

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ**  
**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**  
**КАТЕДРА ПО ИНФЕКЦИОЗНИ БОЛЕСТИ,**  
**ПАРАЗИТОЛОГИЯ И ТРОПИЧЕСКА МЕДИЦИНА**

---

**АВТОРЕФЕРАТ**

на дисертационен труд за присъждане на  
образователна и научна степен “Доктор” на тема  
**КЛИНИЧНИ, ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ И ЛАБОРАТОРНИ**  
**ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ПРОТИЧАНЕТО НА**  
**COVID-19 В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ**

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт  
Професионално направление: 7.1 Медицина,  
Докторска програма “Инфекциозни болести”

**ДОКТОРАНТ**

Д-р Петър Красимиров Великов

**НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ**

Проф. д-р Татяна Петрова Пенкова-Червенякова дмн

2025

София

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на Катедрен съвет на 19 декември 2024 г. Публичната защита на дисертационния труд се състоя на **22 май 2025 г.** в Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина при МУ - София, бул. “Акад. Иван Гешев” 17, пред научно жури в състав:

**Проф. д-р Нина Стоянова Янчева-Петрова, дм - вътрешен член за МУ-София,** Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина на Медицински факултет при МУ-София,

**Проф. д-р Гургана Петрова Стоянова, дм - вътрешен член за МУ-София,** Катедра по педиатрия на Медицински факултет при МУ-София,

**Доц. д-р Олиана Борисова Бойкинова, дм - външен член за МУ-София,** Медицински университет-Пловдив,

**Проф. д-р Милена Димитрова Карчева, дм - външен член за МУ-София,** Медицински университет – Плевен,

**Полк. доц. д-р Методи Антонов Кунчев, дм - външен член за МУ-София,** Военномедицинска академия – София,

**Рецензенти: Проф. Гургана Петрова Стоянова и проф. Милена Карчева.**

Дисертационният труд е разработен върху 200 страници. След извършване на корекции в съответствие с критичните бележки на членовете на научното жури и в подготовка за отпечатване на окончателната версия на дисертационния труд във формат, съобразен с изискванията на Медицински университет – София, общият брой страници остава 132. Дисертационният труд е структуриран както следва: въведение и литературен обзор 22 стр., цел и задачи 2 стр., материали и методи 6 стр., резултати 58 стр., обсъждане и ограничения 8 стр., изводи, препоръки и следващи стъпки 5 стр., приноси 2 стр., публикации и други научни приноси 3 стр., приложения 2 стр. и библиография 19 стр. Библиографията включва 227 източника, от които 24 на кирилица и 203 на латиница. Дисертационният труд съдържа 51 таблици, 30 фигури и 2 приложения.

## СЪДЪРЖАНИЕ

|   |           |
|---|-----------|
| <b>ГЛАВА I. ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....</b>  | <b>4</b>  |
| <b>ГЛАВА II. ВЪВЕДЕНИЕ.....</b>   | <b>6</b>  |
| <b>ГЛАВА III. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ И ХИПОТЕЗА.....</b>   | <b>8</b>  |
| <b>ГЛАВА IV. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....</b>  | <b>10</b> |
| <b>ГЛАВА V. РЕЗУЛТАТИ.....</b>  | <b>20</b> |
| 5.1 Задача 1: Епидемиологично разпределение по пол, възраст и наличие на придружаващо заболяване..... | 23        |
| 5.2 Задача 2: Клинични групи и признаци.....  | 27        |
| 5.3 Задача 3: Индекс на тежестта.....   | 33        |
| 5.4 Задача 4: Лабораторни показатели.....   | 35        |
| 5.5 Задача 5: Микробиологични изследвания.....  | 39        |
| 5.6 Задача 6: Рентгенологични отклонения.....   | 46        |
| 5.7 Задача 7: Изход от заболяването.....  | 50        |
| <b>ГЛАВА VI: ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ.....</b>  | <b>68</b> |
| 6.1 Обсъждане.....  | 68        |
| 6.2 Ограничения.....  | 78        |
| <b>ГЛАВА VII. ИЗВОДИ, ПРЕПОРЪКИ И СЛЕДВАЩИ СТЪПКИ.....</b>  | <b>79</b> |
| <b>ГЛАВА VIII. ПРИНОСИ.....</b>   | <b>87</b> |
| <b>ГЛАВА IX. ПУБЛИКАЦИИ И ДРУГИ НАУЧНИ ПРИНОСИ.....</b>   | <b>90</b> |

*Номерата на таблиците и фигурите не отговарят на тези в дисертационния труд.*

# ГЛАВА I. ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

## 1.1 СЪКРАЩЕНИЯ

**SARS-CoV-2** - Тежък остър респираторен синдром коронавирус 2 (от английски, Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)

**COVID-19** - коронавирусна болест 2019 (от английски, Coronavirus disease 2019)

**RSV** - Респираторен синцитиален вирус (от английски, Respiratory Syncytial Virus)

**VoC** - варианти на безпокойство (от английски, Variant of Concern)

**EMR** - свръхсмъртност (от английски, Excess mortality rate)

**СЗО** - Световна здравна организация

**ICU** - отделение за интензивни грижи (от английски, intensive care unit)

**PICU** - отделение за интензивни грижи на деца (от английски, paediatric intensive care unit)

**MIS-C** - мултисистемен възпалителен синдром при деца (от английски, multisystem inflammatory syndrome in children)

**GGO** - засенчвания от типа "матово стъкло" (от английски, ground-glass opacities)

**CRP** – С-реактивен протеин (от английски, C-reactive protein)

**СУЕ** – скорост на утаяване на еритроцитите.

**IVIG** - интравенозен имуноглобулин (от английски, intravenous immunoglobulins)

**ACE2** - ангиотензин-конвертираща ензим 2

## 1.2 ОПРЕДЕЛЕНИЯ

**Асимптоматична форма:** хоспитализация по епидемиологични или други причини при липса на клинични прояви.

**Лека форма:** хоспитализация при наличие на 2 или по-малко симптома или признака, като нито един от тях не е един от следните: хиперпирексия, главоболие, повръщане, коремни болки, болки в мускули и стави, гърч.

**Фулминантна форма:** пациенти, нуждаещи се от интензивно лечение към момента или до 12 часа след начало на хоспитализацията.

**Неврологично придружаващо заболяване:** епилепсия и мозъчни калцификати.

**Невродегенеративно придружаващо заболяване:** аутизъм, церебрална парализа, микроцефалия и полимиозит.

**Белодробно придружаващо заболяване (без бронхиална астма):** белодробна хипоплазия, бронхектазия, хроничен бронхит.

**Ревматологично придружаващо заболяване:** ювенилен артрит, атопичен дерматит и псориазис.

**Генетично придружаващо заболяване:** синдром на Dawn и синдром на Jacobson.

**Хематологично придружаващо заболяване:** анемия, левкемия, таласемия.

## ГЛАВА II. ВЪВЕДЕНИЕ

### 2.1 ВЪВЕДЕНИЕ

Пандемията от COVID-19, причинена от вируса *SARS-CoV-2*, продължава да оказва значително влияние върху здравето на света и обществото като цяло. Разпространението на нови варианти на вируса води до промени в инфекциозността, тежестта на заболяването и ефективността на имунизацията. Някои варианти като *Delta* (B.1.617.2) и *Omicron* (B.1.1.529) притежават мутации, които могат да повлияят на клиничното протичане на инфекцията, включително при уязвими групи като децата.

В началото на пандемията децата представляват между 1% и 5% от общия брой случаи на COVID-19. Това е в пряк контраст с други респираторни вируси като грипния и респираторно-синцитиалния вирус, които обикновено засягат по-тежко малките деца. С появата на нови варианти и въвеждането на ваксинацията при възрастните, случаите сред децата започват да се увеличават до между 10% и 23% от общия брой случаи към 2023 г.

В България пандемията започна на 8 март 2020 г. Въпреки бързото въвеждане на ограничителни мерки, вирусът продължи да се разпространява, особено с появата на вариантите *Alpha*, *Delta* и по-късно *Omicron*. Страната отбеляза висока свръхсмъртност, особено сред лицата на възраст между 15 и 64 години, което се дължи на фактори като ниско ниво на тестване, ниско ваксинално покритие и неравномерния достъп до медицински услуги. Вариантът

*Delta* е два пъти по-заразен от предходните варианти и е свързан с по-тежко заболяване и повишен риск от хоспитализация, особено при неваксинирани лица и деца. Вариантът *Omicron*, идентифициран през ноември 2021 г., бързо стана доминиращ в световен мащаб. Въпреки увеличената честота на случаите, има данни, че инфекцията с *Omicron* при децата протича по-леко. Повечето деца с COVID-19 са асимптоматични или имат леки симптоми. Тежкото протичане се наблюдава по-често при хоспитализирани деца и такива с придружаващи заболявания. Усложнения като пневмония се срещат рядко, но могат да бъдат сериозни и изискват болнично лечение. Това се отнася и до късните усложнения като мултисистемният възпалителен синдром при деца (MIS-C) и дълъг COVID-19.

Ваксинацията срещу *SARS-CoV-2* при децата започна през 2021 г. Наличните ваксини са безопасни и ефективни. Въпреки това, ваксинационното покритие сред децата остава ниско в България. Причините за това включват ваксинално колебание, и разпространение на дезинформация.

Все още липсват подробни данни за разликите в клиничното протичане и прогнозата при хоспитализирани деца в различните етапи на пандемията, особено в зависимост от подварианта на *SARS-CoV-2*. Повечето проучвания са съсредоточени върху възрастни пациенти или не разграничават влиянието на различните вирусни подварианти върху детската популация. Тази липса затруднява разработването на ефективни терапевтични насоки при децата.

## ГЛАВА III. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ И ХИПОТЕЗА

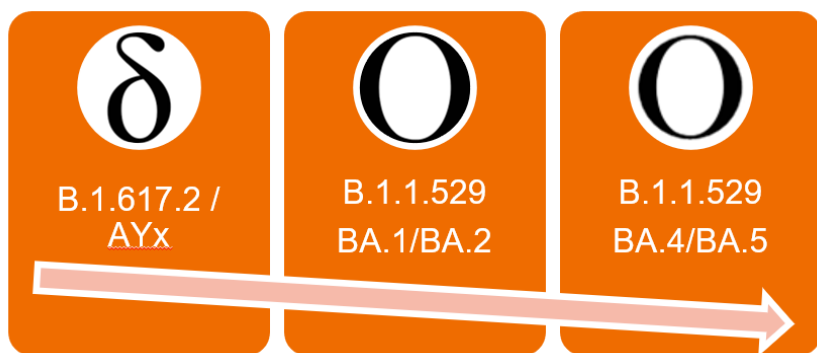
### 3.1 ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Да се проучи клиничното протичане, изхода и рисковите фактори при деца, хоспитализирани със *SARS-CoV-2* инфекция по време на пандемия. За целта си поставих следните **ЗАДАЧИ**:

1. **Епидемиологично разпределение и демографски характеристики:** да се анализира епидемиологичното разпределение на хоспитализираните деца с COVID-19.
2. **Клинични признаци и групи:** да се определят клинични групи спрямо различните варианти и подварианти на *SARS-CoV-2*.
3. **Индекс на тежест:** да се определи индекс на тежестта спрямо клиничното протичане в обособени групи.
4. **Лабораторни показатели:** да се направи оценка на лабораторни показатели.
5. **Микробиологични изследвания:** да се анализират микробиологичните данни и да се оценят рисковете за ко-инфекции.
6. **Рентгенологични отклонения:** да се анализират данните от рентгенологични образни изследвания.
7. **Изход от заболяването:** да се оценят прилаганото лечение, изходът от заболяването, свързаните фактори и продължаващи рискове.

### 3.2 ХИПОТЕЗА

Проучването предполага наличието на различия в епидемиологичните, клиничните и лабораторните характеристики при хоспитализирани деца в различните етапи на пандемията от COVID-19 в зависимост от вариантите или подвариантите на вируса (Фиг. 1). По-конкретно предполага се, че вариантът *Delta* води до по-тежко клинично протичане и по-висок индекс на тежест в сравнение с варианта *Omicron* при хоспитализирани деца (**H<sub>1</sub>**), а ранните подварианти на *Omicron* (*BA.1/BA.2*) по-тежко клинично протичане и по-висок индекс на тежест в сравнение с късните подварианти на *Omicron* (*BA.5*) (**H<sub>2</sub>**). Нулевата хипотеза (**H<sub>0</sub>**) е определена като липса на разлика в протичането и тежестта на COVID-19 при хоспитализирани деца, независимо от варианта или подварианта на *SARS-CoV-2*.



Фигура 1. Алтернативни хипотези на проучването по отношение на протичане на COVID-19 при хоспитализирани деца

## ГЛАВА IV. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

### 4.1 МАТЕРИАЛИ

Дисертационният труд включва ретроспективно кохортно проучване в Специализираната болница за активно лечение на инфекциозни и паразитни болест (СБАЛИПБ) “Проф. Иван Киров” гр. София в периода от м. август 2021 г. до м. декември 2022 г. Дизайнът позволява ефективен анализ на съществуващи медицински данни за голям брой пациенти и е подходящ за изследване на епидемиологичните и клиничните характеристики на заболяването в различни времеви периоди с доминиране на различни вирусни варианти и подварианти. Възрастта на пациентите е между 28 дни и 17 години. Всички пациенти са с потвърдена диагноза COVID-19. За този период през лечебното заведение са преминали общо 538 пациенти. Критериите за включване и изключване са представени на Таблица 1.

*Таблица 1. Включващи и изключващи критерии за проучването*

| <b>Включващи критерии</b>   | <b>Изключващи критерии</b>  |
|---|---|
| Хоспитализация в СБАЛИПБ “Проф. Иван Киров” в периода м. август 2021 г. до м. декември 2022 г.  | <b>Асимптоматична или лека форма:</b> Пациенти без клинични прояви или с леко протичане.                            |
| Потвърдена чрез PCR <i>SARS-CoV-2</i> инфекция (диагноза U07.1 COVID-19, идентифициран вирус) в рамките на 72 часа от хоспитализацията. | <b>Фулминантна форма:</b> Пациенти, нуждаещи се от интензивно лечение към момента или до 12 часа след постъпването. |

---

Потвърден чрез секвениране вариант на патогена - *B.1.617.2 Delta* (или подвариант) или *B.1.1.529 Omicron* (или подвариант). **Непълни данни:** Липсваща информация от повече от 20% от показателите по проучването.

---

Възраст между 28 дни и 17 години. Повторна хоспитализация от началото на пандемията на COVID-19

---

Пациентите са разделени в **две главни групи**. Между м. август 2021 г. и м. декември 2021 г. в България доминират **вариант *Delta* и подвариантите му (група 1)**, докато м. януари 2022 г. се наблюдава преход към **вариант *Omicron* (група 2)**. През първия период за секвениране са изпратени проби на случаен принцип за PCR, които позитивират преди 30 цикъл (сг) на изследването. В този период за секвениране се изпращат минимум 5 проби на месец, независимо от възрастта на пациента. Поради тези технически ограничения, **тази група** включва случаи, отговарящи на горепосочените критерии (Таблица 1), за които не всички проби са секвенирани. Направена е справка между пробите при пациенти под и над 18 годишна възраст и е потвърдено, че единствено случаи на вариант *Delta* (и подвариантите му) са разпространени сред пациентите на СБАЛИПБ “Проф. Иван Киров” през този период. **Групата *Omicron*** включва пациенти, хоспитализирани между м. януари и м. декември 2022 г. с потвърден чрез секвениране *SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron* вариант или подвариант. Случаи без наличен резултат са изключени. Това позволява подгрупов статистически анализ между различните подварианти на *Omicron* –

класифицирани като ранни (BA.1 и BA.2) и късни (BA.5). Допълнително са приложени всички останали критерии както при групата *Delta*.

## **4.2 МЕТОДИ**

### **4.2.1 Анамнестични и клинични данни**

В рамките на проучването е проведен преглед на медицинските досиета на пациентите. За всеки пациент е съставена детайлна анамнеза, записани са началните клинични симптоми, минали и придружаващи заболявания; оценен е физикалният статус в първите 24 часа от хоспитализацията.

За изхода от заболяването е направена справка към системата за здравноосигурителен статус към Национална агенция по приходите на Република България до 28 дни след напускане на лечебното заведение.

### **4.2.2 Рутинни лабораторни изследвания**

Проведени са лабораторни изследвания, включващи пълна кръвна картина, кръвно-газов анализ, лактат и С-реактивен протеин (СБАЛИПБ Проф. Иван Киров гр. София, Клинична лаборатория, със зав. лаборатория д-р И. Габърска). Анализирани са съотношението между лимфоцити и моноцити, както и между гранулоцити и лимфоцити. Тези показатели са разгледани като

потенциални възпалителни маркери в диагностиката и наблюдението на пациенти с инфекциозни заболявания.

## **4.2.3 Вирусологични методи**

### **4.2.3.1 Изследване на RT-PCR**

Лабораторното потвърждение за наличие на инфекцията със *SARS-CoV-2* се базира на идентификацията на вирусната РНК, извлечена от комбинирана назофарингеална и орофарингеална проба. Изследването е извършено в Националния център по заразни и паразитни болести (НЦЗПБ), лаборатория “Грип и ОРЗ” със зав. лаборатория проф. Д-р Н. Корсун и с помощта на гл. ас. Ивелина Трифонова. Този процес е осъществен чрез метода на обратната транскрипционна полимеразна верижна реакция в реално време (RT-PCR). Пробите са взети от специализиран медицински персонал към СБАЛИПБ “Проф. Иван Киров”, спазвайки стандартизирани процедури, в рамките на 72 часа след постъпване на пациента в медицинското заведение. Съхранявани са във вирусен медиум и РНК е изолирана използвайки Q1Aamp Viral RNA Mini Kit (Beijing Kinghawk Pharmaceutical Co., Ltd.), съгласно указанията на производителя. За RT-PCR се използва RNA Detection Kit for SARS-CoV-2 (Beijing Kinghawk Pharmaceutical Co., Ltd.) със специфични праймери и Taqmen probes, насочени към N и ORF1a/b гените, както и позитивен сравнителен ген. Границата за детекция (Ct) се определя

като позитивна при стойност под 30.0 (500 копия/мл), изчислена чрез метода на ROC кривата. Всички процедури са извършени при стриктни условия на биологична сигурност и спазване на стандартизирани операционни процедури.

#### **4.2.3.2 Секвениране на вирусна РНК**

На базата на секвениране на вирусната РНК и съпоставянето на резултатите с публикувани вирусни последователности е установено кои пациенти са инфектирани с определен вариант или подвариант на *SARS-CoV-2*. Изследването е проведено в НЦЗПБ, директор проф. И. Христова, лаборатория “Грип и ОРЗ”, зав. лаборатория проф. Д-р Н. Корсун и групата за секвениране на *SARS-CoV-2* в България, доц. И. Алексиев, гл. ас. И Трифонова и д-р И. Иванов. Тази процедура е извършена на избран принцип за извадка от пациентите в зависимост от наличните ресурси.

#### **4.2.4 Микробиологични методи**

Проведени са микробиологични изследвания, целящи идентификацията на съпътстващи микроорганизми, които могат да се отразяват на клиничното протичане (бактерии, гъби и други респираторни вируси) по преценка на лекуващия екип (СБАЛИПБ Проф. Иван Киров гр. София, зав. Лаборатория д-р И. Томова и НЦЗПБ, лаборатория грип и ОРЗ, проф. Н. Корсун). Използвани са

стандартни процедури по вземане, транспорт, съхранение и посявка на проби от орофарингеален и назален секрет, и където е приложимо от фецес.

#### **4.2.5 Образни изследвания**

Използвана е рентгенова диагностика на гръдния кош, както и други подходящи образни изследвания, в зависимост от клиничните прояви и потребностите на пациента (СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров“ гр. София, зав. образни изследвания д-р П. Григорова).

### **4.3 СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ**

**4.3.1 Софтуер и инструменти.** Данните са обработени чрез SAS (Enterprise Edition) v. 3.81, пакет SASonDemand for Academics, както и Python, пакет Matplotlib. Тези инструменти са използвани за статистическата обработка, и за графичното представяне на резултатите.

**4.3.2 Сравнителен анализ:** Събраните данни за пациентите, техните лабораторни резултати и други клинични параметри са анализирани чрез основни статистически показатели. Сравнени са различните групи пациенти по отношение на различни параметри, включително клинични, демографски и други характеристики. За непрекъснатите променливи като възраст и лабораторни показатели първо е проверена нормалността на разпределението чрез теста на

Shapiro–Wilk (Шапиро-Уилк). При нормално разпределение на случаите се използва параметричният t-тест на Стюдънт (Student's t-test), а при отсъствие на нормалност се използва непараметричният U-тест на Ман–Уитни (Mann–Whitney U test). При категорични променливи за проверка на статистическата значимост се използва хи-квадрат ( $\chi^2$ ) тест за независимост.

**4.3.3 K-means клъстерен анализ:** Беше извършен клъстерен анализ, целящ идентифициране на хомогенни подгрупи сред клиничните прояви въз основа на множество предиктори. Процедурата FastCLUS беше използвана за оптимизиране на разпределението на наблюденията в предварително зададени клъстери. Като отдиференциращи критерии първоначално бяха зададени пол, възраст и вариант на *SARS-CoV-2*. Включени бяха всички наблюдавани симптоми и признаци. Зададени бяха модели с 3, 4 или 5 клъстера, като вариантът с най-висока Pseudo F променлива е приет като краен. Максимален брой итерации е 100, а критерият за конвергенция е 0.02. От анализираните променливи тези с нисък принос към разграничаването на клъстерите ( $R^2 < 0.05$ ) са елиминирани. Решението за изключване е основано на статистическа значимост. За крайна оценка на модела се счита Pseudo F стойността и общ  $R^2$  за оценка на пригодността на модела.

**4.3.4 Индекс на тежестта:** За да оценим тежестта на заболяването при пациентите с COVID-19, създадохме индекс на

тежест, базиран на броя и вида на симптомите, отразени към момента на хоспитализацията и до 24 часа след това. Индексът е базиран на разработения от Karageorgou et al. (Гърция, 2023) при оценка тежестта на хоспитализирани пациенти (192). Всеки симптом е класифициран според клиничната му тежест:

- **Тежки симптоми (тежест = 3):** Задух, тахипнея, тахикардия, припадък, повръщане, отоци по крайници или лице, хепатомегалия.
- **Умерено-тежки симптоми (тежест = 2):** Фебрилитет над 39 °C, загуба на апетит, диария, обрив, кожно-лигавични изменения, конюнктивит, лимфаденопатия.
- **Леки симптоми (тежест = 1):** Повишена температура, главоболие, кашлица, хрема, гадене, коремни болки, гърлобол, болки в мускули и стави.

За всеки пациент индексът на тежест беше изчислен чрез сумиране на произведенията на присъствието на всеки симптом и съответното му тегло:

*Обща тежест = 3 × (Брой тежки симптоми) + 2 × (Брой умерени симптоми) + 1 × (Брой леки симптоми).*

**4.3.5 Регресионен логистически анализ:** Методът цели да се определи влиянието на клиничните и лабораторните променливи

върху зависимата променлива, където е приложимо. В проучването бяха разгледани предиктори в зависимост от задачата.

**4.3.6 Ниво на значимост:** Всички тестове и анализи са проведени при зададено ниво на значимост  $\alpha=0.05$ .

#### 4.4 РАЗМЕР НА ИЗВАДКАТА

За целите на проучването използвахме “Продължителност на хоспитализация” като зависима променлива при изчисляване размера на извадката. Изчисляването на размера на извадката се базира на данни за хоспитализацията по време на вълните на *Delta* и *Omicron*, публикувани в проучването на Cheng et al (193). Със средната продължителност на престоя 3.3 дни (IQR 1.7–6.7) по време на *Delta* и 2.1 дни (IQR 1.1–4.5) по време на *Omicron*, изчислихме средна разлика от 1.2 дни между групите. За да оценим стандартното отклонение от докладваните междучетвъртилни разстояния, използвахме формулата  $\sigma \approx \text{IQR}/1.35$ , като полученото приблизително стандартно отклонение е 2.8 дни. При двустранно ниво на значимост от 0.05 и мощност от 80%, изчисленият необходим размер на извадката за откриване на разлика от 1.2 дни между групите е 106 участници на група, или общо **212 участници за сравнение между двете групи.**

За сравнение на престоя в болница при деца, инфектирани с подвариантите на *Omicron BA.1/BA.2* (ранен *Omicron*) или *BA.5*

(Късен *Omicron*) използвахме проучването на Ikuse et al. (78). Средната продължителност на хоспитализация е 3 дни (IQR 2–4) за *BA.2* и 2 дни (IQR 1–3) за *BA.5*, с клинично значима разлика от 1 ден между групите. Стандартно отклонение е 1.48 дни. При двустранно ниво на значимост от 0.05 и мощност от 80%, получихме, че за целите на подгруповия анализ са необходими по **35 участници на група или общо 70 участници за двете групи.**

#### **4.5 ЕТИЧНА ЕКСПЕРТНА ОЦЕНКА**

Научното изследване е одобрено от Комисията по етика на научните изследвания в Медицински университет – София (КЕНИМУС) с протокол 1 от 16.01.2025 г. (Приложение 1).

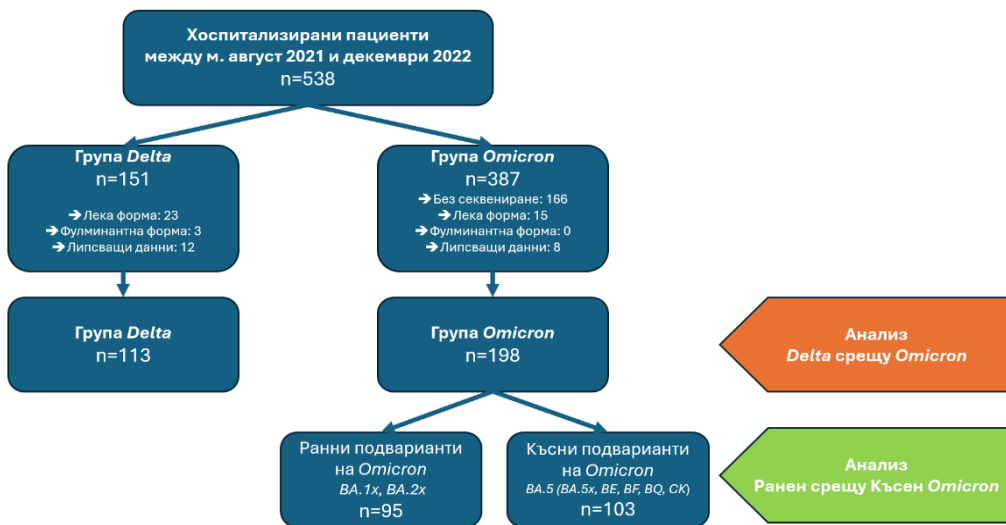
## ГЛАВА V. РЕЗУЛТАТИ

За периода между 25 август 2021 г. и 15 декември 2022 г. са хоспитализирани и потвърдени чрез PCR с диагноза COVID-19 общо 538 пациенти на възраст между 28 дни и 17 годишна възраст, от които след прилагане на включващите и изключващите критерии 311 са включени в текущото изследване (Фиг. 2).



Фигура 2. Разпределение на хоспитализирани случаи и наблюдаваните в периода м. август 2021 г. – м. декември 2022 г.

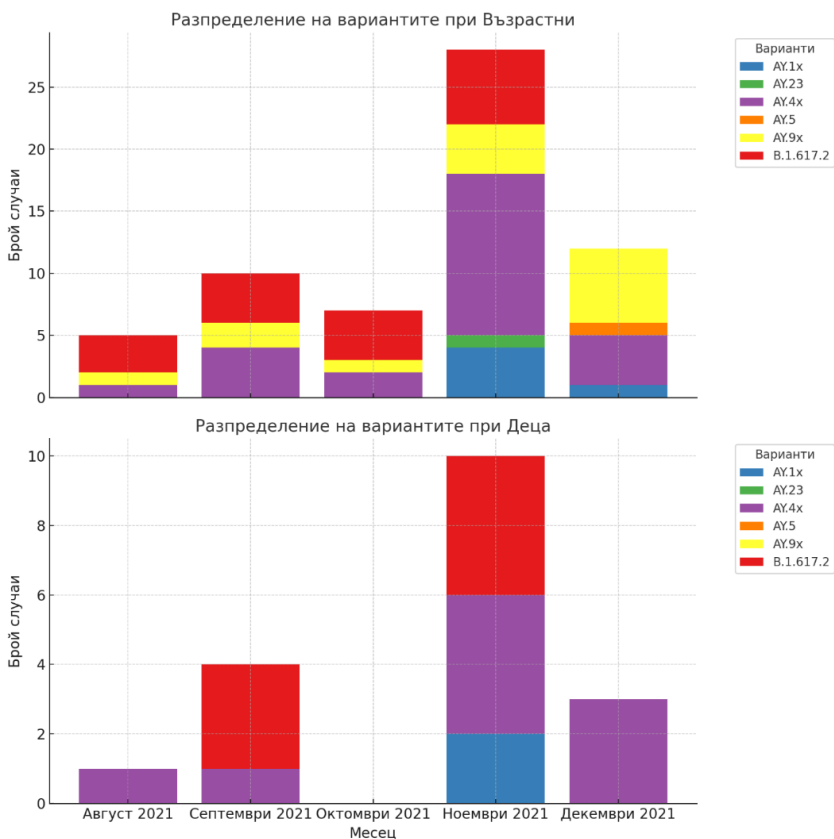
На фигура 3 е показано разпределението на хоспитализираните пациенти по групи, както и причините за изключване от проучването ( $n=311$ ). Групите са съпоставими и е изпълнено изискването за размера на извадката за груповия и подгруповия анализ.



Фигура 3. Всички хоспитализирани и включени случаи на COVID-19 в детска възраст в СБАЛИПБ “Проф. Иван Киров” за периода между м. август 2021 и м. декември 22 г.

В групата *Delta* (август до декември 2021 г.) чрез секвениране се идентифицират случаи от вариант *B.1.617.2* и неговите *AU* подварианти (*AU.1x*, *AU.4x* и други). При провеждане на справка с всички секвенирани проби сред лица над 17 годишна възраст за същия период (общо 62) е потвърдено, че за този период е наблюдаван единствено вариант *B.1.617.2* (или подварианти) сред пациентите на СБАЛИПБ “Проф. Иван Киров” (Фиг. 3). През месец януари 2022 г. е регистриран 1 случай на подвариант *AU*, който е включен в проучването и представлява единственото времево припокриване между двете групи. Сред 151 хоспитализирани

пациенти след прилагане на включващите и изключващите критерии, общо 113 (74.8%) са включени в групата *Delta*.



Фигура 4. Разпределение на секвенираните проби сред пациенти до и над 17 годишна възраст между м. август и м. декември 2021 г.

Групата *Omicron* (януари до декември 2022 г.) включва всички потвърдени чрез секвениране пациенти на възраст до 17 години. От 387 хоспитализирани пациенти данни за секвениране са налични за 221. От тях общо 198 пациенти (51.1%) са включени в проучването след прилагане на останалите критерии. Ранен *Omicron*

се дефинира като ВА.1, ВА.2 и техните подварианти (n=95, 48%), докато късен *Omicron* се дефинира като ВА.5 и подвариантите му (n=103, 52%).

## **КЪСНИ УСЛОЖНЕНИЯ И ВАКСИНАЦИОНЕН СТАТУС**

По отношение на развитие на късни усложнения само 2 деца от групата *Delta* покриват изисквания за MIS-C, като са изключени от анализа в съответствие с втория изключващ критерий. До ден 28 след хоспитализацията няма случаи на синдром на дългия COVID-19 или и на острия тежък хепатит с неизвестна етиология (AS-Нер-УА).

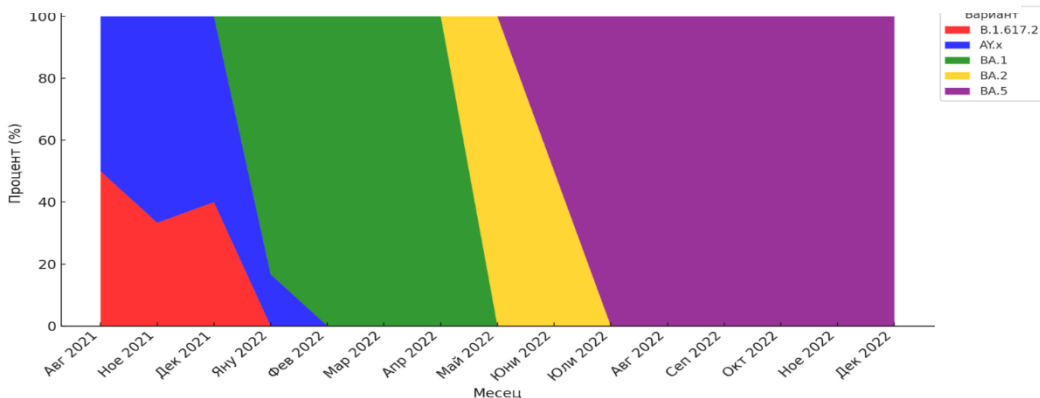
Нито един от изследваните пациенти не е ваксиниран срещу *SARS-CoV-2* до момента на хоспитализацията.

### **5.1 ЗАДАЧА 1: ЕПИДЕМИОЛОГИЧНО РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ ПО ПОЛ, ВЪЗРАСТ И НАЛИЧИЕ НА ПРИДРУЖАВАЩО ЗАБОЛЯВАНЕ**

В началото на проучването доказаните сред хоспитализираните деца варианти и подварианти на *SARS-CoV-2* принадлежат към *Delta* варианта и са относително равномерно разпределени между *B.1.617.2* и *AY.x*. До края на м. декември 2021 г. подвариантите от *AY.x* групата напълно изместват оригиналния *Delta*. На Фигура 5 е представено разпространение на основните подварианти. През м. януари 2022 г. е регистриран последният

случай на *Delta*, след което доминира *BA.1*, а в следващите месеци и той е изместен последователно от *BA.2*, и *BA.5*.

Фигура 5. Разпределение в проценти на основните варианти и подварианти на SARS-CoV-2 в СБАЛИПБ за периода от м. август 2021 г. до декември 2022 г. (n=218)



*Delta* включва няколко подварианта: *B.1.617.2* и неговите разклонения: *AY.4*, *AY.4.2*, *AY.9.2*, *AY.33*, *AY.43*, *AY.122* и *AY.122.1*. Тези подварианти представляват доминиращата линия преди появата на *Omicron* и са основните, свързани с вълната от инфекции до края на 2021 г.

*Omicron*, който впоследствие измества *Delta*, също има множество подварианти, които се разпределят в няколко основни групи. *BA.1* и неговите подварианти, включително *BA.1.1* и *BA.1.17.2*, доминират в началото на разпространението на *Omicron* през 2022 г. След това подвариантът *BA.2* се утвърждава като основен през пролетта на 2022 г., със значими подварианти като *BA.2.10*, *BA.2.12*, *BA.2.12.1*, *BA.2.3*, *BA.2.34*, *BA.2.50* и *BA.2.9*. Последната голяма група в рамките на проучването е *BA.5*, която също се отличава с

множество подварианти, разпространени през втората половина на 2022 г. Подварианти като *BA.5.1* (с включени по-малки разклонения като *BA.5.1.23*, *BA.5.1.3* и *BA.5.1.9*), *BA.5.2*, *BA.5.2.1*, *BA.5.2.20*, *BA.5.3*, *BA.5.6* и *BA.5.9* доминират този период. Към късните подварианти на *Omicron* също се отнасят подвариантите *BE.1*, *BE.1.1*, *BF.1*, *BF.5*, *BF.7*, *BF.14*, *BF.30* и *CK.2.1.1*, като те се появяват предимно в края на 2022 г., когато *Omicron* продължи да се адаптира.

### **5.1.1 Анализ между групите *SARS-CoV-2 Delta* и *Omicron* по отношение на възраст, пол и наличие на придружаващо заболяване**

В този анализ са включени 113 пациенти с *Delta* (36.3%) и 198 пациенти с *Omicron* (63.7%) (Таблица 2). Средната възраст на децата от групата *Delta* е значително по-висока – 5.97 години, докато при случаите на *Omicron* възрастта е средно 2.23 години. Разпределението по възрастови групи показва, че *Omicron* е много по-често срещан сред деца под 1 годишна възраст и във възрастовата група 1-4 години, докато *Delta* е по-равномерно разпределен във всички възрастови групи. Наблюдават се също статистически достоверни разлики в наличието на затлъстяване, астма и захарен диабет, които са по-чести при случаите с *Delta*. От друга страна, хематологичните придружаващи заболявания се срещат по-често при случаите на *Omicron*. Въпреки това общото разпределение на

придружаващите заболявания е равномерно между двете групи без съществени различия.

Таблица 2. Възраст, пол и наличие на придружаващо заболяване на хоспитализираните деца с COVID-19 със сравнение на случаите на Delta (n=113) и Omicron (n=198)

| Променлива                     | Delta<br>(n=113) | Omicron<br>(n=198) | р-стойност |
|--------------------------------|------------------|--------------------|------------|
| Възраст*, години (Mean ± SD)   | 5.97 ± 5.86      | 2.23 ± 3.55        | <0.0001    |
| Деца под 1 година              | 29 (25.66%)      | 99 (50.00%)        | <0.0001    |
| Деца между 1 и 4 години        | 33 (29.20%)      | 71 (35.86%)        |            |
| Деца между 5 и 12 години       | 26 (23.01%)      | 20 (10.10%)        |            |
| Деца между 13 и 17 години      | 25 (22.12%)      | 8 (4.04%)          |            |
| <b>Пол</b>                     |                  |                    | 0.9058     |
| Мъжки                          | 59 (52.21%)      | 102 (51.52%)       |            |
| Женски                         | 54 (47.79%)      | 96 (48.48%)        |            |
| <b>Придружаващо заболяване</b> | 31 (27.43%)      | 51 (25.76%)        | 0.747      |
| Затлъстяване                   | 12 (10.62%)      | 1 (0.51%)          | <0.0001    |
| Бронхиална астма               | 10 (8.85%)       | 3 (1.52%)          | 0.0019     |
| Хематологично заболяване       | 1 (0.88%)        | 12 (6.06%)         | 0.0283     |
| Захарен диабет                 | 3 (2.65%)        | 0 (0.00%)          | 0.0212     |

\*Поради неравномерното разпределение на случаите е използван тестът на Mann-Whitney U.

### 5.1.2 Анализ между групите SARS-CoV-2 Omicron BA.1/BA.2 (Ранен) и BA.5 (Късен) по отношение на възраст, пол и наличие на придружаващо заболяване

Анализът не разкрива статистически значими разлики за повечето променливи, включително наличието на придружаващо заболяване като цяло или пола. Средната възраст при ранния Omicron е  $2.13 \pm 3.64$  години, а при късния Omicron е  $2.33 \pm 3.49$  години без статистически значима разлика. Разпределението по

възрастови групи показва сходни пропорции между двете групи. По отношение на отделните групи придружаващи заболявания, значима разлика се наблюдава при хематологичните придружаващи заболявания, които са по-чести при случаите на късен *Omicron* (n=10, 5.05%) в сравнение с ранния *Omicron* (n=2, 1.01%).

Таблица 3. Възраст, пол и наличие на придружаващо заболяване на хоспитализирани деца с COVID-19 със сравнение на случаите на ранен (n=95) и късен *Omicron* (n=103).

| Променлива                                 | Ранен <i>Omicron</i><br>(n=95, 48%) | Късен <i>Omicron</i> (n=103,<br>52%) | р-<br>тойнос |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------|
| Възраст*, години (Mean ± SD)               | 2.13 ± 1.92                         | 2.33 ± 1.78                          | 0.2381       |
| Деца под 1 година                          | 51 (25.76%)                         | 48 (24.24%)                          | 0.7746       |
| Деца между 1 и 4 години                    | 31 (15.66%)                         | 40 (20.20%)                          |              |
| Деца между 5 и 12 години                   | 9 (4.55%)                           | 11 (5.56%)                           |              |
| Деца между 13 и 18 години                  | 4 (2.02%)                           | 4 (2.02%)                            |              |
| <b>Пол</b>                                 |                                     |                                      |              |
| Мъжки                                      | 49 (24.75%)                         | 53 (26.77%)                          | 0.9862       |
| Женски                                     | 46 (23.23%)                         | 50 (25.25%)                          |              |
| <b>Придружаващо заболяване<br/>(всяко)</b> |                                     |                                      |              |
| Хематологично заболяване                   | 2 (1.01%)                           | 10 (5.05%)                           | 0.0251       |

\*Поради неравномерното разпределение на случаите е използван тестът на Mann-Whitney U.

## 5.2 ЗАДАЧА 2: КЛИНИЧНИ ПРИЗНАЦИ И ГРУПИ

### 5.2.1 Сравнение на групите *SARS-CoV-2 Delta* и *Omicron* по отношение на клиничните признаци и групи

При сравнение на симптомите между *Delta* и *Omicron* вариантите се наблюдават значими разлики при някои симптоми (Таблица 4). Честотата на фебрилитет, включително температура

над 39 °C, е по-висока при *Omicron* ( $p=0.0003$ ) като почти 90% от пациентите с *Omicron* имат повишена температура в сравнение със 75.22% при *Delta* ( $p=0.0006$ ). Освен това намаленият апетит е по-често срещан при *Omicron* (56.57% спрямо 42.48%,  $p=0.0168$ ). Значима разлика е установена и при главоболието, което е по-често при *Delta* (14.16% спрямо 3.03%,  $p=0.0002$ ), гърлобола (15.04% срещу 6.06%,  $p=0.0088$ ), както и коремна болка ( $p=0.0474$ ). Фебрилен гърч е наблюдаван значително по-често при случаите на *Omicron* ( $p=0.0296$ ).

Таблица 4. Сравнение между случаите на *Delta* и *Omicron* по отношение на клиничните признаци и симптоми

| Признак или симптом          | <i>Delta</i><br>(n=113) | <i>Omicron</i><br>(n=198) | p-стойност |
|------------------------------|-------------------------|---------------------------|------------|
| <b>Повишена температура</b>  |                         |                           | 0.0003     |
| Афебрилна (до 37.1 °C)       | 12 (10.6%)              | 7 (3.5%)                  |            |
| Субфебрилна (37.2-37.9 °C)   | 16 (14.16%)             | 15 (7.58%)                |            |
| Фебрилна (38.0-39.0 °C)      | 64 (56.64%)             | 100 (50.51%)              |            |
| Високофебрилна (над 39 °C)   | 21 (18.58%)             | 76 (38.38%)               |            |
| Намален апетит               | 48 (42.48%)             | 112 (56.57%)              | 0.0168     |
| Коремна болка                | 10 (8.85%)              | 7 (3.54%)                 | 0.0474     |
| Гадене                       | 10 (8.85%)              | 8 (4.04%)                 | 0.0807     |
| Главоболие                   | 16 (14.16%)             | 6 (3.03%)                 | 0.0002     |
| Болки в гърлото (Гърлобол)   | 17 (15.04%)             | 12 (6.06%)                | 0.0088     |
| Кожен обрив                  | 10 (8.85%)              | 8 (4.04%)                 | 0.0807     |
| Оток на крайници или клепачи | 5 (4.42%)               | 2 (1.01%)                 | 0.0509     |
| Фебрилен гърч                | 3 (2.65%)               | 18 (9.09%)                | 0.0296     |

## КЛЪСТЕРЕН АНАЛИЗ ЧРЕЗ K-MEANS СТОЙНОСТИ

Клъстерният анализ чрез метода на K-means стойности беше проведен с цел идентифициране на групи с различни клинични характеристики в набора от данни. След първоначалния анализ, редица променливи бяха изключени. В последния модел бяха дефинирани четири клъстера въз основа на останалите 12 включени променливи (Таблица 5, Фиг. 6): възраст, вариант на *SARS-CoV-2*, и 10 клинични признаци и прояви: загуба на апетит, коремни болки, гадене, главоболие, тахикардия, конюнктивит, лимфаденопатия, отоци, повишена температура, и обрив.

Клъстер 1 включва пациенти, равномерно представени от *Delta* и *Omicron*, със средна възраст от 5.75 години. Симптомите в този клъстер са диспептични и общи симптоми, вкл. коремни болки и лимфаденопатия, докато останалите симптоми са по-слабо изразени. Това предполага, че тази група включва пациенти с по-лека клинична картина.

Клъстер 2 е свързан предимно с пациенти, инфектирани с варианта *Delta*, но с по-висока средна възраст – 13.68 години. Водещите симптоми в този клъстер са гадене, главоболие, тахикардия и коремни болки. Това предполага, че пациентите в тази група имат по-тежко клинично протичане на заболяването със системно засягане.

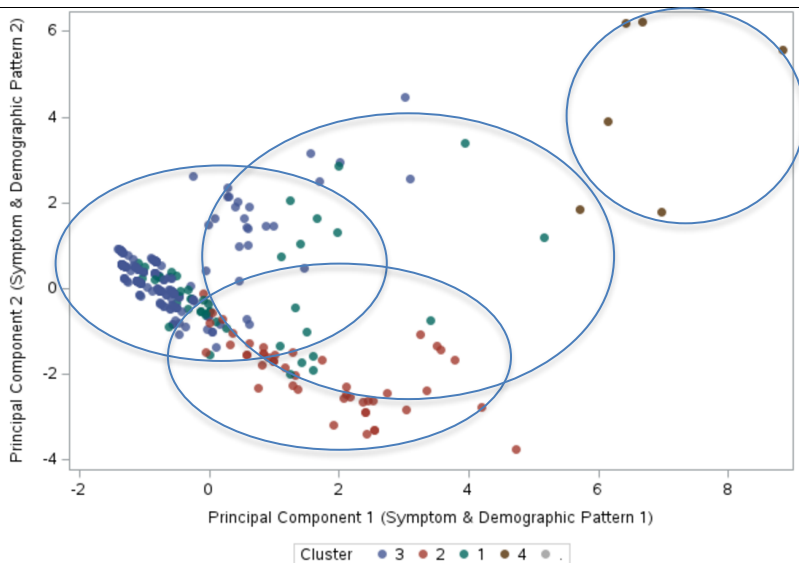
Клъстер 3 е най-големият и доминиран от варианта *Omicron*. Включва предимно деца под 1 годишна възраст (средна възраст 0.86 години). Симптомите в този клъстер са най-слабо изразени в сравнение с останалите групи. Пациентите имат ниски стойности на всички симптоми, което може да се дължи на по-общи клинични прояви, включително от симптомите, които са изключени от анализа като отпадналост, кашлица и хрема.

Клъстер 4 обхваща малък брой пациенти (общо 6 случая) представен предимно от случаи на *Delta*, но с по-висока средна възраст от 9.5 години. Тази група се отличава с изключително високи стойности на симптоми като конюнктивит, лимфаденопатия, обрив и отоци на крайниците или клепачите. Пациентите в този клъстер са с най-тежко протичане на заболяването. Докато случаите на MIS-C бяха изключени от проучването, тази група включва деца, които отговарят на част от критериите за синдрома и може да ни насочва към непълна форма на болестта на Кавасаки.

Вариантът *Delta* е свързан с клинично по-изразени симптоми в сравнение с *Omicron*, но възрастта също играе ключова роля. По-малките деца в клъстер 3 показват лека клинична картина, независимо от варианта, докато по-големите пациенти, особено в клъстер 4, демонстрират по-тежко симптоми.

Таблица 5. Клъстерен анализ на цялата кохорта ( $n=311$ ) със съображение за възрастта и вирусния вариант.

| Променливи                         | Клъстер 1 | Клъстер 2 | Клъстер 3 | Клъстер 4 |
|------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Честота                            | 40        | 47        | 218       | 6         |
| Възраст                            | 5.75      | 13.68     | 0.86      | 9.5       |
| Вариант ( <i>Delta v Omicron</i> ) | 1.525     | 1.298     | 1.743     | 1.167     |
| Загуба на апетит                   | 0.021     | -0.56     | 0.118     | -0.029    |
| Коремни болки                      | 0.748     | 0.134     | -0.2      | 1.224     |
| Гадене                             | -0.141    | 1.026     | -0.228    | 1.178     |
| Главоболие                         | 0.114     | 0.884     | -0.222    | 0.374     |
| Тахикардия                         | 0.022     | 0.681     | -0.17     | 0.688     |
| Конюнктивит                        | 0.328     | -0.099    | -0.104    | 2.384     |
| Лимфаденопатия                     | 0.309     | -0.053    | -0.139    | 3.42      |
| Подуване                           | -0.151    | -0.151    | -0.121    | 6.579     |
| Категория треска                   | 0.105     | -0.349    | 0.036     | 0.715     |
| Обрив                              | -0.034    | -0.247    | -0.012    | 2.603     |



Фигура 6. Клъстерен анализ на цялата кохорта  $n=311$

## 5.2.2 Сравнение на групите *SARS-CoV-2 Omicron BA.1/BA.2* (Ранен *Omicron*) и *BA.5* (Късен *Omicron*) по отношение на клиничните признаци и групи

Честотата на симптомите между ранните (BA.1 и BA.2) и късните (BA.5) подварианти на *Omicron* са сходни, като няма значими различия (Таблица 6). Въпреки че някои симптоми, като температура над 39 °C и припадъци, са с по-висока честота при късния *Omicron*, разликите не са статистически значими.

Таблица 6. Сравнение на клиничните признаци и симптоми между ранните и късните подварианти на *Omicron*.

| Променлива                  | Ранен <i>Omicron</i><br>(n=95) | Късен <i>Omicron</i><br>(n=103) | p-стойност |
|-----------------------------|--------------------------------|---------------------------------|------------|
| <b>Повишена температура</b> |                                |                                 | 0.0681     |
| Афебрилна (до 37.1 °C)      | 4 (4.2%)                       | 3 (2.9%)                        |            |
| Субфебрилна (37.2-37.9 °C)  | 10 (10.5%)                     | 5 (4.9%)                        |            |
| Фебрилна (38.0-39.0 °C)     | 53 (55.8%)                     | 47 (45.6%)                      |            |
| Високофебрилна (над 39 °C)  | 28 (29.5%)                     | 48 (46.6%)                      |            |

## КЛЪСТЕРЕН АНАЛИЗ ЧРЕЗ K-MEANS СТОЙНОСТИ

Анализът първоначално включи всички потенциални симптоми, включително демографски характеристики като пол, възраст и подвариант на вируса. Анализът идентифицира три основни клъстера (Таблица 7). Първият клъстер включва пациенти с клинично по-тежки симптоми като гадене, главоболие и мускулни болки със средна възраст около 2.8 години. Вторият клъстер представлява пациенти с умерено изразени симптоми като главоболие и лимфаденопатия. На последно място третият клъстер

включва пациенти с неспецифични оплаквания. Крайният коефициент на кълстеризация (0.29) е незадоволителен, поради което моделът остава нестабилен. Поради тази причина провеждане на кълстерен анализ при сравнение на ранните и късните подварианти на *Omicron* през 2022 г. не е надеждно, вероятно поради недостатъчен брой случаи в кохортата.

Таблица 7. Кълстерен анализ на кохорта *Omicron* (n=196) със съображение за възрастта.

| Променливи     | Кълстер 1 | Кълстер 2 | Кълстер 3 |
|----------------|-----------|-----------|-----------|
| Коремни болки  | 0.89      | -0.19     | -0.04     |
| Гадене         | 3.85      | -0.2      | -0.2      |
| Главоболие     | 1.57      | 2.01      | -0.18     |
| Гърлобол       | 1.84      | 0.79      | -0.14     |
| Мускулни болки | 3.31      | -0.18     | -0.18     |
| Лимфаденопатия | 0.74      | 3.97      | -0.22     |
| Възраст        | 2.86      | 0.15      | -0.17     |
| Пол            | 0.63      | -0.47     | -0.01     |

### 5.3 ЗАДАЧА 3: ИНДЕКС НА ТЕЖЕСТТА

Първоначално сравних грипите по среден брой симптоми. След това в съответствие с формулата изчислих „Индекс на тежестта“ за пациентите в проучването.

#### 5.3.1 Сравнение на групите *SARS-CoV-2 Delta* и *Omicron* по отношение на индекс на тежестта

Средният брой симптоми, независимо от тежестта е съпоставим между случаите на *Delta* и *Omicron* ( $p=0.96$ ).

Резултатите за индекса на тежестта за цялата кохорта, както и поотделно за кохортите на *Delta* и *Omicron*, са представени в Таблица 8. Средният индекс на тежестта за цялата кохорта е 7.90 (SD = 4.20), като стойностите варират от 1.0 до 22.0 симптома или признака. За кохортата на *Delta* средният индекс на тежест е 7.88 (SD = 4.30), докато за кохортата на *Omicron* средният индекс на тежест е 7.91 (SD = 4.15). Резултатите показват, че няма значима разлика в индекса на тежест между двете групи, със средна разлика от -0.03 (95% CI: -1.02 до 0.96). Също така не е открита значима разлика в броя симптоми между двете кохорти.

Таблица 8. Сравнение между кохортите *Delta* и *Omicron* по брой клиничните симптоми и индекс на тежестта.

| Показател                                   | Цяла кохорта<br>(n=311) | Кохорта<br><i>Delta</i><br>(n=113) | Кохорта<br><i>Omicron</i><br>(n=198) | р-<br>стойност |
|---|-------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|----------------|
| Среден брой симптоми* (Mean)                | 4.17                    | 4.32                               | 4.09                                 | 0.9639         |
| Стандартно отклонение (SD) на броя симптоми | 1.92                    | 1.99                               | 1.88                                 |                |
| Индекс на тежестта* (Mean)                  | 7.9                     | 7.88                               | 7.91                                 | 0.7241         |
| Стандартно отклонение (SD)                  | 4.2                     | 4.3                                | 4.15                                 |                |

\*Поради неравномерното разпределение на случаите е използван тестът на Mann-Whitney U.

### 5.3.2 Сравнение на групите *SARS-CoV-2 Omicron BA.1/BA.2* (Ранен) и *BA.5* (Късен) по отношение на индекс на тежестта

Таблица 9 обобщава данните относно тежестта и броя симптоми за ранния и късния *Omicron*, като показва, че статистически значима разлика между групите не е установена.

Средната стойност на индекса на тежест за кохортата от късния *Omicron* е малко по-висока от тази за ранния *Omicron* кохорта, но разликата не е статистически значима. Средният брой симптоми е сходен между двете групи с разлика, която също не е статистически значима ( $p = 0.8708$ ). Допълнителен анализ е проведен при разглеждане на приложено антибиотично лечение и продължителност на хоспитализацията при задача 7.

Таблица 9. Сравнение между кохортите ранен и късен *Omicron* по брой клиничните симптоми и индекс на тежестта.

| Показател                                   | Ранен <i>Omicron</i><br>(n=95) | Късен <i>Omicron</i><br>(n=103) | Тест | Р-стойност |
|---|--------------------------------|---------------------------------|------|------------|
| Среден брой симптоми* (Mean)                | 4.06                           | 4.11                            | -.82 | 0.2058     |
| Стандартно отклонение (SD) на броя симптоми | 1.93                           | 1.83                            |      |            |
| Индекс на тежестта* (Mean)                  | 7.68                           | 8.13                            | -.72 | 0.2363     |
| Стандартно отклонение (SD)                  | 4.22                           | 4.09                            |      |            |

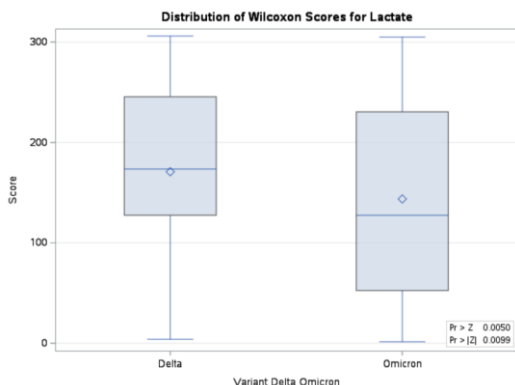
\*Поради неравномерното разпределение на случаите е използван тестът на Mann-Whitney U

## 5.4 ЗАДАЧА 4: ЛАБОРАТОРНИ ПОКАЗАТЕЛИ

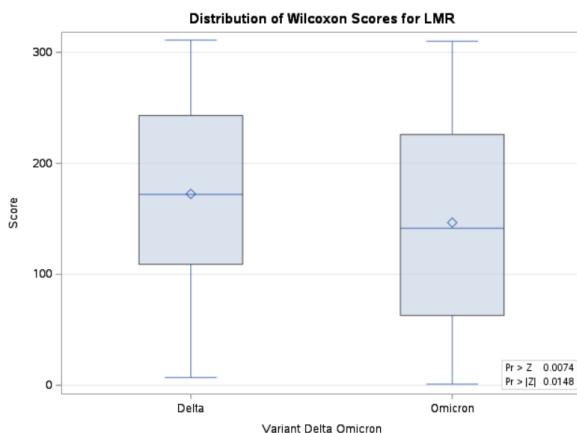
### 5.4.1 Сравнение между групите *SARS-CoV-2 Delta* и *Omicron* по отношение на лабораторните показатели

При сравнение на лабораторните резултати между *Delta* и *Omicron* вариантите се наблюдават някои статистически значими разлики, като най-голяма е разликата в нивата на хемоглобина ( $p = 0.0017$ ), на лактата ( $p = 0.0099$ ) и на съотношение лимфоцити към моноцити (LMR), където средните стойности за *Delta* са по-високи (Фиг. 7 и 8). При провеждане на параметричен тест първоначално се

установи статистически по-висока стойност на С-реактивния протеин при *Delta* ( $p = 0.0116$ ). Поради неравномерното разпределение на случаите и след провеждане на непараметричния тест на Mann-Whitney U се установи, че разликата не е статистически значима ( $p=0.63$ ). За останалите показатели не се откриват значителни разлики.



Фигура 7. Сравнение между случаите на *Delta* и *Omicron* по отношение на средните стойности на лактат.



Фигура 8. Сравнение между случаите на *Delta* и *Omicron* по отношение на стойностите на съотношението лимфоцити към моноцити (LMR).

По отношение честотата на отклоненията при лабораторните показатели при пациенти с *Delta* и *Omicron* вариантите, наблюдават се незначителни разлики между двете групи, като най-значима е разликата в броя случаи на лимфопения ( $p = 0.10$ ) и изменения в моноцитите ( $p = 0.09$ ). Липсват статистически значими разлики в останалите лабораторни показатели.

#### 5.4.2 Сравнение на групите *SARS-CoV-2 Omicron BA.1/BA.2* и *BA.5* по отношение на лабораторните показатели

Анализът на лабораторните показатели между ранния и късния *Omicron* показва, че няма значителни разлики в повечето показатели (Таблица 10). Средните стойности на хемоглобина са значително по-ниски при късния *Omicron*, докато С-реактивния протеин е по-висок при ранния *Omicron* (съответно  $p = 0.0369$  и  $p = 0.0431$ ), като има припокриване в доверителния интервал между двете групи (Фиг. 9, Фиг. 10). Също така се установи тенденция за по-високи стойности на моноцитите и тромбоцитите, както и на съотношението лимфоцити към моноцити при ранния *Omicron*, но разликата не достигна статистическа значимост. Разлика в средните стойности на останалите показатели не се установи.

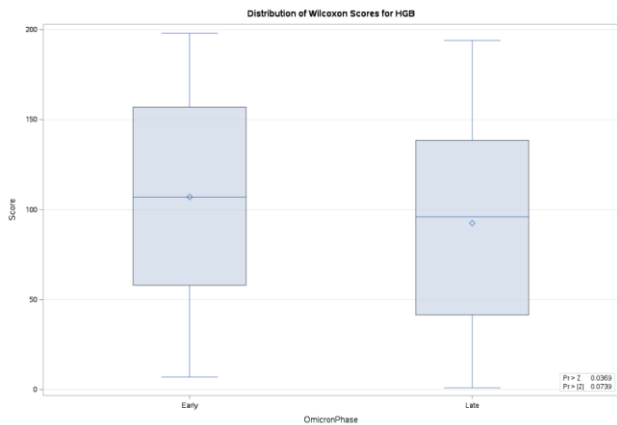
Таблица 10. Сравнение между ранните и късните подварианти на *Omicron* по отношение на лабораторните показатели.

| Променлива      | Ранен <i>Omicron</i><br>(Mean±SD) | Мин-<br>Макс | Късен <i>Omicron</i><br>(Mean±SD) | Мин-<br>Макс | р-<br>стойн. |
|-----------------|-----------------------------------|--------------|-----------------------------------|--------------|--------------|
| MONO*(Моноцити) | 0.62 ± 0.55                       | 0.05-4.1     | 0.52 ± 0.44                       | 0.02-2.3     | 0.053        |

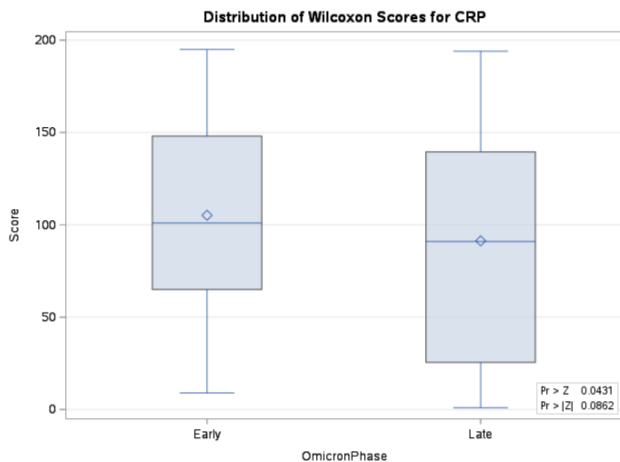
|                   |               |          |               |          |               |
|-------------------|---------------|----------|---------------|----------|---------------|
| GRA*(Гранулоцити) | 4.93 ± 13.93  | 0.35-136 | 3.52 ± 2.07   | 0.7-10.2 | 0.116         |
| HGB* (Хемоглобин) | 123.3 ± 13.20 | 98.0-174 | 119.1 ± 11.38 | 88.0-148 | <b>0.0369</b> |
| THR* (Тромбоцити) | 256.1 ± 82.68 | 122-501  | 240.7 ± 76.33 | 65-501   | 0.0865        |
| CRP* (mg/L)       | 20.73 ± 19.93 | 4.5-102  | 17.39 ± 16.63 | 1.5-98.0 | <b>0.0431</b> |
| LMR*              | 6.05 ± 9.03   | 0.61-70  | 7.09 ± 10.49  | 0.64-81  | 0.083         |

LMR: Lymphocyte-to-Monocyte Ratio; LGR: Lymphocyte-to-Granulocyte Ratio.

\*Поради неравномерното разпределение на случаите е използван тестът на Mann-Whitney U.



Фигура 9. Сравнение по отношение на средните стойности на хемоглобина между ранните и късните подварианти на Omicron



Фигура 10. Сравнение по отношение на средните стойности на CRP между ранните и късните подварианти на Omicron

По отношение на отклонения в лабораторните изследвания, гранулоцитоза е по-често срещана при ранния *Omicron* (10.53%) в сравнение с късния *Omicron* (2.91%), като разликата е статистически значима ( $p = 0.0307$ ) (Таблица 11). Наднормените нива на CRP са по-често срещани при ранния *Omicron*, въпреки че тази разлика не е статистически значима ( $p = 0.0697$ ).

Таблица 11. Сравнение между ранните и късните подварианти на *Omicron* по отношение на отклоненията в лабораторните показатели.

| Показател          | Ранен <i>Omicron</i> (n, %) | Късен <i>Omicron</i> (n, %) | Тест   | p-стойност    |
|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------|---------------|
| Гранулоцитоза (>8) | 10 (10.53%)                 | 3 (2.91%)                   | 4.6698 | <b>0.0307</b> |
| CRP (>10 mg/L)     | 61 (64.21%)                 | 53 (51.46%)                 | 3.2912 | 0.0697        |

## 5.5 ЗАДАЧА 5: МИКРОБИОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

### 5.5.1 Сравнение между групите *SARS-CoV-2 Delta* и *Omicron* по отношение на микробиологичните изследвания

При сравнение на честотата на изолирани патогени, различни от *SARS-CoV-2* се установява значителна разлика (Таблица 12). Общият процент на пациентите със изолиран патоген е по-висок при пациентите с *Omicron* (29%) в сравнение с тези с *Delta* (14%).

Таблица 12. Сравнение на кохортите *SARS-CoV-2 Delta* и *Omicron* по отношение на изолирани патогени

| Променлива       | <i>Delta</i> (n=113) | <i>Omicron</i> (n=198) | Общо (n=311) | Тест  | p-стойност |
|------------------|----------------------|------------------------|--------------|-------|------------|
| Изолиран патоген | 16 (14.16%)          | 59 (29.80%)            | 75 (24.12%)  | 9.614 | 0.0019     |

Разпределението на изолираните патогени сред различни вариантите на *SARS-CoV-2* показва, че *Haemophilus influenzae* и

*Staphylococcus aureus* са най-често срещаните, съответно 33% и 30% от всички случаи.

## **СРАВНЕНИЕ МЕЖДУ ПАЦИЕНТИ С И БЕЗ КОИНФЕКЦИЯ**

Пациенти с коинфекция (75, 24.12%) са по-често диагностицирани с *Omicron* варианта (78.67%) в сравнение с пациенти без коинфекция (58.90%), като разликата е статистически значима ( $p = 0.0019$ ). Въпреки това, не се наблюдават съществени разлики в средната възраст ( $p = 0.1915$ ), продължителността на болничния престой ( $p = 0.6548$ ), или честотата на коморбидност ( $p = 0.5033$ ) между двете групи. От лабораторните показатели значими разлики са установени единствено при парциалното налягане на кислорода, което е по-високо при пациенти с коинфекция ( $75.27 \pm 10.63$ ) в сравнение с тези без коинфекция ( $71.18 \pm 12.00$ ), с  $p = 0.0106$ . Полът показва тенденция към статистическа значимост ( $p = 0.057$ ), като момчетата са по-често представени сред пациенти с коинфекция. Повръщането е по-често при пациенти без коинфекция (28.39%) в сравнение с тези с коинфекция (16.00%), като разликата е статистически значима ( $p = 0.0318$ ). Други симптоми и лабораторни показатели не показват статистически значими различия между двете групи.

## **ЛОГИСТИЧЕСКИ РЕГРЕСИОНЕН АНАЛИЗ**

Анализът цели да определи факторите (предиктори), които могат да предскажат изолиране на придружаващ патоген (Таблица 13). Резултатите от анализа показват, че вирусният вариант *Omicron*

е свързан със значително по-висок риск за ко-инфекция във всички модели (aOR 2.558, 95% CI: 1.350–5.085). Полът показва тенденция към статистическа значимост, като момчетата имат по-висок риск в коригирания модел за възраст и придружаващи заболявания (aOR = 1.685, 95% CI: 0.984–2.922), но статистическата значимост отпада. Рентгенологичните изменения, особено двустранните (aOR 7.448, 95% CI: 2.091–30.511), са значително свързани с по-висок риск от ко-инфекция. Интерстициалните промени (aOR = 0.128, 95% CI: 0.026–0.526) изглежда имат защитен ефект. Възрастта и наличието на придружаващи заболявания не показват значима връзка в нито един от анализирания модели. Отделно беше проведен анализ, използвайки лабораторните показатели като потенциални пректори, но значимост не се установи.

*Таблица 13. Регресионен анализ за наличие на ко-инфекция за цялата кохорта с прогностична стойност на рентгенологичните изменения (n=311)*

| Променлива                   | OR (95% CI) без корекция   | aOR (95% CI) за пол, възраст и коморбидност | aOR (95% CI) за рентгенологични изменения |
|------------------------------|----------------------------|---|---|
| Възраст (год.)               | 0.962 (0.907–1.020)        | 0.993 (0.926 - 1.059)                       | 0.976 (0.904 - 1.050)                     |
| Пол (Ref: женски)            | 1.669 (0.982–2.836)        | 1.685 (0.984 - 2.922)                       | 1.604 (0.921 - 2.826)                     |
| Вирусен вариант (Ref: Delta) | <b>2.573 (1.398–4.737)</b> | <b>2.558 (1.350 - 5.085)</b>                | <b>2.516 (1.239 - 5.419)</b>              |
| Коморбидност (да)            | 1.218 (0.684–2.168)        | 1.246 (0.663 - 2.301)                       | 1.036 (0.528 - 1.977)                     |
| Рентгенологични (да)         | 1.184 (0.695–2.018)        | -   | <b>2.053 (1.079 - 3.927)</b>              |
| Интерстициални (да)          | 0.439 (0.165–1.170)        | -   | <b>0.128 (0.026 - 0.526)</b>              |
| Инфилтративни (да)           | 1.028 (0.517–2.044)        | -   | 0.316 (0.076 - 1.175)                     |

|                  |                     |   |                        |
|------------------|---------------------|---|------------------------|
| Едностранны (да) | 1.189 (0.616–2.297) | - | 5.565 (1.746 - 19.907) |
| Двустранни (да)  | 1.275 (0.646–2.518) | - | 7.448 (2.091 - 30.511) |



Фигура 11. Роля на вариантите Delta и Omicron при развитие на ко-инфекция (n=311)

### 5.5.2 Сравнение между Кохорта SARS-CoV-2 Omicron BA.1/BA.2 (Ранен) и BA.5 (Късен)

Анализът на честотата на изолирани патогени между ранната и късната фаза на Omicron вълната през 2022 г. не показва значителна разлика (Таблица 14). Процентът на пациентите с изолиран патоген е 30% за ранната фаза и 29% за късната фаза.

Таблица 14. Сравнение на кохортите SARS-CoV-2 Omicron BA.1/BA.2 и BA.5 по отношение на изолирани патогени

| Променлива       | Късен Omicron        |             | Тест        | p-стойност |              |
|------------------|----------------------|-------------|-------------|------------|--------------|
|                  | Ранен Omicron (n=95) | (n=103)     |             |            | Общо (n=198) |
| Изолиран патоген | 29 (30.53%)          | 30 (29.13%) | 59 (29.80%) | 0.0463     | 0.8296       |

Разпределението на изолираните патогени показва, че отново най-често срещаните патогени отново са *Haemophilus influenzae* и *Staphylococcus aureus*, съответно с 35% и 30% от случаите.

Наличието на коинфекция е свързано със значителни различия в някои клинични и лабораторни показатели. Ко-инфекция е установена при 59 (29.8%) от случаите, а при 139 (80.2%) такава не е установена. Пациентите с коинфекция по-често имат двустранни рентгенологични изменения (16.95% срещу 4.32%,  $p = 0.0029$ ) и рентгенологични промени като цяло (30.51% срещу 17.27%,  $p = 0.0371$ ). Конюнктивит (13.56% срещу 2.88%,  $p = 0.004$ ) и лимфаденопатията са значително по-чести сред пациенти с коинфекция (10.17% срещу 2.16%,  $p = 0.0133$ ). Хремата също е по-честа при пациенти с коинфекция (45.76% срещу 30.94%,  $p = 0.0459$ ). Пациентите с коинфекция имат също така значително по-високи стойности на PaO<sub>2</sub> ( $74.33 \pm 11.12$  срещу  $70.54 \pm 11.68$ ,  $p = 0.0405$ ). Въпреки това, не се наблюдават значителни разлики в основни демографски характеристики като възраст, пол или наличието на коморбидности.

### **ЛОГИСТИЧЕСКИ РЕГРЕСИОНЕН АНАЛИЗ**

Вариантът на вируса не е определящ за доказване на коинфекция по време на ранните и късните подварианти на Omicron през 2022 г. (Таблица 15). Пациентите с коинфекция имат значително по-висок риск от конюнктивит (OR = 5.294, 95% CI: 1.528–18.344) и лимфаденопатия (OR = 5.132, 95% CI: 1.238–21.269).

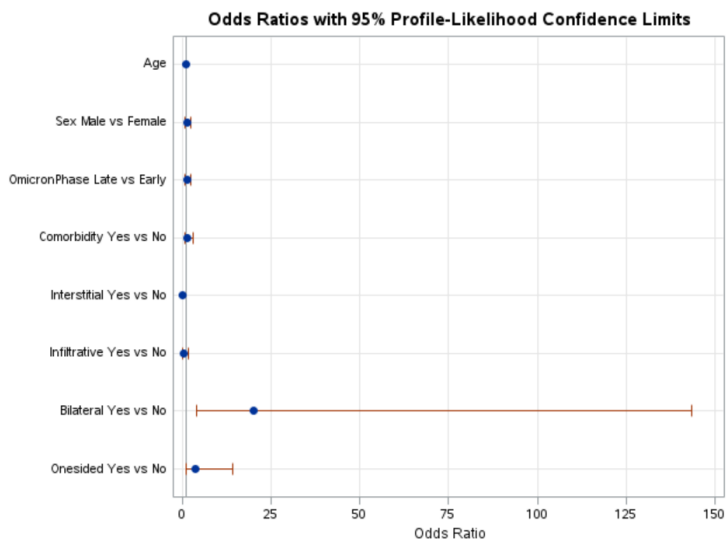
Хремата също е свързана с умерено повишен риск (OR = 1.884, 95% CI: 1.007–3.522). Останалите клинични признаци губят значимостта си при всякакви корекции, поради което са изключени от по-нататъшен анализ. От лабораторните показатели PaO<sub>2</sub> показва лека, но значима връзка (OR = 1.029, 95% CI: 1.001–1.058), въпреки че при корекция за възраст, пол и коморбидност значимостта отпадна.

Двустранныте рентгенологични изменения са най-силно свързани с повишен риск за ко-инфекция както в некоригирания модел (OR = 4.524, 95% CI: 1.561–13.107), така и в модела, коригиран за пол, възраст и коморбидност (aOR = 20.163, 95% CI: 4.022–143.494) (Фиг. 12). Едностранныте рентгенологични изменения също са значителен предиктор в коригирания модел (aOR = 3.827, 95% CI: 1.098–14.312). Рентгенологичните промени като цяло показват умерена асоциация в некоригирания модел (OR = 2.104, 95% CI: 1.037–4.269), но значимостта отпада при корекция.

Интерстициалните промени имат защитен ефект в модела за рентгенологични изменения (aOR = 0.066, 95% CI: 0.007–0.404), докато инфилтративните промени не показват статистическа значимост. Анализите за отделните рентгенологични изменения и тези като цяло са проведени отделно. Възрастта, полът и наличието на коморбидности не демонстрират значима връзка в нито един от анализирания модели. Отделно беше проведен анализ, използвайки лабораторните показатели като потенциални предиктори, но значимост не се установи.

Таблица 15. Регресионен анализ за наличие на ко-инфекция за кохортата *Omicron* с прогностична стойност на рентгенологичните изменения (n=196)

| Променлива                                   | OR (95% CI) без корекция   | aOR (95% CI) за пол, възраст и коморбидност | aOR (95% CI) за рентгенологични изменения |
|--|----------------------------|---|---|
| Възраст (год.)                               | 0.998 (0.916–1.088)        | 0.990 (0.900–1.078)                         | 0.967 (0.866–1.065)                       |
| Пол (Ref женски)                             | 1.420 (0.768–2.624)        | 1.405 (0.758–2.628)                         | 1.270 (0.661–2.452)                       |
| Вирусен вариант (Ref: Късен <i>Omicron</i> ) | 0.935 (0.509–1.720)        | 0.933 (0.504–1.728)                         | 1.232 (0.631–2.446)                       |
| Коморбидност (да)                            | 1.588 (0.810–3.116)        | 1.612 (0.799–3.212)                         | 1.407 (0.656–2.944)                       |
| Рентгенологични промени (да)                 | <b>2.104 (1.037–4.269)</b> | -   | 1.062 (0.05-2.08)                         |
| Интерстициални (да)                          | 0.371 (0.080–1.714)        | -   | <b>0.066 (0.007–0.404)</b>                |
| Инфилтративни (да)                           | 2.135 (0.686–6.650)        | -   | 0.367 (0.064–1.847)                       |
| Едностранны (да)                             | 1.210 (0.509–2.875)        | -   | <b>3.82 (1.09–14.31)</b>                  |
| Двустранни (да)                              | <b>4.52 (1.56–13.11)</b>   | -   | <b>20.16 (4.02–143.5)</b>                 |



Фигура 12. Роля на интерстициалните изменения при прогнозата за ко-инфекция в сред случаите на *Omicron* (n=196).

## 5.6 ЗАДАЧА 6: РЕНТГЕНОЛОГИЧНИ ОТКЛОНЕНИЯ

### 5.6.1 Сравнение между Кохорта *SARS-CoV-2 Delta* и *Omicron* по отношение на отклонения в рентгенологичната находка

Анализът показва статистически значими различия в честотата на рентгенологичните находки между пациентите със *SARS-CoV-2 Delta* и *Omicron* вариантите (Таблица 16). Случаите с отклонения са значително по-високи сред пациентите с *Delta* (64.6%) в сравнение с тези с *Omicron* (21.2%) при  $p$ -стойност  $<.0001$ . Подобни разлики се наблюдава, както при интерстициалните ( $p = 0.0002$ ), така и при инфилтративните промени ( $p <.0001$ ), и при двустранни промени ( $p <.0001$ ). Тежки изменения, дефинирани като двустранни инфилтративни, са наблюдавани значително по-често при децата от *Delta* вълната (23% срещу 2.5%).

*Таблица 16. Сравнение между SARS-CoV-2 Delta и Omicron вариантите по отношение на рентгенологичните изменения.*

| Променлива                             | <i>Delta</i><br>(n=113, %) | <i>Omicron</i><br>(n=198, %) | Тест    | $p$ -стойност |
|--|----------------------------|------------------------------|---------|---------------|
| Рентгенологични отклонения (всякаккви) | 73 (64.60%)                | 42 (21.21%)                  | 58.1196 | $<.0001$      |
| Интерстициални промени                 | 24 (21.24%)                | 14 (7.07%)                   | 13.4645 | 0.0002        |
| Инфилтративни промени                  | 40 (35.40%)                | 13 (6.57%)                   | 42.3034 | $<.0001$      |
| Еднострани промени                     | 29 (25.66%)                | 27 (13.64%)                  | 7.0488  | 0.0079        |
| Двустранни промени                     | 34 (30.09%)                | 16 (8.08%)                   | 25.8251 | $<.0001$      |
| Тежки изменения                        | 26 (23.01%)                | 5 (2.53%)                    | 33.6354 | $<.0001$      |

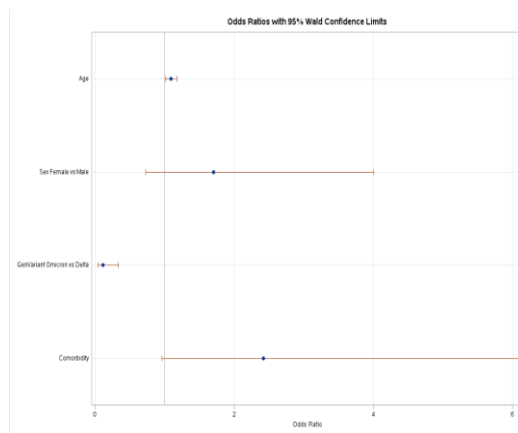
## ЛОГИСТИЧЕСКИ РЕГРЕСИОНЕН АНАЛИЗ

Мултивариативният логистичен регресионен модел показва значими връзки между тежките промени и възрастта и вариант на

вируса, докато наличието на придружаващи заболявания и полът не показват статистически значим ефект (Таблица 17, Фиг. 13). С всяка допълнителна година на възрастта вероятността за тежки промени нараства умерено, но значително с около 8.8% (aOR 1.088, 95% CI: 1.008 - 1.174). Коригираният коефициент на вероятност за *Omicron* спрямо *Delta* е 0.114 (95% CI: 0.039 - 0.331,  $p < 0.0001$ ), което показва, че вариантът *Omicron* е свързан с около 89% по-ниска вероятност за тежки промени. Въпреки че съпътстващите заболявания не са статистически значими, коригираният коефициент на вероятност е 2.417 (95% CI: 0.958 - 6.095) и предполага потенциална тенденция, при която съпътстващите заболявания може да увеличат вероятността за тежки промени. Беше проведен анализ на клиничните признаци и лабораторните изменения като потенциални предиктори за тежки рентгенологични отклонения, но значимост не беше установена в нито един модел.

Таблица 17. Логистически регресионен модел за тежки рентгенологични промени

| Променлива              | OR (95% CI) без корекция     | Коригиран коефициент на вероятност (aOR) за възраст, пол и съпътстващи заболявания |
|-------------------------|------------------------------|--|
| Възраст                 | <b>1.182 (1.109 - 1.260)</b> | <b>1.088 (1.008 - 1.174)</b>   |
| Пол (женски)            | 1.552 (0.733 - 3.289)        | 1.701 (0.723 - 4.001)  |
| SARS-CoV-2 вариант      | <b>0.087 (0.032 - 0.233)</b> | <b>0.114 (0.039 - 0.331)</b>   |
| Съпътстващи заболявания | <b>2.981 (1.400 - 6.348)</b> | 2.417 (0.958 - 6.095)  |



Фигура 13. Forest plot с коефициент на вероятност за тежки рентгенологични изменения при деца с COVID-19 (n=311)

### 5.6.2 Сравнение между SARS-CoV-2 Omicron BA.1/BA.2 (Ранен) и SARS-CoV-2 Omicron BA.5 (Късен)

Таблица 18 представя честотата на рентгенологичните изменения и тежките отклонения между ранния и късния етап на Omicron през 2022 г.. Резултатите показват значими разлики между двата етапа за някои рентгенови находки: общите рентгенови промени, инфилтративните промени, и двустранните промени са по-чести в ранния етап. Въпреки това разлика в тежките промени не се наблюдава, поради което регресионен анализ не е проведен. Вместо това е анализиран рискът за всякакви рентгенологични изменения.

Таблица 18. Сравнение между ранните и късните подварианти на Omicron по отношение на рентгенологичните изменения.

| Променлива                           | Ранен Omicron (n=95) | Късен Omicron (n=103) | Тест   | р-стойност    |
|--------------------------------------|----------------------|-----------------------|--------|---------------|
| Рентгенологични изменения (всякакви) | 28 (29.47%)          | 14 (13.59%)           | 7.4582 | <b>0.0063</b> |
| Инфилтративни                        | 10 (10.53%)          | 3 (2.91%)             | 4.6698 | <b>0.0307</b> |

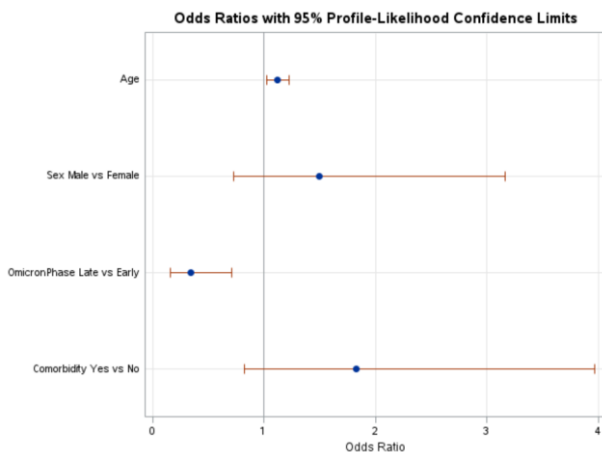
|            |             |           |        |               |
|------------|-------------|-----------|--------|---------------|
| Двустранни | 13 (13.68%) | 3 (2.91%) | 7.7196 | <b>0.0055</b> |
|------------|-------------|-----------|--------|---------------|

## ЛОГИСТИЧЕСКИ РЕГРЕСИОНЕН АНАЛИЗ

Късните подварианти на *Omicron* от 2022 г., са свързани с около 64% по-нисък риск за всякакви рентгенологични отклонения в сравнение с ранния период (aOR 0.342, 95% CI: 0.158–0.709). Възрастта е значим предиктор за изхода, като с увеличаването на възрастта рискът нараства с около 12% за всяка година (OR 1.12, 95% CI: 1.03–1.21; aOR 1.120, 95% CI: 1.023–1.227). Полът не показва статистически значима връзка, въпреки че момчетата са с малко по-висок риск в коригирания модел (aOR 1.496, 95% CI: 0.725–3.159). Наличието на придружаващо заболяване е свързано с повишен риск в некоригирания модел (OR 2.12, 95% CI: 1.02–4.38), но тази връзка губи статистическа значимост след корекция за възраст и пол (aOR 1.825, 95% CI: 0.820–3.968).

Таблица 19. Логистически регресионен анализ за ролята на варианта на *Omicron* при развитието на рентгенологични отклонения (n=196)

| Променлива                              | OR (95% CI)             | aOR (95% CI) за пол, възраст и коморбидност |
|---|-------------------------|---|
| Възраст (години)                        | <b>1.12 (1.03-1.21)</b> | <b>1.120 (1.023–1.227)</b>                  |
| Пол (ref = Женски)                      | 1.33 (0.67-2.68)        | 1.496 (0.725–3.159)                         |
| Вариант на <i>Omicron</i> (ref = късен) | <b>0.37 (0.18-0.76)</b> | <b>0.342 (0.158–0.709)</b>                  |
| Коморбидност (ref да)                   | <b>2.12 (1.02-4.38)</b> | 1.825 (0.820–3.968)                         |



Фигура 14. Роля на подварианта на *Omicron* при развитие на рентгенологични отклонения ( $n=196$ )

## 5.7 ЗАДАЧА 7: ИЗХОД ОТ ЗАБОЛЯВАНЕТО

### 5.7.1 ПРИЛАГАНО ЛЕЧЕНИЕ

#### 5.7.1.1 Сравнение между групите *SARS-CoV-2 Delta* и *Omicron*

При сравнение на приложеното лечение между пациентите с *Delta* и *Omicron* варианти на *SARS-CoV-2* се наблюдават значителни разлики в някои от използваните медикаменти. Приложението на антибиотици е значително по-често сред пациентите с *Delta* (41.59%) в сравнение с *Omicron* (16.16%), като разликата е статистически значима ( $p < 0.0001$ ). Подобна тенденция се наблюдава и при използването на антиагреганти, които са приложени при 20.35% от пациентите с *Delta* срещу 1.52% от тези с *Omicron* ( $p < 0.0001$ ). Приложението на кортикостероиди е малко по-високо при *Delta* (14.16%) спрямо *Omicron* (8.08%), но разликата не

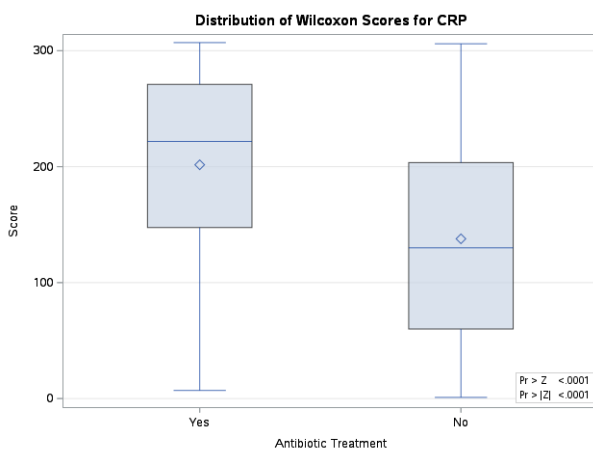
достига статистическа значимост ( $p = 0.0897$ ). За разлика от това, антивирусни лекарства са използвани само при пациенти с *Delta* (2.65%), без приложение при тези с *Omicron*, което е статистически значима разлика ( $p = 0.0212$ ). Не се наблюдават значими разлики при използването на кислородотерапия ( $p = 0.7347$ ), бета-2 агонисти ( $p = 0.1193$ ) и антимиотици ( $p = 0.4492$ ).

Допълнителни анализи за установяване на факторите, водещи до съответното лечение, проведох за променливите с не по-малко от 30 случая на група (общо 60), което се изисква при провеждане на логистически регресионен анализ с до 3 потенциални фактора едновременно.

### **АНТИБИОТИЧНО ЛЕЧЕНИЕ**

Пациентите на антибиотично лечение са със значително по-висока средна възраст (6.57 срещу 2.58 години,  $p < 0.0001$ ) и по-дълъг болничен престой (6.34 срещу 4.00 дни,  $p < 0.0001$ ). Разпределението по възрастови групи показва различия, като най-голям дял на пациентите с антибиотично лечение е наблюдаван при децата под 1 година (26.58% срещу 46%) и между 13 и 18 години (27.85% срещу 4%). Полът също оказва влияние – момчетата са по-често са приемали антибиотик (63.29% срещу 47.84%,  $p = 0.0176$ ). По отношение на вирусния вариант, пациентите с *Delta* варианта са били значително по-често на антибиотично лечение (59.49% срещу 28.45%,  $p < 0.0001$ ). Средният брой симптоми в първите 24 часа от постъпването, както и индексът на тежестта са значително по-високи

при деца, лекувани с антибиотик. Относно коморбидностите, значими разлики са установени при затлъстяването (12.66% срещу 1.29%,  $p < 0.0001$ ) и невродегенеративните заболявания (7.59% срещу 0.86%,  $p = 0.0011$ ). Освен това, рентгенологични промени, включително интерстициални и инфилтративни изменения, са били значително по-чести при пациентите, лекувани с антибиотик.



Фигура 15. Сравнение на средните стойности на CRP при пациенти с и без антибиотично лечение в цялата кохорта.

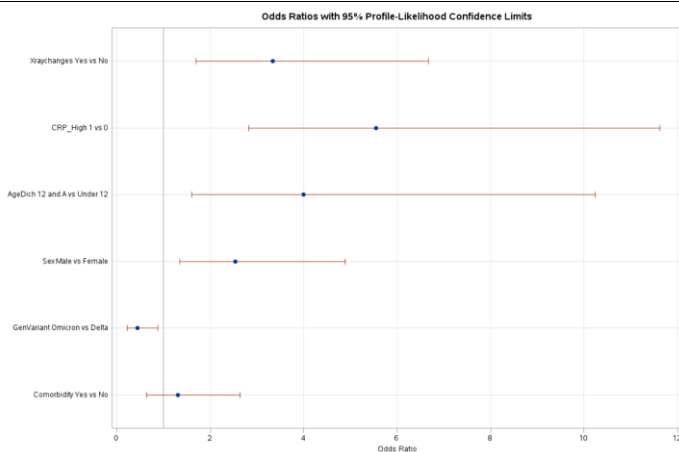
## ЛОГИСТИЧЕСКИ РЕГРЕСИОНЕН АНАЛИЗ

Едновариантният логистичен регресионен анализ (Таблица 20) показва, че *Omicron* е свързан с около 73% по-ниска вероятност за антибиотично лечение (OR 0.271, 95% CI: 0.158–0.459) преди корекция за пол, възраст и наличие на придружаващо заболяване. В пълния модел (с включени предиктори) възрастта запазва водещо значение (aOR 3.991, 95% CI: 1.609–10.240), полът остава съществен фактор (aOR 2.531, 95% CI: 1.351–4.894), а *Omicron* инфекцията е

асоциирана с около 60% по-нисък риск (aOR 0.404, 95% CI 0.22–0.73). Коморбидността губи значимост, докато CRP (aOR 5.552, 95% CI: 2.825–11.619) и рентгеновите промени (aOR 3.344, 95% CI: 1.700–6.676) продължават да бъдат независими предиктори. Други лабораторни показатели като PaCO<sub>2</sub>, кислородна сатурация, моноцити, гранулоцити, хемоглобин, LGR и LMR са значими само в едновариантните анализи, но не и в многовариантния модел.

Таблица 20. Логистически регресионен анализ за предиктори на антибиотичното лечение в цялата кохорта (n=311)

| Променлива  | OR (95% CI)           | aOR за Пол, Възраст, Коморбидност | aOR с предиктори    |
|---|-----------------------|-----------------------------------|---------------------|
| Възраст (години)  | 1.164 (1.107–1.226)   | 1.139 (1.07–1.21)                 | 3.99 (1.61 - 10.24) |
| Пол (F)   | 1.879 (1.118–3.205)   | 2.446 (1.36–4.53)                 | 2.53 (1.35 - 4.89)  |
| Генетичен Вариант ( <i>Omicron</i> срещу <i>Delta</i> ) | 0.271 (0.158–0.459)   | 0.404 (0.22–0.73)                 | 0.45 (0.23 - 0.88)  |
| Коморбидност, Да  | 2.119 (1.218–3.665)   | 1.345 (0.69–2.56)                 | 1.31 (0.63 - 2.64)  |
| CRP>10 mg/l   | 1.024 (1.014 - 1.036) | -                                 | 5.55 (2.82 - 11.62) |
| Рентгенови промени (Да)                                 | 5.589 (3.249-9.829)   | -                                 | 3.34 (1.70 - 6.67)  |



Фигура 16. Логистически регресионен анализ за предиктори на антибиотичното лечение в цялата кохорта (n=311)

### **5.7.1.2 Сравнение между *SARS-CoV-2 Omicron BA.1/BA.2* (Ранен) и *BA.5* (Късен) по отношение на прилагано лечение**

При сравнение на прилаганото лечение при пациентите с ранни и късни подварианти на *Omicron* през 2022 г. не се установяват тенденции или статистически достоверни разлики между двете групи ( $p > 0.005$ )

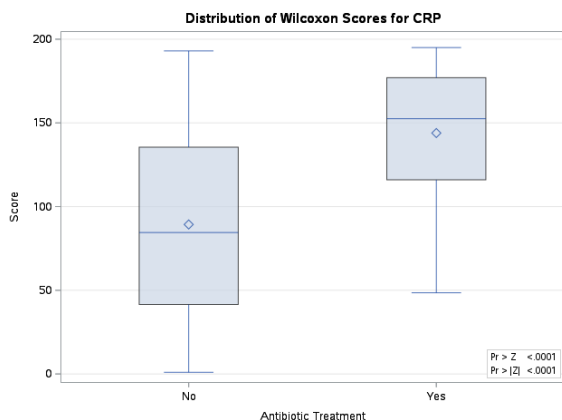
#### **АНТИБИОТИЧНО ЛЕЧЕНИЕ ПРЕЗ 2022 Г.**

Във връзка с ролята на антибиотичното лечение при сравнението на *Delta* и *Omicron*, проведох допълнителен анализ и за сравнение на подвариантите, въпреки липсата на статистически значима разлика. Също така поради ниския брой случаи на всяка група по отношение на подвариантата на вируса ( $< 30$ ) резултатите трябва да се интерпретират внимателно и да се използват единствено като насочващи, а не като окончателни.

Антибиотик са получили 32 (16%) от пациентите, докато 166 (84%) не са лекувани с такъв. Пациентите, които са получавали антибиотично лечение, са били по-възрастни (средна възраст 3.92 срещу 1.91 години,  $p = 0.0032$ ) и са имали по-дълъг болничен престой (4.81 срещу 3.55 дни,  $p = 0.0004$ ). Значими разлики са наблюдавани и при наличието на придружаващо затлъстяването (3.13% срещу 0%,  $p = 0.0224$ ), невродегенеративните (9.38% срещу 1.20%,  $p = 0.007$ ), и дихателните заболявания (3.13% срещу 0%,  $p = 0.0224$ ).

Някои клинични симптоми, като болка в гърлото (15.63% срещу 4.22%,  $p = 0.0133$ ), тахипнея (37.50% срещу 21.08%,  $p = 0.0457$ ), и лимфаденопатия (12.50% срещу 3.01%,  $p = 0.0183$ ), също са били значително по-чести сред пациентите с антибиотично лечение. За останалите изследвани характеристики, като пола, подварианта на *Omicron*, не са установени значими разлики.

Резултатите от сравнителния анализ на лабораторните показатели между пациентите с и без антибиотично лечение показват, че нивата на С-реактивния протеин (CRP) са значително по-високи при пациентите с антибиотично лечение ( $32.85 \pm 24.63$  срещу  $16.39 \pm 15.64$ ,  $p < 0.0001$ ), което е индикация за по-силен възпалителен процес в тази група (Фиг. 17). Останалите показатели не показват статистически значими разлики, въпреки че някои от тях, като левкоцитите ( $p = 0.0903$ ) и хемоглобина ( $p = 0.1249$ ), показват статистическа тенденция.



Фигура 17. Сравнение на средните стойности на CRP при случаите от кохортата *Omicron* ( $n=198$ ).

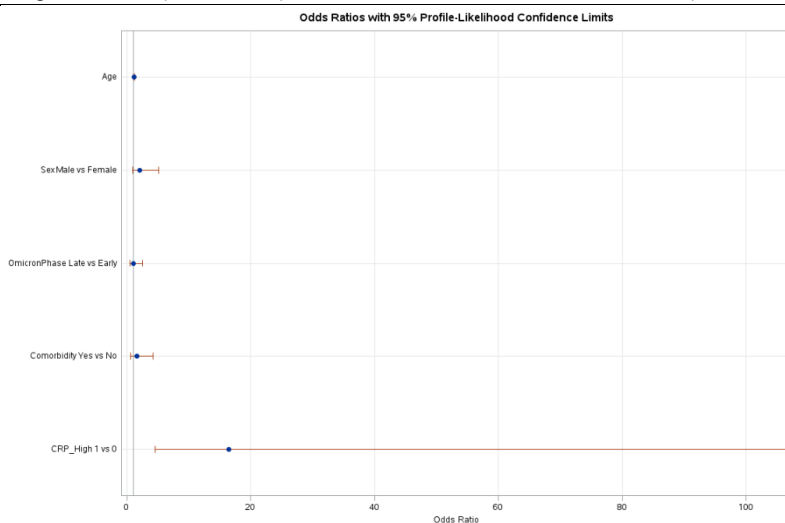
## ЛОГИСТИЧЕСКИ РЕГРЕСИОНЕН АНАЛИЗ ЗА АНТИБИОТИЧНО ЛЕЧЕНИЕ ПРЕЗ 2022 Г.

Възрастта играе важна роля, като увеличението ѝ е свързано с по-висока вероятност за антибиотично лечение (OR 1.130, 95% CI: 1.034–1.233) – т.е с 13% за всяка година на детето. Сред възрастовите групи, пациентите на възраст 13-18 години имат значително по-висок шанс за антибиотично лечение в сравнение с тези под 1 година (OR 6.617, 95% CI: 1.413–31.300). Нивата на CRP отново показват значително влияние, като по-високите стойности са свързани с по-голяма вероятност за лечение (OR 1.039, 95% CI: 1.020–1.060). Сред симптомите, болката в гърлото (OR 4.206, 95% CI: 1.172–14.158) и увеличените лимфни възли (OR 4.600, 95% CI: 1.082–18.430) също показаха значима асоциация с антибиотично лечение.

Заразяването с ранните или късните подварианти на *Omicron* през 2022 г. не са предиктор за прилагане на антибиотично лечение. Възрастта остава ключов предиктор във всички модели. При включване на пол, възраст, коморбидности и вирусния вариант, се вижда, че с всяка година на детето вероятността за антибиотично лечение се покачва с 13% (aOR 1.135, 95% CI: 1.034–1.245), което потвърждава стабилната ѝ роля като фактор за антибиотично лечение сред изследваните пациенти. Повишен CRP (>10 mg/l) е изключително силен предиктор OR = 16.418 (95% CI: 4.540–106.415) и ясно показва връзката между повишените нива на възпаление и прилагането на антибиотично лечение.

Таблица 21. Логистически регресионен анализ за предиктори на антибиотичното лечение в кохортата Omicron (n=198)

| Променлива           | OR (95% CI)                  | а OR (95% CI) за Пол, Възраст, Коморбидност и Вариант | OR (95% CI) за предиктор CRP>10 |
|----------------------|------------------------------|---|---------------------------------|
| Възраст              | <b>1.130 (1.034 - 1.233)</b> | <b>1.135 (1.034–1.245)</b>                            | <b>1.13 (1.02-1.26)</b>         |
| Пол (Ф)              | 1.707 (0.794-3.809)          | 1.964 (0.885–4.577)                                   | 2.05 (0.87-5.07)                |
| Вариант (Ref: ранен) | 0.884 (0.363 - 1.671)        | 0.750 (0.339–1.640)                                   | 1.04 (0.44-2.45)                |
| Коморбидност (Да)    | 1.650 (0.713-3.663)          | 1.281 (0.518–2.986)                                   | 1.64 (0.61-4.23)                |
| CRP>10 mg/l          | <b>1.039 (1.020 - 1.060)</b> |   | <b>16.4 (4.54-106.4)</b>        |



Фигура 18. Логистически регресионен анализ за предиктори на антибиотичното лечение в кохортата Omicron (n=198)

## 5.7.2 ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТ НА ХОСПИТАЛИЗАЦИЯ

### 5.7.2.1 Сравнение между групите SARS-CoV-2 Delta и Omicron

Таблица 22 показва средната продължителност на хоспитализация за кохортите *Delta* срещу *Omicron*. По време на *Delta* продължителността е по-дълга (6.07 дни) в сравнение с

*Omicron* (3.76 дни), което показва статистически значима разлика ( $p < .0001$ ).

Таблица 22. Средна продължителност на хоспитализацията между *Delta* и *Omicron*

| Променлива     | <i>Delta</i> (n=113) | Мин-Макс | <i>Omicron</i> (n=198) | Мин-Макс | Тест   | p-стойност |
|----------------|----------------------|----------|------------------------|----------|--------|------------|
| Престой* (дни) | 6.07±3.07            | 2 - 17   | 3.76 ± 1.87            | 1 - 13   | 7.5668 | <.0001     |

\*Поради неравномерното разпределение на случаите е използван тестът на Mann-Whitney U.

За категоризация на продължителността на хоспитализацията за цялата група, включваща случаите с *Delta* и *Omicron*, беше избрана медианата. Средната продължителност на хоспитализацията за всички пациенти е 4 дни. Тази стойност представлява централна точка, която ефективно разделя по-кратките и по-дългите болнични престои и предоставя балансиран праг за анализ. Следователно, хоспитализациите бяха класифицирани като "кратки" ( $\leq 4$  дни) и "дълги" ( $> 4$  дни) за тази група.

Пациентите с вариант *Delta* имат по-висок дял на дълъг престой (64.10%) в сравнение с тези с вариант *Omicron* (35.90%), като разликата е статистически значима ( $p < 0.0001$ ). По-голям дял от пациентите на възраст под 1 година и между 1 и 4 години имат дълъг престой в сравнение с по-възрастните деца (28.39,  $p < 0.0001$ ). Полът не показва значима връзка с продължителността на престоя ( $p=0.5691$ ). Относно придружаващите заболявания, пациентите със затлъстяване и невродегенеративни заболявания имат значимо по-висок дял на дълъг престой ( $p = 0.0004$  и  $p = 0.0032$ ). Ниското тегло

при раждане и хематологичните заболявания също показват връзка с по-дълъг престой ( $p = 0.0332$  и  $p = 0.0229$ ).

Кашлицата е по-често срещана при пациенти с продължителен престой (54.70%) в сравнение с тези с кратък престой (40.72%), като разликата е статистически значима ( $p = 0.0166$ ). Също така, гаденето ( $p = 0.034$ ), мускулно-ставни болки ( $p = 0.0162$ ), и тахипнеята ( $p = 0.0184$ ) показват значима връзка с по-дълъг престой.

Пациентите с дълъг престой показват значими разлики в стойностите на парциалното налягане на въглеродния диоксид и хемоглобин, със стойности на значимостта  $p = 0.0328$  и  $p = 0.0241$ . Освен това, CRP също показва значима разлика между двете групи ( $p = 0.0417$ ), като стойностите са по-високи при пациентите с дълъг престой.

Изследваните клинични и рентгенологични променливи, както и приложеното лечение, са свързани със значими различия в продължителността на болничния престой. Рентгенологичните изменения са по-чести при пациентите с дълъг престой (58.97%) в сравнение с тези с кратък престой (23.71%). Също така, интерстициалните и инфилтративните изменения са значимо по-чести при пациентите с дълъг престой ( $p = 0.0415$  и  $p < 0.0001$ ).

По отношение на лечението, употребата на антибиотици и антиагреганти е значимо по-честа сред пациентите с дълъг престой

( $p < 0.0001$ ). Антивирусните препарати също показват значима връзка с дълъг престой ( $p = 0.025$ ).

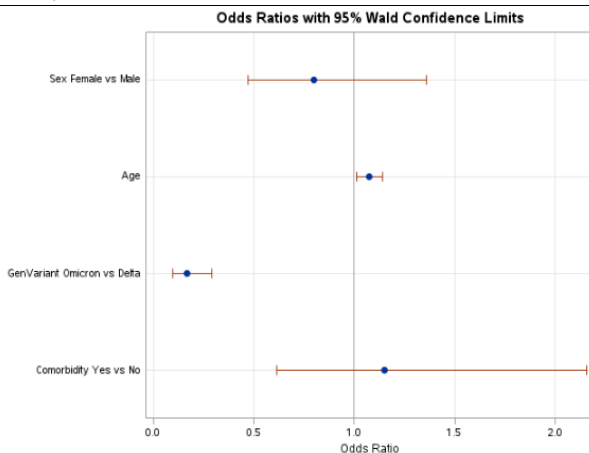
## **ЛОГИСТИЧЕСКИ РЕГРЕСИОНЕН АНАЛИЗ ЗА ПРОДЪЛЖИТЕЛЕН БОЛНИЧЕН ПРЕСТОЙ НАД 4 ДНИ**

Бяха проведени еднофакторни и многофакторни логистични регресионни анализи за идентифициране на значими предиктори за (Таблица 23). Инфекцията с варианта *Omicron* беше свързана със значително по-нисък риск в сравнение с варианта *Delta* (OR = 0.652; 95% CI: 0.552–0.771;  $p < 0.0001$ ). В еднофакторния анализ женският пол беше свързан с по-нисък риск от продължителна хоспитализация по повод на COVID-19 при деца (OR 0.876; 95% CI 0.798–0.962). Всяка допълнителна година от възрастта увеличава шанса за продължителен престой с 13.5% (OR 1.135; 95% CI: 1.079–1.193). Наличието на придружаващо заболяване увеличава шанса за тежко протичане (OR 1.512; 95% CI: 1.298–1.761). Сред лабораторните показатели, по-високото парциално налягане на въглероден диоксид беше свързано с продължителен престой (OR 1.074 за всяко увеличение с единицата mm Hg; 95% CI: 1.005–1.148;  $p = 0.034$ ). Повишените нива на хемоглобин също показаха значима връзка (OR = 1.020 за всяко увеличение с g/dL; 95% CI: 1.002–1.038;  $p = 0.0258$ ). Броят на левкоцитите и нивата на С-реактивния протеин бяха близо до значимост (съответно OR = 1.060; 95% CI: 0.994–1.131 и OR = 1.008; 95% CI: 1.000–1.017).

След корекция за пол, възраст, вариант на вируса и наличие на съпътстващи заболявания, възрастта и вариантът на вируса останаха значими предиктори за продължителна хоспитализация (Фиг. 19). Вариантът *Omicron* продължи да бъде свързан с около 84% по-нисък риск в сравнение с варианта *Delta* (aOR 0.169; 95% CI: 0.098–0.293) за продължителен болничен престой. Всяка допълнителна година от възрастта беше свързана с увеличение на шанса с 7.6% (aOR 1.076; 95% CI: 1.014–1.141). Женският пол и съпътстващите заболявания не показаха значима връзка след корекцията. При включване на значимите симптоми и признаци в модела, възрастта (aOR 1.089; 95% CI: 1.021–1.161) и вариантът на вируса (aOR = 0.151; 95% CI: 0.084–0.272) останаха значими. Сред симптомите, само тахипнеята е значим предиктор за продължителна хоспитализация след корекцията (aOR 2.203; 95% CI: 1.092–4.444). Когато бяха добавени значимите лабораторни показатели към модела, възрастта (aOR 1.099; 95% CI: 1.021–1.184) и вариантът на вируса (aOR 0.164; 95% CI: 0.093–0.291) продължиха да бъдат значими предиктори. Повишеният брой на левкоцитите стана значимо свързан с увеличен риск (aOR 1.103 за всяко увеличение с  $10^9/L$ ; 95% CI: 1.019–1.194).

Таблица 23. Едновариабилен и мултивариабилен логистически регресионен анализ при деца с COVID-19 по отношение риска за продължителен болничен престой.

| Променлива              | OR (95% CI)                | aOR (95% CI) за пол, възраст, вариант и коморбидност | aOR (95% CI) и за значителните симптоми и признаци | aOR (95% CI) и за значителните лабораторни показатели |
|-------------------------|----------------------------|--|--|---|
| Пол (Ref M)             | <b>0.876 (0.798-0.962)</b> | 0.801 (0.473 - 1.357)                                | 0.818 (0.472 - 1.419)                              | 0.802 (0.460 - 1.396)                                 |
| Възраст (год.)          | <b>1.135 (1.079-1.193)</b> | <b>1.076 (1.014 - 1.141)</b>                         | <b>1.089 (1.021 - 1.161)</b>                       | <b>1.099 (1.021 - 1.184)</b>                          |
| Вариант (Ref: Delta)    | <b>0.652 (0.552-0.771)</b> | <b>0.169 (0.098 - 0.293)</b>                         | <b>0.151 (0.084 - 0.272)</b>                       | <b>0.164 (0.093 - 0.291)</b>                          |
| Придружаващо заболяване | <b>1.512 (1.298-1.761)</b> | 1.150 (0.614 - 2.156)                                | 1.062 (0.549 - 2.056)                              | 1.081 (0.559 - 2.087)                                 |
| Тахипнея (Да)           | <b>1.400 (1.166-1.679)</b> | -  | <b>2.203 (1.092 - 4.444)</b>                       | -   |
| WBC                     | 1.060 (0.994-1.131)        | -  | -  | <b>1.103 (1.019 - 1.194)</b>                          |



Фигура 19. Коефициент на вероятността за продължителен болничен престой при варианта Omicron спрямо Delta след корекция за пол, възраст и наличие на придружаващо заболяване

### 5.7.1.2 Сравнение между SARS-CoV-2 Omicron BA.1/BA.2 (Ранен) и BA.5 (Късен)

Таблица 24 сравнява ранната и късната фаза на Omicron, като през първите месеци на 2022 г. е наблюдавана по-дълга

продължителност на хоспитализация (средно 4.02 дни) в сравнение със следващите месеци (средно 3.47 дни), също статистически значима разлика ( $p = 0.0217$ ).

Таблица 24. Средна продължителност на хоспитализация – ранен и късен *Omicron*

| Променлива    | Ранен <i>Omicron</i><br>(n=95, SD) | Мин-Макс | Късен <i>Omicron</i><br>(n=103, SD) | Мин-Макс | тест   | p-стойност |
|---------------|------------------------------------|----------|-------------------------------------|----------|--------|------------|
| Престой*(дни) | 4.07 ± 1.92                        | 1 - 11   | 3.47 ± 1.78                         | 1 - 10   | 2.6511 | 0.008      |

\*Поради неравномерното разпределение на случаите е използван тестът на Mann-Whitney U.

За подгруповия анализ в рамките на случаите с *Omicron* беше използвана медиана от 3 дни. Тези стойности бяха избрани като прагове, като хоспитализациите бяха класифицирани като "кратки"  $\leq 3$  дни и "дълги"  $> 3$  дни.

При сравняване на групите с кратък престой (n=136) и дълъг престой (n=62), не се установиха статистически значими разлики по отношение на пола ( $p=0.5521$ ), средната възраст ( $p=0.624$ ) и подварианта на *Omicron* (ранен или късен,  $p=0.0779$ ). Значима разлика беше установена единствено при невродегенеративната придружаваща патология ( $p=0.0174$ ), като пациентите с дълъг престой показаха по-висока честота на тези заболявания (6.45% срещу 0.74%).

При сравняване на симптомите между групите с дълъг престой (n=62) и кратък престой (n=136), се установиха статистически значими разлики при наличието на кожно-лигавични промени ( $p=0.0198$ ) и конюнктивит ( $p=0.0064$ ). Пациентите с кратък престой показаха по-висока честота на муко-кожни промени

(67.68% срещу 28.79%) и конюнктивит (66.67% срещу 27.27%) в сравнение с тези с дълъг престой. При останалите симптоми не се наблюдаваха значими разлики между двете групи.

При сравнение на лабораторните показатели между пациентите с дълъг престой и кратък престой, се установи статистически значима разлика единствено в нивата на С-реактивния протеин (CRP) ( $p=0.005$ ). Пациентите с дълъг престой показаха значително по-високи средни стойности на CRP ( $24.46 \pm 24.05$  mg/L). При анализ на патологичните стойности на тези параметри, не се установиха значими разлики между двете групи ( $p>0.05$ ). Въпреки че честотата на гранулоцитозата беше по-честа при пациентите с дълъг престой (11.29% срещу 4.41%), тази разлика не достигна статистическа значимост ( $p=0.0699$ ).

При сравняване на допълнителните диагностични и терапевтични променлив между пациентите с дълъг и кратък престой, се установи статистически значима разлика единствено в употребата на антибиотици ( $p=0.0382$ ). Пациентите с кратък престой показаха по-висока честота на употреба на антибиотици (8.59% срещу 7.58%) в сравнение с тези с дълъг престой. Останалите параметри, включително наличието на коинфекции ( $p=0.6093$ ), рентгенографски промени ( $p=0.1491$ ), тип на промените (интерстициални или инфилтратни), едностранни или двустранни изменения, приложение на кислородна терапия ( $p=0.6647$ ), кортикостероиди ( $p=0.5778$ ), антиагреганти ( $p=0.9394$ ) и бета-2

агонисти ( $p=0.1809$ ), не показаха статистически значими разлики между двете групи.

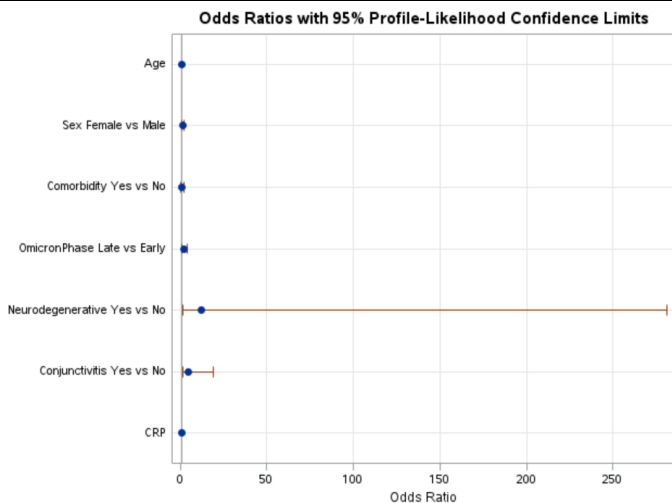
## ЛОГИСТИЧЕСКИ РЕГРЕСИОНЕН АНАЛИЗ ЗА ПРОДЪЛЖИТЕЛЕН БОЛНИЧЕН ПРЕСТОЙ ПРЕЗ 2022 Г.

При провеждане на логистичен регресионен анализ бяха идентифицирани няколко значими предиктора за продължителния престой (>3 дни) в болница (Таблица 25). Пациентите с инфекция от ранните подварианти на *Omicron* през 2022 г. имаха повишен риск от дълъг престой, със коефициент на вероятност (aOR) 1.980 (95% CI: 1.026 - 3.911) при моделиране с всички значими предиктори. Наличието на невродегенеративно заболяване също беше свързано със значително по-висок риск от продължителна хоспитализация, със aOR от 12.044 (95% CI: 1.275 - 281.101). Конюнктивитът се оказа значим предиктор, със aOR от 4.679 (95% CI: 1.341 - 19.008). Повишените нива на С-реактивен протеин (CRP) също бяха асоциирани с по-дълъг престой, със aOR от 1.022 (95% CI: 1.004 - 1.041) (Фиг. 20). Полът, възрастта и наличието на съпътстваща патология не показаха статистически значима връзка с продължителността на хоспитализацията.

Таблица 25. Логистически регресионен анализ за предиктори на продължителен болничен престой при деца през 2022 г. по повод COVID-19.

| Променлива     | OR (95% CI)           | aOR (95% CI) за пол, възраст, подвариант и придружаващо заболяване | aOR (95% CI) за всички значителни предиктори |
|----------------|-----------------------|--|--|
| Възраст (год.) | 1.021 (0.940 - 1.109) | 1.015 (0.928 - 1.104)  | 0.970 (0.866 - 1.069)                        |
| Пол (Ref: Ф)   | 1.200 (0.658 -        | 1.195 (0.650 - 2.202)  | 1.190 (0.620 - 2.294)                        |

|                                  |                               |                       |                               |
|----------------------------------|-------------------------------|-----------------------|-------------------------------|
|                                  | 2.189)                        |                       |                               |
| Коморбидност (да)                | 1.133 (0.574 - 2.236)         | 1.103 (0.537 - 2.210) | 0.982 (0.431 - 2.138)         |
| Ранен срещу късен <i>Omicron</i> | 1.729 (0.938 - 3.189)         | 1.725 (0.940 - 3.213) | <b>1.980 (1.026 - 3.911)</b>  |
| Невродегенеративно               | <b>9.310 (1.018 - 85.109)</b> | -                     | <b>12.044 (1.27 - 281.1)</b>  |
| Конюктивит                       | <b>4.889 (1.41 - 16.91)</b>   | -                     | <b>4.679 (1.341 - 19.008)</b> |
| CRP (за всяка единица)           | <b>1.022 (1.01 - 1.04)</b>    | -                     | <b>1.022 (1.004 - 1.041)</b>  |



Фигура 20. Модел с коефициент на вероятността за продължителен болничен престой при деца с COVID-19 през 2022 г.

## 5.7.2 ПРЕВЕЖДАНЕ В ИНТЕНЗИВНО ОТДЕЛЕНИЕ

По отношение на необходимостта от превеждане в интензивно отделение, не се наблюдава статистически значима разлика между пациентите, инфектирани с варианта *Delta*, и тези с варианта *Omicron* (Таблица 26). От общо 113 деца с *Delta*, 6 (1.93%) бяха преведени в интензивно отделение, докато от 198 пациенти с *Omicron*, 4 (1.29%) изискваха интензивни грижи ( $p = 0.1137$ ). Няма

докладвани случаи на механична вентилация и прилагане на ЕСМО в двете групи.

При сравнение между ранния и късния период при подвариантите на *Omicron* също не се установи значима разлика. От пациентите с ранен *Omicron*, 3 (1.52%) бяха преведени в интензивно отделение, докато при късния *Omicron* имаше 1 такъв случай (0.51%) ( $p = 0.2745$ ). Поради това не могат да се проведат допълнителни анализи по отношение на риска за превеждане в интензивно отделение.

Таблица 26. Сравнение на деца, нуждаещи се от лечение в интензивно отделение по повод COVID-19 в периода август 2021 г. до декември 2022 г.

|            | <i>Delta</i><br>(n=113, %)    | <i>Omicron</i><br>(n=198, %)  | Общо<br>n (%) | Тест   | p-стойност |
|------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------|--------|------------|
| Превеждане | 6 (1.93%)                     | 4 (1.29%)                     | 10 (3.22%)    | 2.5015 | 0.1137     |
|            | Ранен <i>Omicron</i><br>n (%) | Късен <i>Omicron</i><br>n (%) | Общо<br>n (%) | Тест   | p-стойност |
| Превеждане | 3 (1.52%)                     | 1 (0.51%)                     | 4 (2.02%)     | 1.1942 | 0.2745     |

### 5.7.3 ЛЕТАЛЕН ИЗХОД

В проучването не са регистрирани смъртни случаи сред изследваните пациенти. Поради тази причина не могат да бъдат представени резултати или направени изводи относно смъртността. Това може да се дължи на ефективността на по-ниската вирулентност на изследваните варианти и подварианти на *SARS-CoV-2* в периода 2021-2022 г., на недостатъчен брой изследвани пациенти или на други специфичните характеристики на изследваната популация.

## Глава VI. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

### 6.1 ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от настоящото проучване показват ясно разпределение на различните варианти на *SARS-CoV-2* сред хоспитализираните деца в периода от август 2021 г. до декември 2022 г. в началото на периода доминира *Delta* вариантът, който постепенно се измества от *Omicron* варианта към края на 2021 г. и началото на 2022 г. Това съответства на глобалните тенденции по разпространение на тези варианти (192,194,195). Изненадващо подвариантът BA.4 не е установен сред изследваната популация.

Средната възраст на пациентите с *Delta* вариант е значително по-висока (около 6 години) в сравнение с *Omicron* групата (около 2 години). Това се обяснява с по-високата заразяемост на *Omicron* варианта сред по-малките деца или значително по-високия абсолютен брой инфекции сред детската популация (196,197). При сравнение между ранните и късните подварианти на *Omicron* не се установяват достоверни различия както в нашето, така и при проучвания в други държави (198,199).

Относно придружаващите заболявания, *Delta* групата показва по-висока честота на затлъстяване (10.62% срещу 0.51% при *Omicron*), бронхиална астма (8.85% срещу 1.52%) и захарен диабет (2.65% срещу 0.00%). Това предполага, че *Delta* вариантът може да бъде по-свързан с тежки респираторни симптоми и метаболитни нарушения, нарушаващи вродения имунитет, което от своя страна

увеличава риска от хоспитализация при деца с тези състояния (200–202). От друга страна, *Omicron* групата има по-висока честота на хематологични заболявания като анемия (6.06% срещу 0.88% при *Delta*), което в други проучвания е свързано с хронично недохранване, наличие на други придружаващи заболявания, както и повишен риск от смърт (203,204). По-често срещаната анемия следва да се проучи сред по-голяма кохорта. Въпреки това по отношение на общото разпределение на придружаващите заболявания между групите *Delta* и *Omicron*, както и при ранен и късен *Omicron* не се наблюдават достоверни разлики подобно на минало проучване (196).

По отношение на клиничните прояви децата, заразени с *Omicron* вариант или подвариант по-често повишават температури над 39°C (38.38% при *Omicron* срещу 18.58% при *Delta*). Това се свързва с по-високата вирулентност на *Omicron* варианта или с по-силната имунна реакция при децата (205). *Omicron* вариантът е свързан с по-висока честота на намален апетит (56.57% срещу 42.48% при *Delta*), което се свързва със системна проява при по-малките деца (<4 годишна възраст) (206). Пациентите с *Delta* вариант изпитват по-често главоболие (14.16% срещу 3.03%) и болки в гърлото (15.04% срещу 6.06%). Тези разлики вероятно се обясняват с по-голяма възраст на пациентите в групата *Delta*, което се подкрепя от други проучвания, показващи сходна честота за тези симптоми (199,206). Междувременно няма достоверни разлики в

клиничното протичане между ранните и късните подварианти на *Omicron*, но се наблюдава тенденция за повишена честота на температура над 39°C при късните случаи (46,6% срещу 29.5% при ранния *Omicron*), което до този момент не е докладвано в подобни проучвания (199).

Индексът на тежест показва стойност 7.90 за цялата кохорта, с минимални разлики между групите *Delta* и *Omicron* (съответно 7.88 и 7.91), но с по-висока, но статистически незначима разлика при сравняване на ранния и късния *Omicron* - 7.68 за ранния и 8.13 за късния *Omicron*. Това предполага, че независимо от различията в клиничните прояви, общата тежест на заболяването при децата остава сходна между двата варианта, но има тенденция с по-тежко протичане при късния вариант на *Omicron*, което противоречи на друго педиатрично проучване, според което тежестта намалява прогресивно със всеки нов вариант или подвариант (192,199,207). Допълнително това може да се дължи на факта, че тежките и умерено тежки симптоми са разпределени по подобен начин между двете кохорти, което води до сходни стойности на индекса на тежестта. В заключение се наблюдава относителната стабилност на клиничното протичане на COVID-19 при децата, въпреки появата на нови подварианти на вируса. Възможно е имунната система на децата да реагира по сходен начин на различните подварианти на вируса, което води до подобна клинична картина (199).

Лабораторните показатели показва значителни разлики по отношение на хемоглобина, лактата и съотношението лимфоцити към моноцити (LMR) в зависимост от варианта на вируса. Средните нива на хемоглобин са значително по-високи при пациентите с *Delta* ( $126.1 \pm 14.64$  g/L срещу  $121.1 \pm 12.44$  g/L), но без тези отклонения да излизат извън референтните граници. При сравнение между ранните и късните подварианти на *Omicron* също се наблюдава, че нивата на хемоглобина са значително по-ниски при пациентите с късен *Omicron* ( $119.1 \pm 11.38$  g/L срещу  $123.3 \pm 13.20$  g/L при ранния *Omicron*). Това се свързва с по-високата честота на придружаваща анемия при децата с *Omicron* като цяло и особено при късните случаи (208). Докато ретроспективният характер на проучването не позволява установяване на точната причина, други проучвания свързват повишената честота на анемия с хронично недохранване, водещо до развитие на желязо-дефицитна анемия, както и при част от случаите развитие на непълна форма на болестта на Кавасаки(192,209,210). Нивата на лактата също са по-високи при пациентите с *Delta* ( $1.81 \pm 0.65$  срещу  $1.68 \pm 0.65$  mmol/l), но няма разлика между ранния и късния *Omicron*. Това предполага по-тежко протичане и по-силен възпалителен отговор при инфекция с *Delta* варианта (208). По-висока честота на гранулоцитоза се наблюдава при ранния *Omicron* (10.53%) в сравнение с късния *Omicron* (2.91%), въпреки че няма съществена разлика в средните стойности на гранулоцитите, както и при сравнение със средните стойности или

наличието на неутрофилия при случаите на *Delta*. Това може да отразява различия в имунния отговор към различните подварианти или по-високата честота на бактериалните ко-инфекции при случаите от късния *Omicron* (211). Стойностите на LMR са значително по-високи при случаите на *Delta* ( $7.74 \pm 13.71$  срещу  $6.59 \pm 9.81$ ), но също така значително по-високи при късните подварианти на *Omicron* при сравнение с ранните през 2022 г. ( $7.09 \pm 10.49$  срещу  $6.05 \pm 9.03$ ). LMR е използван като възпалителен маркер и прогностичен маркер за тежест на *SARS-CoV-2*, но данните от различните проучвания са противоречиви(212,213). След потвърждение за значителните разлики в стойностите при различните изследвани групи, следва в бъдеще да се оцени стойността на LMR като възпалителен маркер за тежест на заболяването при деца със *SARS-CoV-2* инфекция. Същото се отнася за съотношението гранулоцити към лимфоцити (GLR) като близък представител на съотношението неутрофили към лимфоцити (NLR), за който има подобни данни като прогностичен маркер за тежест (212).

По отношения на микробиологичните изследвания процентът на пациентите със изолирани допълнителни патогени е значително по-висок при пациентите с *Omicron* (29.80%) в сравнение с тези с *Delta* (14.16%). Най-често изолираните патогени са *Haemophilus influenzae* (33.33% от всички случаи с ко-инфекция) и *Staphylococcus aureus* (30.67%). Интересно е да се отбележи, че *Candida albicans*

също е често изолиран патоген, особено при пациентите с *Delta* вариант (43.75% от случаите с ко-инфекция при *Delta*). Тези данни предполагат, че пациентите с *Omicron* вариант са по-податливи на ко-инфекции с бактериални патогени, особено *Haemophilus influenzae* и *Staphylococcus aureus*. Тези открития отговарят на установените закономерности в национално проучване в България (65). При сравнение на честотата на ко-инфекции между ранния и късния *Omicron* не се наблюдава значима разлика. Разпределението на изолираните патогени също е подобно между двете групи, като *Haemophilus influenzae* и *Staphylococcus aureus* остават най-често срещаните патогени. Според редица проучвания ко-инфекцията се свързва с по-тежко протичане на заболяването (215–217). В нашето проучване доказахме по-честата изолация на втори патоген при *Omicron* в сравнение с *Delta* случаите, но без разлика между ранните и късните подварианти на *Omicron*.

При разглеждане на рентгенологичните отклонения се установява, че пациентите с *Delta* вариант имат значително по-висока честота (23.47%) в сравнение с тези с *Omicron* (13.50%). Значими разлики се наблюдават при интерстициалните ( $p = 0.0002$ ) и инфилтративните промени ( $p < 0.0001$ ), както и при двустранните промени ( $p < 0.0001$ ). Това показва, че *Delta* вариантът е свързан с по-тежки и обширни белодробни засягания. Тежките рентгенологични изменения са наблюдавани значително по-често при децата с *Delta* вариант (23%) в сравнение с *Omicron* (2.53%),

което също потвърждава по-тежкото протичане на заболяването при *Delta* (218). Логистичният регресионен анализ подкрепя тези находки и установява, че с нарастване на възрастта вероятността за тежки рентгенологични промени се увеличава с около 8.8% (aOR 1.088, 95% CI: 1.008 - 1.174). Пациентите с *Omicron* имат значително по-ниска вероятност - около 88.6% - за тежки промени в сравнение с тези с *Delta* (aOR 0.114, 95% CI: 0.039 - 0.331). Въпреки че не е статистически значимо, наличието на придружаващи заболявания показва тенденция към увеличаване на вероятността за тежки промени (aOR 2.417, 95% CI: 0.958 - 6.095). При сравнение между ранния и късния етап на *Omicron* вълната през 2022 г. се наблюдават по-висока честота на рентгенологични промени при ранния *Omicron* (29.47%) в сравнение с късния *Omicron* (13.59%), но не се наблюдава значима разлика в честотата на тежките промени между двата подварианта, което до този момент не е проучвано. Тези резултати предполагат, че ранните подварианти на *Omicron* (BA.1/BA.2) са свързани с по-чести рентгенологични изменения в сравнение с късния подвариант BA.5, но тежестта на тези изменения не се различава значимо.

Прилагането на антибиотици при деца със SARS-CoV-2 е съществен проблем. По литературни данни клиничен полза от рутинното прилагане на антибиотици при липса на ко-инфекция (219). Въпреки това в проучването установих, че случаите на *Delta* са лекувани с антибиотици много по-често в сравнение с *Omicron*,

но без разлика в приложението между ранните и късните му подварианти. Установихме, че при преходът към *Omicron* рискът за лечение с антибиотик спада с около 66% при сравнение с *Delta* вълната, водещ предиктор е повишената възпалителна активност (CRP>10 mg/l). Въпреки това злоупотребата с антибиотици остава значителен проблем при вирусните инфекции и трябва да бъде адресиран, особено поради риска от повишена смъртност, свързана с антимикробна резистентност(220).

По отношение на изхода от заболяването разглеждаме продължителността на хоспитализацията, превеждане в интензивно отделение и летален изход. Наблюдаваме значима разлика в продължителността на хоспитализацията между пациентите, заразени с *Delta* и *Omicron* вариантите на SARS-CoV-2. Средната продължителност на болничния престой при пациенти с *Delta* е значително по-дълга ( $6.07 \pm 3.07$  дни) в сравнение с тези с *Omicron* ( $3.76 \pm 1.87$  дни). По-голямата възраст е свързана с по-дълъг болничен престой, като пациентите над 13 години имат по-голям дял на дълъг престой. Наличието на затлъстяване, невродегенеративни заболявания, ниско тегло при раждане и хематологични заболявания е свързано с по-дълъг престой. Рентгенологични отклонения също са по-чести при пациентите с дълъг престой (58.97% срещу 23.71%,  $p < 0.0001$ ). От логистическия регресионен анализ се потвърждава, че всяка допълнителна година се увеличава вероятността за продължителен престой с около 7.6% (aOR = 1.076), че инфекцията

с *Omicron* е свързана с по-нисък риск от продължителен престой в сравнение с *Delta* (aOR = 0.169), че наличието на тахипнея увеличава вероятността за продължителен престой (aOR = 2.203) и че повишен брой левкоцити е свързан с увеличен риск за продължителна хоспитализация (aOR = 1.103) след като се отчете влиянието на пола, възрастта и наличието на придружаващо заболяване. В подгруповия анализ на случаите на ранен и късен *Omicron* се установява, че пациентите с ранния *Omicron* имат по-дълъг престой ( $4.07 \pm 1.92$  дни) в сравнение с тези с късния *Omicron* ( $3.47 \pm 1.78$  дни), което се наблюдава в по-малки граници в други държави (199). От логистическия регресионен анализ се потвърждава, че значими предиктори за продължителен престой са инфекция с ранния *Omicron* (aOR = 1.980), наличие на невродегенеративно заболяване (aOR = 12.044), конюнктивит (aOR = 4.679) и повишен CRP (aOR = 1.022). Тенденцията за намаляване на болничния престой се свързва с предоставяне на по-добри медицински грижи, особено в доболничната помощ (221,222).

Резултатите от настоящото проучване показват, че няма статистически значима разлика в честотата на превеждане в интензивно отделение между пациентите, заразени с *Delta* и *Omicron* вариантите на *SARS-CoV-2*. Тези данни предполагат, че тежестта на заболяването, изискваща интензивно лечение, е сходна между двата варианта при педиатричната популация (192,223,224). Не се установява статистически значима разлика в честотата на

превеждане в интензивно отделение между ранните и късните подварианти на *Omicron*. Това означава, че вероятно *Omicron* варианта не води до значими промени в тежестта на заболяването, изискваща интензивно лечение (225). Рискът значително намалява с въвеждането на препоръчителната ваксинация за деца (23). В проучването не са регистрирани смъртни случаи сред изследваните пациенти. Това може да се дължи на по-ниска вирулентност при децата, както и по-малкия размер на извадката при нисък риск за летален изход в детска възраст (223). Нашите резултати са в съответствие с други проучвания (226). Други проучвания също докладват, че тежките случаи и смъртните случаи са редки при педиатричната популация, независимо от варианта на вируса (199). Въпреки това, някои проучвания показват, че *Delta* вариантът може да бъде свързан с по-тежко протичане при възрастни, но тази тенденция не се наблюдава значимо при деца (227).

## 6.2 ОГРАНИЧЕНИЯ

Извадката от 311 пациенти е ограничена в едно лечебно заведение (СБАЛИПБ “Проф. Иван Киров” гр. София), което може да ограничи генерализацията на резултатите към по-широка популация, като заключения за всички деца в България не могат да се правят. По отношение на клъстерния анализ възможни са неточности при класифицирането на симптомите или при клъстерния анализ, особено при малки клъстери с ниска

вътрешноклъстерна консистентност. Въпреки че извадката е достатъчна за статистически анализ, проучвания с повече пациенти биха могли да предоставят по-подробна информация и да открият по-редки признаци и събития. Проучването не предоставя информация за дългосрочните промени в лабораторните показатели или за възможните късни усложнения като дълъг COVID-19.

Ограниченият брой секвенирани проби в групата *Delta* е възможно да влияе върху валидността на резултатите. Ретроспективният характер на проучването може да въведе изкривявания, свързани с наличността и качеството на данните.

В проучването не са включени и проследени амбулаторни пациенти, което може да представя селекционно въздействие.

Проучването обхваща хоспитализирани деца в периода от м. август 2021 г. до м. декември 2022 г., което може да не отразява влиянието на по-новите подварианти на *SARS-CoV-2*.

## ГЛАВА VII. ИЗВОДИ, ПРЕПОРЪКИ И СЛЕДВАЩИ СТЪПКИ

### 7.1 ИЗВОДИ

#### Сравнение между случаите на Delta и Omicron

1. Вариантът Omicron засяга значително по-малки деца в сравнение с Delta. Средната възраст при Omicron е  $2.23 \pm 3.55$  години, а при Delta –  $5.97 \pm 5.86$  години. Полът и наличието на придружаващи заболявания като цяло не показват статистически значими различия между двата варианта. Delta се свързва по-често със затлъстяване, астма и диабет, докато при Omicron се наблюдава по-висока честота на хематологични заболявания.
2. Omicron се свързва с по-честа поява на фебрилитет, намален апетит и фебрилни гърчове, докато Delta – с главоболие, коремна болка, гърлобол и периферни отоци. Идентифицирани са четири клъстера на симптоми, като възрастта и вирусният вариант оказват влияние върху клиничната тежест. Omicron протича по-леко от Delta. Не се установяват съществени разлики в средния брой симптоми и индекса на тежестта между случаите с Delta и Omicron.
3. При Delta се наблюдават по-високи стойности на хемоглобин, лактат и съотношение лимфоцити към моноцити (LMR).

Честотата на лабораторни отклонения обаче не се различава съществено между вариантите.

4. Omicron се свързва с по-висока честота на ко-инфекции. Предиктори за ко-инфекция включват: наличие на едностранни и двустранни рентгенологични промени, докато интерстициалните изменения имат защитен ефект.
5. При Delta рентгенологичните находки, включително тежки двустранни инфилтрации, са по-чести. Възрастта е основен рисков фактор, докато инфекцията с подвариант на Omicron намалява риска от тежки изменения.
6. Децата с Delta по-често получават антибиотици, антиагреганти и антивирусни. Предиктори за антибиотично лечение са възрастта, мъжкият пол, CRP >10 mg/l и наличие на рентгенологични промени. Omicron значително намалява вероятността за антибиотично лечение. Децата, инфектирани с Delta, имат по-дълъг болничен престой. Omicron е свързан с 84% по-нисък риск от престой над 4 дни. Допълнителни предиктори включват възраст, тахипнея и левкоцитоза.

### **Сравнение между ранните и късните случаи на Omicron**

7. При сравнение на ранните (BA.1/BA.2) и късните (BA.5) подварианти на *Omicron* не се установяват съществени

разлики по отношение на възраст, пол и наличие на придружаващи заболявания.

8. Честотата на клиничните симптоми и признаци не се различава между ранните и късните подварианти на *Omicron*. При изключване на слабо допринасящи или редки симптоми, се формират три основни клъстера – с по-тежки симптоми (гадене, главоболие, мускулни болки), умерено изразени (главоболие, лимфаденопатия) и неспецифични оплаквания; въпреки това коефициентът на клъстеризация (0.29) е незадоволителен, което прави анализа при сравнение на ранните и късните случаи на *Omicron* през 2022 г. ненадежден поради недостатъчен брой случаи. Не се наблюдава статистически значима разлика в средния брой симптоми, както и в индекса на между ранните и късните подварианти на *Omicron*.
9. Лабораторните показатели не могат да подпомогнат разграничаване на ранен и късен *Omicron*, поради липса на разлика в отклоненията им с изключение на по-нисък хемоглобин и по-високо LMR (при късен) и по-високи CRP и гранулоцитен брой (при ранен).
10. Няма разлика в честота на ко-инфекция при сравнение на ранните и късните подварианти на *Omicron*. Най-често се изолират *Haemophilus influenzae* и *Staphylococcus aureus*. Подобно заразяването с ранните или късните подварианти на

*Omicron* през 2022 г. не е предиктор за установяване на ко-инфекция. Значителни предиктори са наличието на едностранни и особено двустранни (aOR 20.16, 95% CI 4.02–143.5) рентгенологични изменения. Наличието на интерстициални изменения подобно на сравнението при *Delta* срещу *Omicron* има протективен характер с 94% по-нисък риск за ко-инфекция.

11. При ранните случаи на *Omicron* значително по-често се наблюдават рентгенологични изменения като цяло, както и инфилтративни и двустранни изменения. Въпреки това няма разлика в развитието на тежки инфилтративни изменения. Предиктор за рентгенологични изменения като цяло е възрастта като с всяка година на детето рискът нараства с около 12%. Заразяване с късните подварианти на *Omicron* намалява риска с около 66% спрямо ранните подварианти на вируса, т.е. рискът при ранните подварианти на *Omicron* е по-висок.
12. При сравнение на ранните и късните подварианти на *Omicron* през 2022 г. не се установява значителна разлика в прилаганото лечение с кислород, антибиотици, кортистероиди и антиагреганти. Също така подвариантът на вируса не е предиктор за прилагане на антибиотично лечение. Водещият предиктор за антибиотично лечение през 2022 г. е повишената възпалителна активност (CRP>10 mg/l), като

рискът за прилагане на антибиотик се увеличава с около 13% за всяка година на детето, независимо от пола, подварианта на вируса и наличието на придружаващо заболяване.

13. Болничният престой при ранните подварианти на *Omicron* през 2022 г. е значително по-дълъг ( $4.07 \pm 1.92$  срещу  $3.47 \pm 1.78$  дни). Продължителен болничен престой (над 3 дни) е свързан със значително по-високи среден брой симптоми и индекс на тежестта. Подвариантът на *Omicron* през 2022 г. при корекция за пол, възраст и наличие на придружаващо заболяване не е предиктор за продължителен болничен престой. Единствено в един модел при деца с невродегенеративно придружаващо заболяване и наличие на, заразяването с късните подварианти на *Omicron* удвоява риска за продължителен болничен престой.

### Общи изводи

14. Не е установена статистически достоверна разлика в необходимостта от интензивно лечение между *Delta* и *Omicron*, както и между ранните и късните подварианти на *Omicron*. Не е установен леталитет сред изучаваните групи.
15. Наблюдаваме известна стабилност в клиничното протичане на COVID-19 при децата, въпреки мутациите на *SARS-CoV-2* и появата на нови варианти и подварианти (Фиг. 21) до края на 2022 г. При обобщение на резултатите от анализите, потвърждаваме нулевата хипотеза, че при хоспитализираните

деца няма разлика в клиничното протичане между случаите *Delta* и *Omicron* (H0) според 4/7 от критерии. Също така според 6/7 характеристики няма разлика в протичането между ранните и късните подварианти на *Omicron* (H0).



Фигура 21. Обобщение на разликите в протичане на инфекцията със SARS-CoV-2 инфекцията при деца.

## 7.2 ПРЕПОРЪКИ

### 7.2.1 КЪМ ЛЕКУВАЩИТЕ ЕКИПИ

- Да се обръща специално внимание на деца под 5 годишна възраст при инфекцията със *SARS-CoV-2*, тъй като те са по-уязвими към подвариантите на *Omicron*. Новите линии като KP, JN, LB, XEC, LP.8.1, произлезли от ВА.\*, вероятно споделят подобни характеристики. Това се отнася особено за деца с придружаващи затлъстяване, бронхиална астма и хематологични заболявания.

- Повишените стойности на CRP и съотношението лимфоцити към моноцити (LMR) могат да служат допълнителни маркери за продължителен престой в лечебно заведение.
- Особено внимание трябва да се обръща на тежките случаи, при деца, изискващи интензивни грижи.
- Рискът от бактериална коинфекция налага допълнителни микробиологични изследвания.

### **7.2.2 КЪМ ИНСТИТУЦИИТЕ**

- Клиничният протокол по отношение на COVID-19 инфекция при деца трябва да бъде своевременно актуализиран в зависимост от епидемиологичната ситуация.
- Препоръчително е провеждането на информационни кампании сред медицинския персонал като важна стъпка към ограничаване разпространението на инфекцията и насърчаване на ваксинацията.
- Препоръчително е насърчаването на ваксинация при децата с придружаващи заболявания, вкл. затлъстяване, бронхиална астма и хематологични заболявания като анемия и левкемия.

### **7.3 СЛЕДВАЩИ СТЪПКИ**

- Координирано събиране на данни от различни лечебни заведения в страната за постигане на по-голяма извадка от пациенти. Това ще потвърди наблюдаваните тенденции и ще подпомогне изследването на по-редките явления, вкл.

необходимостта от интензивни грижи и риска за летален изход.

- Проследяване на дългосрочните последици от инфекция с различните варианти на *SARS-CoV-2* при деца, включително прогнозиране на риск за хронични заболявания и синдрома на дълъг COVID-19.
- Анализ на връзката между стойностите в LMR и GLR (NLR) като маркери на тежест при деца и възрастни с COVID-19.
- Анализ на ефективността на ваксинацията срещу *SARS-CoV-2* и на различните терапевтични подходи при деца.
- Проследяване на имунния отговор при деца след преболедуване с *Delta*, *Omicron* и по-късните линии, което би могло да подпомогне разработването на по-ефективни ваксини.

## ГЛАВА VIII. ПРИНОСИ

### 8.1 Научно-теоретични приноси

- Идентифицирахме, че вариантът *Omicron* на *SARS-CoV-2* засяга по-малки деца в сравнение с варианта *Delta*, като средната възраст на пациентите с *Omicron* е значително по-ниска.
- Въпреки мутациите на *SARS-CoV-2*, резултатите показват непроменена тежест на заболяването при хоспитализирани деца.
- Намалените нива на хемоглобин при пациенти с късен *Omicron* (BA.5) подчертават необходимостта от проследяване на анемия при децата в по-късните етапи на пандемията.
- Установихме, че коинфекциите са по-чести при варианта *Omicron*, особено с *Haemophilus influenzae* и *Staphylococcus aureus*, което подчертава ролята на бактериалните патогени в клиничното протичане на инфекцията.
- Рентгенологичните изменения са по-чести и по-тежки при *Delta*, като наблюдавахме по-висока честота на интерстициални и инфилтративни промени.

### 8.2 Методични приноси

- Извършихме подробен сравнителен анализ между вариантите *Delta* и *Omicron*, както и между ранните и късните

подварианти на *Omicron* през 2022 г. при хоспитализирани деца, включващ клинични, лабораторни и рентгенологични данни, което допринася за по-доброто разбиране на протичането на COVID-19 в детската популация.

- Разработката използва клъстерен анализ като статистически подход за групиране на симптомите, който позволява по-точно разграничаване на клиничните профили при деца.
- Използвахме логистичен регресионен модел за определяне на предиктори за откриване на ко-инфекция, рентгенологични отклонения, прилагане на антибиотично лечение и продължителен болничен престой, с корекция за множество влияещи фактори.
- Разработихме индекс на тежестта на заболяването, базиран на тежестта и броя на симптомите, което позволява количествена оценка на клиничното състояние на хоспитализирани деца в България.

### 8.3 Научно-приложни приноси

- Подчертахме необходимостта от активен скрининг за коинфекции при деца с COVID-19, особено при новите подварианти на *Omicron*, което може да повлияе на избора на терапевтичен подход.
- Идентифицирахме фактори, свързани с рентгенологични отклонения, антибиотично лечение и продължителен

болничен престой, което може да подпомогне лечението на пациентите.

- Резултатите могат да бъдат използвани за актуализиране на клиничните протоколи и насоки за лечение на COVID-19 при деца, като се отчитат специфичните особености на различните линии на *SARS-CoV-2*.

#### **8.4 Приноси с потвърдителен характер**

- Потвърдихме наблюдаваната в международни проучвания тенденция, че вариантът *Omicron* засяга по-младата детска популация.
- Потвърдихме, че въпреки наличието на някои различия, най-общо клиничното протичане между случаите на *Delta* и *Omicron*, както и между ранните и късните подварианти на *Omicron* през 2022 г. е сходно по повечето изследвани характеристики.

## ГЛАВА IX. ПУБЛИКАЦИИ И ДРУГИ НАУЧНИ ПРИНОСИ

### 9.1 ПУБЛИКАЦИИ И ЦИТИРАНИЯ КЪМ 1 МАРТ 2025 г.

- **Великов, П.**, Червенякова, Т. (2020). *Мултисистемен възпалителен синдром при деца (MIS-C) с COVID-19*. Списание Наука Инфектология и Паразитология, брой 1, 2020. ISSN 1314-2429. Достъпно на: [https://www.researchgate.net/publication/369626587\\_Multisystem\\_inflammatory\\_syndrome\\_in\\_children\\_with\\_COVID-19](https://www.researchgate.net/publication/369626587_Multisystem_inflammatory_syndrome_in_children_with_COVID-19)  
**Цитирания:** 2 (87,106).
- **Velikov, P.**, Kapincheva, N., Trifonova, I., Velev, V., Popov, M., Ivanov, I., Chipeva, R., Valkov, T., Yordanova, R., Dimitrov, G., Korsun, N., & Tcherveniakova, T. (2023). *SARS-CoV-2 infection in children and young people in Bulgaria – a prospective, single-center, cohort study*. *Acta Medica Bulgarica*, 50(2), 10-19. <https://doi.org/10.2478/AMB-2023-0014> **Цитирания:** 2 (55,102).
- Trifonova, I.; Madzharova, I.; Korsun, N.; Levterova, V.; **Velikov, P.**; Voleva, S.; Ivanov, I.; Ivanov, D.; Yordanova, R.; Tcherveniakova, T. et al. *Bacterial and Viral Co-Infections in COVID-19 Patients: Etiology and Clinical Impact*. *Biomedicines* 2024, 12, 2210. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12102210>  
**Цитирания:** 0; **Impact Factor:** 3.9 (2023); **5-Year Impact Factor:** 4.1 (2023)

## 9.2 УЧАСТИЯ В НАУЧНИ КОНГРЕСИ

- **Петър Великов**, С. Еспозито, Е. Уитакър, Т. Червенякова. *Новости при COVID-19 в детска възраст*. Национална педиатрична конференция „Профилактика, диагностика и терапия в детско-юношеската възраст” 28 април – 1 май 2022 г. к.к. Слънчев бряг;
- **Петър Великов**, Валери Велев Трифон Вълков, Русина Гроздева, Иван Иванов, Ралица Йорданова, Никол Кючукова, Методи Попов, Филип Тенчев, Тома Томов, Росица Чипева, Нина Янчева-Петрова, Татяна Червенякова, *COVID-19 в детска възраст - клиничният опит на СБАЛИПБ "Проф. Иван Киров"* – Национална педиатрична конференция „Профилактика, диагностика и терапия в детско-юношеската възраст” 28 април – 1 май 2022 г. к.к. Слънчев бряг;
- **Петър Великов**, проф. Татяна Червенякова, презентация на тема *COVID-19 в детска възраст – сравнение на клиничните и лабораторните характеристики на Delta и Omicron*, Профилактика, диагностика и терапия в детско-юношеската възраст, 20–23.04.2023 г., к.к. Златни пясъци;
- **П. Великов**, И. Трифонова, Н. Корсун, Т. Червеняков, постер на тема *Разлики в клинично протичане и лабораторни изменения при COVID-19 в детска възраст между SARS-CoV-2 Delta и Omicron вариантите*, XXIV Национална

Конференция за педиатри и ОПЛ с международно участие:  
„Децата на България“, 5-7 май 2023 г.;

- **Petar Velikov**, Tatiana Tcherveniakova, Poster on [\*Pediatric impact of SARS-CoV-2 Delta and Omicron variants: a comparative study\*](#), 42nd Annual Meeting Copenhagen, Denmark & Online, May 20-24, 2024;
- **Velikov P**, Trifonova I, Korsun N, Alexiev I, Christova I, Tcherveniakova T. Accepted poster on *Comparative analysis of early (BA.1/BA.2) and late (BA.5) Omicron subvariants among hospitalized Bulgarian children in 2022.*: 43rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); 2025 May 26–30; Bucharest, Romania & Online.

### 9.3 УЧАСТНИА В НАУЧНИ ПРОЕКТИ И ФИНАНСИРАНЕ

- Проект КП-06-Н-43/5 от 30.11.2020 г., финансиран от Фонд "Научни изследвания" на тема "*Молекулярно-генетични и клинични характеристики на човешкия коронавирус*". Дисертацията е осъществена благодарение на проекта, свързан със секвениране на изпратените проби от пациенти със SARS-CoV-2 инфекция.
- Изследовател по Договор 65/26.02.2021 г. по ННП "Млади учени и постдокторанти" по тема "*Мултисистемен възпалителен синдром при деца*".

- Член на екипа по проект КП-06-Н73/7 от 05.12.2023 г., финансиран от Фонд "Научни изследвания" на тема *„Клинична значимост на ко-инфекции с респираторни патогени. Етиологичен спектър и генетично характеризирани участниците в смесени инфекции посредством новогенерационно секвениране (NGS)“*
- За осъществяване на дисертационния труд докторантът получава стипендия от Медицински университет – София за периода от м. декември 2021 г. до м. декември 2024 г.
- Дисертацията не е обвързана с други финансови източници.

## 9.4 БЛАГОДАРНОСТИ

Изказвам искрената си благодарност към моя научен ръководител – проф. д-р Татяна Петрова Червениякова, дмн., за постоянната ѝ подкрепа и напътствия от започването до успешното приключване на настоящата дисертация.

Признателен съм на екипа на Националния център по заразни и паразитни болести и на групата за секвениране на SARS-CoV-2 в България, включително проф. И. Христова, проф. Н. Корсун, доц. И. Алексиев, гл. асистент И. Трифонова и д-р И. Иванов, за съдействието, професионализма и неопенимия им принос към изследването.

Благодаря на медицинския екип на СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров“ за всеотдайната им работа по време на пандемията от COVID-19, която осигури възможността за провеждане на проучването.

Не на последно място изказвам искрената си благодарност към членовете на журито и в частност към проф. Гергана Петрова Стоянова за нейните всеотдайни насоки, подкрепа и вдъхновяваща мотивация.