екатерина Дмитриевна** – аспирант, лаборант-исследователь, kat.smile7@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-0692-2295.

лены у 54,5% (n=24). Наиболее частыми клиническими симптомами являлись повышение температуры тела $34 \pm 13,9\%$ (n=15) и насморк $29,5 \pm 13,4\%$ (n=13). Среди обследованных новорожденных не было случаев респираторного дистресс-синдрома, мультифосфорного воспалительного синдрома и летальных исходов.

Выделение генетического материала нуклеиновых кислот из образцов проводили набором реагентов «РеалБест экстракция 100», ПЦР-исследования проводили набором реагентов «РеалБест РНК SARS-CoV-2» для выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе Real-time CFX96 Touch (BioRad) по протоколу производителя. Определение вирусной нагрузки (концентрации геном-эквивалентов вируса SARS-CoV-2 в 1 мл назофарингеальной жидкости) выполняли согласно методике, описанной ранее [1].

Сравнение между группами выполняли с использованием программного обеспечения Statistica 6.0 (StatSoft, США) с помощью непараметрического U-теста Манна-Уитни, значимыми (*p) считали различия при $p < 0,05$. Табличные данные представлены в абсолютных числах как медиана и межквартильный интервал – Me[Q1;Q3]. Данные на рисунках представлены как десятичный логарифм (lg) от нормализованного количества копий вирусного РНК в 1 мл назофарингеальной слизи [1].

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (протокол № 6.1 от 19.06.2020). Все участники или их законные представители подписали информированное согласие.

Результаты и обсуждение. Вирусная нагрузка SARS-CoV-2 для всех обследованных детей составила $1,3 \times 10^5 [2,6 \times 10^4; 1,2 \times 10^7]$, в группе новорожденных – $3,2 \times 10^6$ /мл (табл. 1). При этом ВН в группе новорожденных значимо выше, чем в детской популяции в целом (согласно данным Е.А. Орловой и соавт.) (рис. 1) [1].

Таблица 1

Вирусная нагрузка SARS-CoV-2 у новорожденных

Me [Q1;Q3] копий/мл	Min-Max
$3,2 \times 10^6$ [$5,7 \times 10^4$; $7,8 \times 10^7$]	$1,2 \times 10^3 - 3,3 \times 10^{10}$

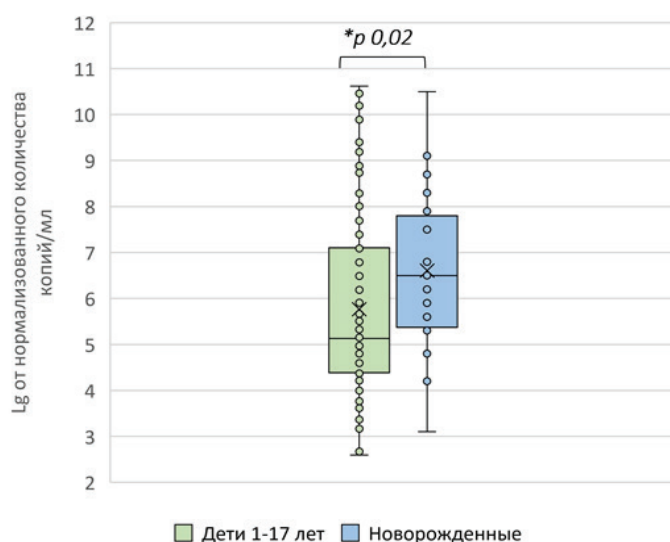


Рис. 1. Вирусная нагрузка SARS-CoV-2 у детей 1-17 лет и новорожденных

Отличий уровня ВН в группах новорожденных с разной степенью тяжести новой коронавирусной инфекции выявлено не было (табл. 2).

Среди детей всех возрастных групп уровень ВН SARS-CoV-2 максимальный в группе новорожденных; значимо ниже данный показатель у детей 3-11 лет (рис. 2).

Уровень ВН SARS-CoV-2 у новорожденных, находившихся на грудном вскармливании (n=23; $1,6 \times 10^6 [5,8 \times 10^5; 7,9 \times 10^7]$), значимо не отличается (p=0,7) от ВН у детей на искусственном вскармливании (n=9; $1,8 \times 10^7 [7,7 \times 10^5; 6,6 \times 10^8]$).

Дополнительно выполнено сравнение уровня ВН у новорожденных с

Таблица 2

Вирусная нагрузка SARS-CoV-2 у новорожденных с COVID-19 разной степени тяжести

Степень тяжести	Вирусная нагрузка Me[Q1;Q3], копий/мл	Значимость отличий
Легкая, n=19	$2,4 \times 10^6 [4,8 \times 10^5; 2,5 \times 10^8]$	
Средняя, n=17	$3,4 \times 10^7 [1,5 \times 10^7; 7,9 \times 10^7]$	$p^1=0,9$
Тяжелая, n=8	$2,2 \times 10^5 [1,8 \times 10^4; 3,2 \times 10^6]$	$p^1=0,2; p^2=0,2$

p^1 – при сравнении с группой легкой степени тяжести, p^2 – при сравнении групп средней и тяжелой степени; сравнение выполнено с использованием U-теста Манна-Уитни, отличия значимы при $p < 0,05$.

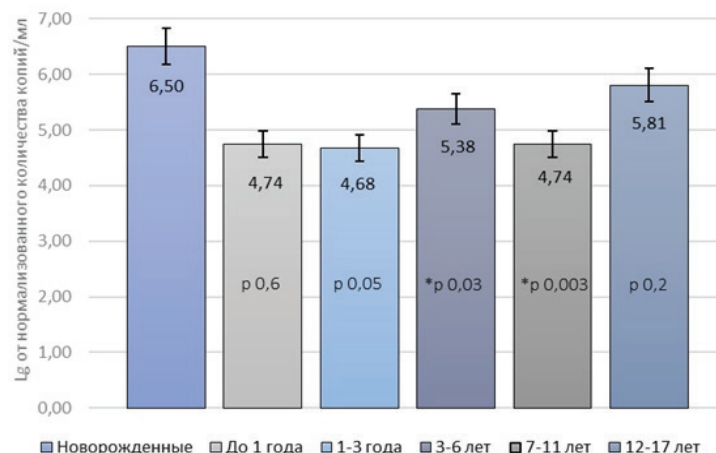


Рис. 2. Вирусная нагрузка SARS-CoV-2 у детей разных возрастных групп

КТ- или Rg-признаками повреждения легочной ткани и без таковых (табл. 3). Связи уровня ВН с наличием поражения легких выявлено не было ($p=0,3$) (рис. 3).

Уровень ВН SARS-CoV-2 у новорожденных, находившихся на грудном вскармливании, не имеет значимых отличий от данного показателя у детей на искусственном вскармливании ($p=0,7$) (табл. 4).

Накопленный клинический опыт указывает на сравнительно низкую частоту развития тяжелых и осложненных вариантов COVID-19 у новорожденных детей. Бессимптомное или легкое течение не исключает факта инфицирования детей вирусом SARS-

CoV-2, что подтверждается измерением носоглоточной вирусной нагрузки, уровень которой при этом значимо выше среднего показателя в детской популяции в целом [1, 6]. В научной литературе на сегодняшний день можно встретить противоречивые данные, касающиеся взаимосвязи уровня ВН с выраженностью воспалительного процесса. Ряд исследований выявляют положительную корреляцию, однако большая часть данных указывает на отсутствие четкой связи ВН с тяжестью заболевания, с чем согласуются данные, полученные в настоящей работе [19-24]. Полученные результаты и позволяют предположить следующее: уровень ВН имеет тенденцию к сни-

жению по мере развития болезни как в случае положительной динамики и выздоровления, так и в случае неблагоприятного течения. После инфицирования вирусные частицы в большом количестве накапливаются на слизистой оболочке в области входных ворот инфекции – носоглотки, поэтому бессимптомные инфицированные и пациенты на ранних стадиях болезни являются наиболее опасными в эпидемиологическом отношении. Со временем происходит инвазия вируса в клетки организма, репликация и диссеминация в различные ткани, что ведет к снижению количества вирусных частиц на слизистой оболочке верхних дыхательных путей, но увеличению ВН в органах-мишенях (например, в ткани легких или в сосудистой стенке), обуславливая присоединение симптомов поражения конкретных систем [11, 12]. При этом тяжесть и исход болезни определяются не столько ВН, сколько особенностями индивидуальной реактивности, в частности иммунной (не исключая при этом влияния сопутствующей патологии) [16, 17]. Отсюда следует, что уровень назофарингеальной ВН, в большей степени, является отражением эпидемиологической обстановки, а также эффективности барьерных и неспецифических механизмов резистентности слизистых оболочек, в то время как количество вирусных частиц во внутренних средах организма зависит главным образом от эффективности иммунного ответа (и вероятно, от недостаточно изученных на данный момент, генетически детерминированных особенностей соматических и/или иммунных клеток, например, рецепторного аппарата, что делает некоторых индивидуумов склонными к тяжелому течению болезни) [2, 12, 23-26]. Данное предположение подтверждается результатами ряда исследований, нацеленных на изучение иммунного ответа при COVID-19: у бессимптомных пациентов и пациентов с легким течением инфекции специфические антитела к антигенам SARS-CoV-2 не обнаруживаются или присутствуют в незначительном количестве в отличие от пациентов с развернутой клинической картиной [12, 13, 15, 16]. На основании этого можно сделать предположение об элиминации вируса со слизистой оболочки до развития полноценного иммунного ответа. Имеет значение и время, прошедшее от инфицирования до забора биоматериала, что существенно влияет на интерпретацию полученных результатов.

Таблица 3

Вирусная нагрузка SARS-CoV-2 у новорожденных с поражением и без поражения легких

Группа новорожденных	Вирусная нагрузка Ме [Q1;Q3] копий/мл	Min-Max
С поражением легких, n=19	$3,2 \times 10^6$ [$7,6 \times 10^5$; $4,9 \times 10^8$]	$3,2 \times 10^5 - 1,3 \times 10^9$
Без поражения легких, n=9	$1,5 \times 10^6$ [$1,8 \times 10^4$; $3,4 \times 10^7$]	$1,2 \times 10^3 - 3,3 \times 10^{10}$

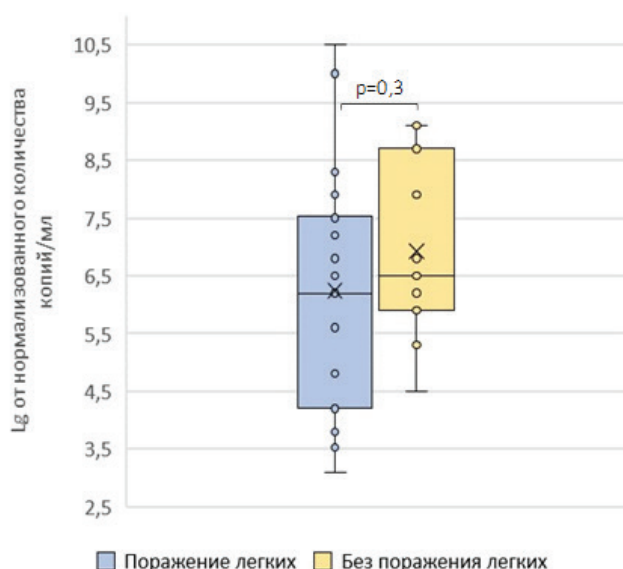


Рис. 3. Вирусная нагрузка SARS-CoV-2 у новорожденных с поражением и без поражения легких

Таблица 4

Вирусная нагрузка SARS-CoV-2 у новорожденных в зависимости от типа вскармливания

Тип вскармливания	Вирусная нагрузка Ме[Q1;Q3], копий/мл	Значимость отличий
Естественное, n=23	$1,6 \times 10^6$ [$5,8 \times 10^5$; $7,9 \times 10^7$]	$p=0,7$
Искусственное, n=9	$1,8 \times 10^7$ [$7,7 \times 10^5$; $6,6 \times 10^8$]	

Сравнение выполнено с использованием U-теста Манна-Уитни, отличия значимы при $p<0,05$.

Выводы. ВН у новорожденных детей значимо выше показателя для педиатрической популяции в целом. При этом зависимости клинической тяжести заболевания от уровня назофарингеальной ВН не прослеживается. Преимущественно легкое течение COVID-19 у новорожденных детей может быть обусловлено возрастными особенностями: незрелостью собственных иммунных механизмов, низким уровнем экспрессии и функциональной активности рецепторов ангиотензин-превращающего фермента 2, необходимого для инвазии в клетку-мишень, отсутствием сопутствующих заболеваний, а также поступлением ряда факторов резистентности, в том числе секреторных антител, с грудным молоком [5, 10, 14, 18, 28].

Литература

1. Вирусная нагрузка при COVID-19: недооценённый клинический и эпидемиологический маркер / Е.А. Орлова [и др.] // *Acta biomedica scientifica*. 2021. Т. 6, № 1. С. 33-39. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.5.
2. Viral load in COVID-19: an underestimated clinical and epidemiological marker / E.A. Orlova [et al.] // *Acta biomedica scientifica*. 2021. Vol. 6, No. 1. P. 33-39. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.5.
3. Генетическая обусловленность тяжести течения COVID-19 и последующего реинфицирования / О.В. Круско, Е.А. Новикова, П.К. Потапов, А.Г. Петрова // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2022. Т. 24, № 3. С. 593-604. DOI 10.17816/brmma109132.
4. Genetic conditionality of the severity of COVID-19 and subsequent reinfection / O.V. Kruisko, E.A. Novikova, P.K. Potapov, A.G. Petrova // *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022. Vol. 24, No. 3. P. 593-604. DOI 10.17816/brmma109132.
5. Долгополов И.С., Рыков М.Ю. Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей: обзор литературы // *Российский педиатрический журнал*. 2022. Т. 3, № 1. С. 32-39. doi: <https://doi.org/10.15690/rpj.v3i1.2415>.
6. Dolgoplov I.S., Rykov M.Yu. Coronavirus infection COVID-19 in children: literature review // *Russian Pediatric Journal*. 2022. Vol. 3, No. 1. P. 32-39. doi: <https://doi.org/10.15690/rpj.v3i1.2415>.
7. Клинический случай: постковидный мультисистемный синдром у ребенка 7 месяцев / С.В. Маркова, Т.Г. Дмитриева, Д.А. Новоприезжая, А.А. Мунхалов // *Якутский медицинский журнал*. 2022. Т. 3, № 79. С. 121-124. DOI 10.25789/YMJ.2023.81.31.
8. Clinical case: postcovid multisystem syndrome in a child of 7 months / S.V. Markova, T.G. Dmitrieva, D.A. Novopriezdaya, A.A. Munkhalov // *Yakut Medical Journal*. 2022. Vol. 3, No. 79. P. 121-124. DOI 10.25789/YMJ.2023.81.31.
9. Кобыльских Т.П. Грудное вскармливание в период пандемии COVID-19 / Т.П. Кобыльских, Н.Н. Смирнова // *Children's Medicine of the North-West*. 2022. Т. 10, № 2. С. 47-50.
10. Kobylskikh T.P. Breastfeeding during the COVID-19 pandemic / T.P. Kobylskikh, N.N. Smirnova // *Children's Medicine of the North-West*. 2022. Vol. 10, No. 2. P. 47-50.
11. Особенности течения идентифицированного COVID-19 у новорожденных детей / Э.В. Водовозова, Л.Н. Леденева, М.С. Пустобаева [и др.] // *Российский педиатрический журнал*. 2022. Т. 3, № 1. С. 73.
12. Features of the course of identified COVID-19 in newborn children / E.V. Vodovozova, L.N. Ledeneva, M.S. Pustabaeva [et al.] // *Russian Pediatric Journal*. 2022. Vol. 3, No. 1. P. 73.
13. Про- и антиоксидантный статус у новорожденных с COVID-19 / Л.В. Рычкова, М.А. Даренская, А.Г. Петрова [и др.] // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2022. Т. 174, № 10. С. 472-476. DOI 10.47056/0365-9615-2022-174-10-472-476.
14. Pro- and antioxidant status in newborns with COVID-19 / L.V. Rychkova, M.A. Darenskaya, A.G. Petrova [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2022. Vol. 174, No. 10. P. 472-476. DOI 10.47056/0365-9615-2022-174-10-472-476.
15. Состояние антиоксидантного статуса у детей и подростков с COVID-19 / Л.В. Рычкова, М.А. Даренская, Н.В. Семёнова [и др.] // *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2021. Т. 6, № 6-2. С. 29-36.
16. The state of antioxidant status in children and adolescents with COVID-19 / L.V. Rychkova, M.A. Darenskaya, N.V. Semenova [et al.] // *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2021. Vol. 6, No. 6-2. P. 29-36.
17. Состояние показателей иммунного статуса у детей после перенесённой новой коронавирусной инфекции / Е.В. Москалева, А.Г. Петрова, Л.В. Рычкова [и др.] // *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2021. Т. 6, № 2. С. 58-62. DOI 10.29413/ABS.2021-6.2.6.
18. The state of immune status indicators in children after a new coronavirus infection / E.V. Moskaleva, A.G. Petrova, L.V. Rychkova [et al.] // *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2021. Vol. 6, No. 2. P. 58-62. DOI 10.29413/ABS.2021-6.2.6.
19. Якубова Л.Р., Гуменюк О.И., Черненко Ю.В. Грудное вскармливание во время заболеваемости COVID-19 // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021. Т. 66, № 4. С. 226.
20. Yakubova L.R., Gumenyuk O.I., Chernenkov Yu.V. Breastfeeding during the incidence of COVID-19 // *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021. Vol. 66, No. 4. P. 226.
21. A Meta-analysis on the role of children in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in household transmission clusters / Y. Zhu, C.J. Bloxham, K.D. Hulme [et al.] // *Clin Infect Dis*. 2021. V. 72. N. 12: e1146-e1153. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1825>.
22. Antibody responses after COVID-19 infection in patients who are mildly symptomatic or asymptomatic in Bangladesh / T. Shirin, T.R. Bhuiyan, R.C. Charles [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. 2020. V. 101. P. 220-225.
23. Comparison of seroconversion in children and adults with mild COVID-19 / Z.Q. Toh, J. Anderson, N. Mazarakis [et al.] // *JAMA Netw Open*. 2022. V. 5. N. 3: e221313. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.1313>.
24. Evaluation for SARS-CoV-2 in breast milk from 18 infected women / C. Chambers, P. Krogstad, K. Bertrand. [et al.] // *JAMA*. 2020. V. 324. P. 1347-8.
25. Oxidative stress intensity in children and adolescents with a new coronavirus infection / L.V. Rychkova, M.A. Darenskaya, N.V. Semenova [et al.] // *International Journal of Biomedicine*. 2022. V. 12. N. 2. P. 242-246.
26. Resolution of viral load in mild COVID-19 patients is associated with both innate and adaptive immune responses / S. Anantharaja, G.N. Verma, A.K. Naseem. [et al.] // *Journal of Clinical Virology*. 2022. V. 146: 105060. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2021.105060>.
27. Robust innate responses to SARS-CoV-2 in children resolve faster than in adults without compromising adaptive immunity / M. Vono, A. Huttner, S. Lemeille [et al.] // *Cell Rep*. 2021. V. 37, № 1: 109773. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109773>.
28. Saadaoui M. COVID-19 Infection during pregnancy: risk of vertical transmission, fetal, and neonatal outcomes / M. Saadaoui, M. Kumar, S. Al Khodor. J // *Pers Med*. 2021. V. 11. P. 483. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm11060483>.
29. SARS-CoV-2 viral load is associated with increased disease severity and mortality / J. Fajnzylber, J. Regan, K. Coxen [et al.] // *Nat Commun*. 2020. V. 11. P. 5493. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19057-5>.
30. SARS-CoV-2 viral load is associated with increased disease severity and mortality / Fajnzylber, J., Regan, J., Coxen, K. [et al.] // *Nature communications*. 2020. V.11. N. 1. P. 1-9.
31. The association of viral load and disease severity in children with COVID-19 / K. Aykac, B.C. Cura Yayla, Y. Ozsurekci [et al.] // *J Med Virol*. 2021. V. 93: 3077- 3083. <https://doi.org/10.1002/jmv.26853>.
32. The relationship between COVID-19 viral load and disease severity: A systematic review / O. Dadras, A.M. Afsahi, Z. Pashaei [et al.] // *Immun Inflamm*. 2022. V. 10. N. 3: e580. doi: 10.1002/iid3.580.
33. Viral dynamics and real-time RT-PCR Ct values correlation with disease severity in COVID-19 / A.A. Rabaan, R. Tirupathi, A.A. Sule [et al.] // *Diagnostics*. 2021. V. 11. № 6. P. 1091.
34. Viral dynamics in asymptomatic patients with COVID-19 / Zhou R., Li F., Chen F., [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. 2020. V. 96. P. 288-290.
35. Viral load and disease severity in COVID-19 / R.D. Pawar, L. Balaji, S. Mehta [et al.] // *Intern Emerg Med*. 2022. V. 17. P. 359-367. DOI: 10.1007/s11739-021-02786-w.
36. Virologic Features of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Children / L.M. Yonker, J. Boucau, J. Regan [et al.] // *J Infect Dis*. 2021. V. 224. N. 11. P. 1821-1829. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab509>.
37. Virological and immunological features of SARS-CoV-2 infected children with distinct symptomatology / N. Cotugno, A. Ruggiero, G.R. Pascucci [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol*. 2021. V. 32. N. 8. P. 1833-1842. <https://doi.org/10.1111/pai.13585>.
38. 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. [archdischild-2020-320338](https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320338).