

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

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, България

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 Гергана 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,

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

Рецензенти:

Проф. д-р Гергана Петрова Стоянова, дм,

Проф. д-р Милена Димитрова Карчева, дм.

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. Направените корекции са отразени на последната страница. 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

ГЛАВА I. ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	4
ГЛАВА II. ВЪВЕДЕНИЕ И ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР.....	6
ГЛАВА III. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ И ХИПОТЕЗА.....	28
ГЛАВА IV. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....	30
ГЛАВА V. РЕЗУЛТАТИ.....	36
5.1 Задача 1: Епидемиологично разпределение по пол, възраст и наличие на придружаващо заболяване.....	38
5.2 Задача 2: Клинични групи и признаци.....	43
5.3 Задача 3: Индекс на тежестта.....	48
5.4 Задача 4: Лабораторни показатели.....	50
5.5 Задача 5: Микробиологични изследвания.....	55
5.6 Задача 6: Рентгенологични отклонения.....	63
5.7 Задача 7: Изход от заболяването.....	66
ГЛАВА VI: ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ.....	94
6.1 Обсъждане.....	94
6.2 Ограничения.....	100
ГЛАВА VII. ИЗВОДИ, ПРЕПОРЪКИ И СЛЕДВАЩИ СЪПКИ.....	102
ГЛАВА VIII. ПРИНОСИ.....	107
ГЛАВА IX. ПУБЛИКАЦИИ И ДРУГИ НАУЧНИ ПРИНОСИ.....	109
ГЛАВА X. ПРИЛОЖЕНИЯ.....	112
ГЛАВА XI. БИБЛИОГРАФИЯ.....	114

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-конвертиращия 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 придружавашо заболяване: епилепсия и мозъчни калцификати.

Невродегенеративно придружавашо заболяване: аутизъм, церебрална парализа, микроцефалия и полимиозит.

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

Ревматологично придружавашо заболяване: ювенилен артрит, атопичен дерматит и псориазис.

Генетично придружавашо заболяване: синдром на Dawn и синдром на Jacobson.

Хематологично придружавашо заболяване: анемия, левкемия, таласемия.

ГЛАВА II. ВЪВЕДЕНИЕ И ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

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 отбелязва 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

покрытие 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.

2.2 ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

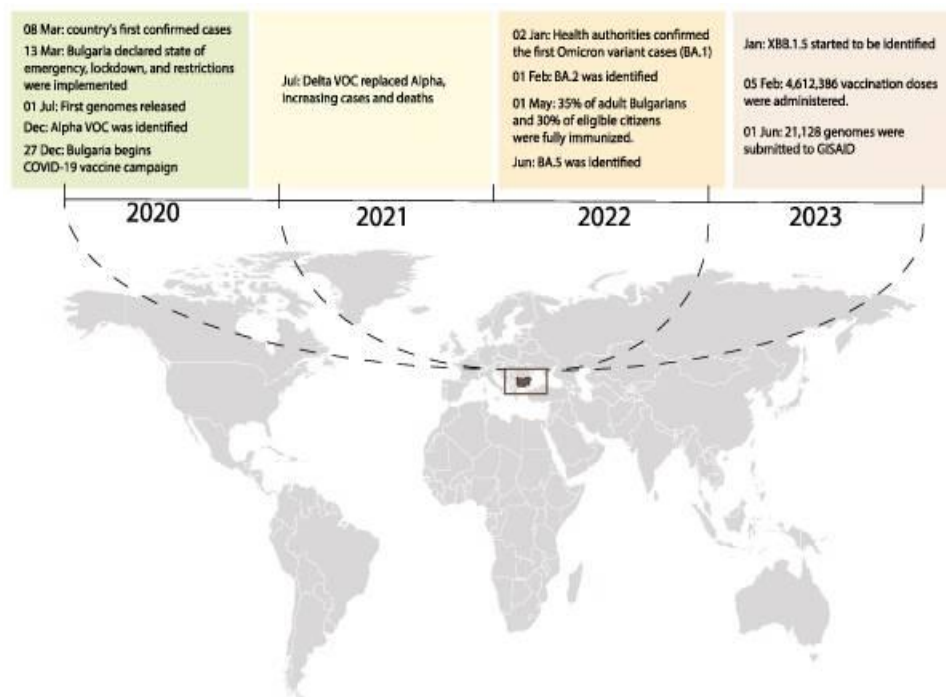
Разпространението на *SARS-CoV-2* в рамките на пандемията от COVID-19 продължава да еволюира и засяга по-тежко децата с появата на нови варианти като *Delta* (B.1.617.2) и *Omicron* (B.1.1.529) (1). Тези варианти и техните подварианти притежават различна инфекциозност и тежест, и могат да повлияят върху клиничното протичане, включително при уязвими към инфекциозни болести групи като децата.

2.2.1 ЕПИДЕМИОЛОГИЧНО РАЗПРОСТРАНЕНИЕ

Между м. януари и м. март 2020 г. децата представляват 1–5% от общия брой случаи на COVID-19 (2–4). Това противоречи на ситуацията при респираторни вируси, като грип или RSV, които преди пандемията протичат по-тежко сред малките деца (5). С появата на няколко нови варианта на безпокойство през 2021 г. и 2022 г., и използването на ваксини срещу вируса при възрастни, случаите на *SARS-CoV-2* сред децата се увеличават. Към 2023 г. децата представляват между 10 и 23% от случаите на COVID-19.

Началото на пандемията в България е отбелязано на 8 март 2020 г., с първите два потвърдени случая на инфекция със *SARS-CoV-2* (6). Липсват епидемиологични данни за пътуване до известни огнища на коронавирусната инфекция, което предполага местно разпространение на инфекцията и предизвика тревога в страната и съмнения относно възможността за бързо ограничаване на вируса (Фиг. 1). С нарастващия брой случаи българското правителство предприема спешни мерки, обявявайки извънредно положение на 13 март. Въведени са задължителна карантина за контактните лица и положителните пациенти, забрана на събирания

и носене на маски. Въпреки тези мерки, разпространението продължава особено с поява на нови варианти като *Alpha*, *Delta* и по-късно *Omicron* (7).

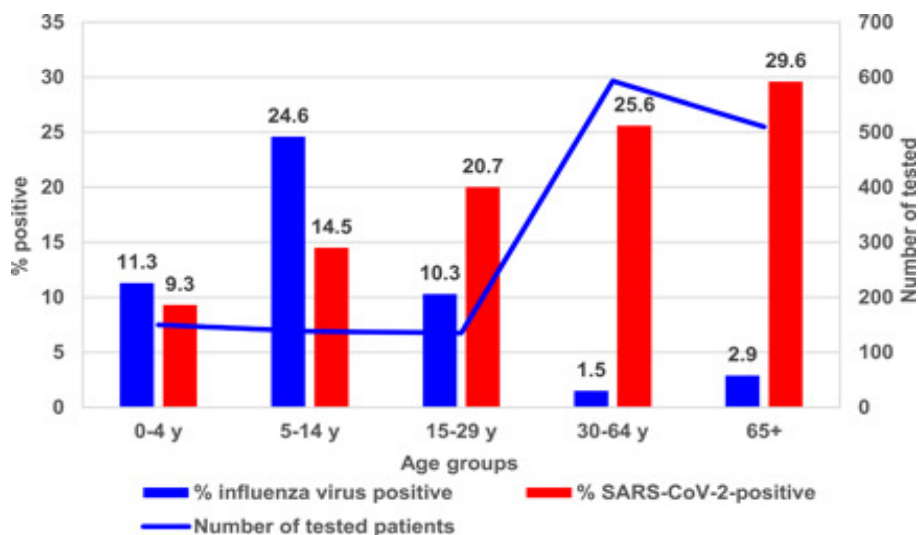


Фигура 1. Хронология на ключови събития на пандемията COVID-19 в България. Rangalchev et al. (2022) doi: 10.3390/v15091924

Към 2022 г. в България е отчетена най-високата свръхсмъртност (EMR) в Европейския съюз, със значително по-висок процент на смъртност сред лицата между 15 и 64 годишна възраст (8). Счита се, че забавянето в прилагането на ограничителни мерки, ниското ниво на тестване в страната и областните различия в достъпа до медицински услуги водят до значително по-висока смъртност в страната и по-специално в малките градски и селски населени места.

За сравнение с други инфекциозни болести, през сезона 2021–2022 в България грипният вирус е по-разпространен сред децата в сравнение с възрастните (9). Най-висок процент на инфекция се наблюдава при децата на възраст между 5 и 14 години (24.6%), докато при децата до 4 годишна възраст процентът е 11.3%. В контраст инфекцията със *SARS-CoV-2* е по-разпространена сред възрастните лица като най-слабо засегнати са именно децата до 4 годишна възраст — 9.3% (Фиг. 2). Данни относно стойностите на Ct (праг на цикъла) за грипния вирус и *SARS-CoV-2* при хоспитализирани деца на възраст 0–14 години са по-високи в сравнение с възрастните (над 65 години), което предполага по-нисък вирусен товар при децата. Инфекциите с грипни вируси и *SARS-CoV-2* сред децата

са повлияни и от въведените противоепидемични мерки, които водят до спад в случаите на грип в края на 2021 г. и отлагане пика на грипната епидемия за периода март–април 2022 г.



Фигура 2. Възрастово разпределение при пациенти, заразени с грип и със SARS-CoV-2 в България през сезона 2021-2022 г. Korsun et al., 2023 doi: 10.1002/jmv.28489

2.2.2 ВАРИАНТИ НА БЕЗПОКОЙСТВО НА SARS-CoV-2

Между 2020 и 2023 г. Световната здравна организация (СЗО) идентифицира пет основни варианта на безпокойство на SARS-CoV-2 — *Alfa*, *Beta*, *Gamma*, *Delta* и *Omicron* — които достигнат пандемично разпространение (10). Тези варианти са свързани с едно или повече от следните: повишена инфекциозност, повишена вирулентност, промяна в клиничното заболяване, и/или намалена ефективност на диагностичните тестове, ваксините или прилаганото лечение. В края на 2020 и началото на 2021 г., по време на втората и третата вълна на пандемията, тези варианти циркулират с различна честота в различни географски региони. През м. септември 2021 г. *Delta* бързо измества варианта *Alpha* и стана доминиращата линия в световен мащаб (11). Проучванията показват, че *Delta* е два пъти по-заразен и че може да предизвиква по-тежко заболяване и хоспитализация при неваксинирани лица в сравнение с варианта *Alpha* или оригиналния Ухански вариант (12–14). Данните за *Delta* показват пряка връзка между инфекцията и хоспитализацията сред неваксинирани деца, като тези на възраст между 5 и 12 години имат пет пъти по-висока честота на инфекция в сравнение с хората над 65 години (15). Това отчасти се дължи на облекчаване на ограниченията и увеличената

социализация и връщане в училищата. В САЩ се съобщава петкратно увеличение на хоспитализациите при деца и юноши, десетократно увеличение при деца до 4 годишна възраст и десетократно увеличение при неваксинирани в сравнение с ваксинираните деца между 12 и 17 годишна възраст (16). Хоспитализациите, изискващи превеждане в интензивни отделения, остават подобни на периода преди *Delta* (около 20%) (17).

Към април 2022 г. най-новият вариант – *Omicron* - представлява над 99% от всички циркулиращи вариантите в света (11). *Omicron*, който е идентифициран за първи път през ноември 2021 г., бързо се разпространява в Южна Африка. Там броят на случаите сред децата зачестява в сравнение с предишни три пандемични вълни, а броят на хоспитализациите нараства значително спрямо лицата над 18 годишна възраст (18). Подобно в САЩ децата до 4 годишна възраст постъпват в болница пет пъти по-често в сравнение с периода на доминиране на *Delta* (19). Въпреки по-високата честота на случаите, има данни, че децата, заразени с *Omicron*, имат по-малък риск за тежко боледуване (20–22).

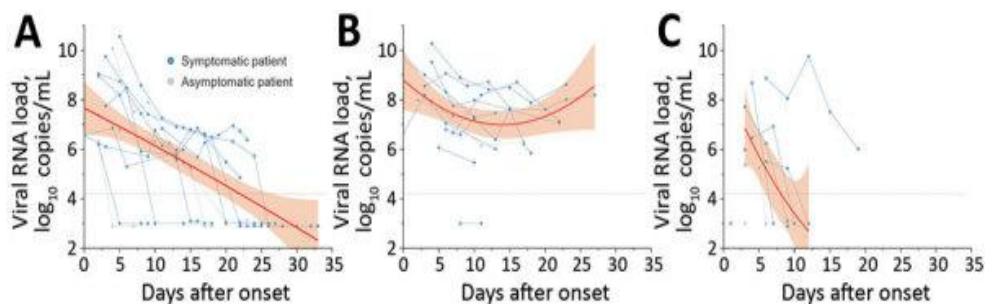
Допълнително по време на преходните вълни от *Delta* към *Omicron*, някои държави започват да ваксинират по-малките възрастови групи (5 до 11 години). Въпреки това по-малко от 10% от децата се ваксинират в много държави от Източна Европа, Южна и Централна Африка. По наличните данни двудозовата схема с иРНК ваксина при деца предпазва от хоспитализация и тежко заболяване, макар и с по-ниска ефективност в сравнение на предишните вълни (23,24). Бустерна доза при юноши на възраст 16–17 години увеличава ефективността на ваксината до 81% по време на доминирането на *Omicron* през 2022 г. [28].

При децата все още не е ясно дали *Omicron* причинява по-тежко заболяване в сравнение с по-ранните варианти или дали нарастващите хоспитализации отразяват увеличаване на предаването в податливи неваксинирани детски групи (18–20,22). Необходими са допълнителни изследвания за определяне на вирулентността и характеристиките на предаване на вариантите на *SARS-CoV-2* и техните последици за неваксинираните деца.

2.2.3 ТРАНСМИСИЯ НА *SARS-CoV-2* СРЕД ДЕЦАТА

Предаването на *SARS-CoV-2* се осъществява предимно чрез директно разпространение на респираторни капчици от човек на човек и непряко чрез

контакт със замърсени повърхности (25–27). Аерозолно предаване също се наблюдава при конкретни обстоятелства като например по време на дентални процедури на устната кухина и медицински преглед на горните дихателни пътища. Потвърдено е продължителното отделяне на вируса във фекалиите на деца, дори когато инфекцията протича безсимптомно (Фиг. 3) (28,29). Въпреки това ролята на фекално-оралния и фекално-аерозолния път на предаване при деца не е напълно изяснена. Основният път на предаване на вируса е при близък контакт на закрито със заразени лица, например в домакинството, работните места и учебните заведения (26).



Фигура 3. Промени в количеството на вирусната РНК на тежкия остър респираторен синдром коронавирус 2 в: А) назофарингеални натривки, В) фекалии и С) слюнка на деца с леки симптоми или безсимптомно протичане на заболяването коронавирус.

Определянето на относителната инфекциозност при децата е трудно, тъй като те рядко се съобщават като източник на заразата (изходящ случай) в наличните проучвания в домакинствата. Това е свързано с факта, че случаите при деца по-често се съобщават заедно с други случаи от едно домакинство, общ източник на инфекция и нерегистрирани асимптоматични случаи при децата (30). В Южна Корея проучване сред домакинствата показва, че предаването на Уханския вариант е високо, ако източникът е на възраст между 10 и 19 години, но ниско в домакинства с деца на възраст до 9 години (31). Мета-анализ с 54 проучвания в домакинствата от началото на пандемията показва значително по-ниско вторично заразяване на деца в сравнение с възрастни (16.8% срещу 28.3%) и нарастващо разпространение на *SARS-CoV-2* в домакинствата с възрастта – от 23% при деца под 5 години до 68% при лица над 65 години (30,32). Предаването е по-вероятно при симптоматични лица в сравнения с асимптоматичните случаи (33). Това е свързано с по-ниския вирусен товар на *SARS-CoV-2* при безсимптомните случаи. По този начин деца са по-склонни да бъдат безсимптомни и по-малко вероятно да предават вируса (2,34,35).

Учебните заведения също са важно място за предаване на респираторни инфекции като грип и RSV (5,36,37). В отговор на пандемията COVID-19 през март 2020 г. 107 държави въвеждат политика за затваряне на училища [20]. Много проучвания показват, че затварянето на училища по време на пандемията намалява предаването на вируса, но все още не е сигурно до каква степен тази стратегия е ефективна. Изследователският институт за детското здраве Мърдок в Австралия прави заключението, че към 2021 г. училищата не са основен източник на предаването на *SARS-CoV-2* и рискът за предаване е подобен други обществени места (38). При възстановяване на присъствено обучение по света се въвеждат и стратегии за ограничаване на разпространението на *SARS-CoV-2* сред деца в училищна възраст. Те включват хигиена на ръцете, социално дистанциране, носене на маски, разделяне на учениците на групи (кохортиране), редовно наблюдение с бързи антигенни тестове, задължителна ваксинация на персонала и осигуряване на системи за пречистване на въздуха (25,38).

Проучване за степента на трансмисия на Уханския щам в края на 2020 г. показва, че процентът на вторична инфекция е около 2.8% (39). Трансмисията от дете на дете (0.3%) е по-ниска от тази от дете към служител (1.0%) и предаването от служител към служител (4.4%) [39]. Междувременно трансмисията по време на спортни занимания, особено на закрито, е значително по-високо (40). Доклад от Националния център за изследване и наблюдение на имунизациите в Австралия в средата на 2021 г. отчита петкратно по-висока заразност на варианта *Delta* в учебните заведения в сравнение с Уханския щам от 2020 г. (41). Според проучване с 51 заведения процентът на трансмисия за *Delta* е 4.7%, като предаването остава най-високо между служителите (11%) и най-ниско между децата (1.6%). Освен това, третичното предаване към контактите в домакинствата от вторични случаи от учебните заведения е средно 70% (73% за деца и 66% за персонал) за варианта *Delta*, което е значително по-високо от третичното предаване с 16% при Уханския щам. Като цяло само 2% от децата се хоспитализират в това проучване, като повечето инфекции са безсимптомни или леки. В края на 2021 г. се установява, че в началото на прехода към *Omicron*, този вариант е 1.5 пъти по-заразен от *Delta* (42). В училищата, засегнати от огнища на *Omicron*, разпространението от дете към дете е около 4% и се счита за значително увеличение (43). Предаването е над осем пъти по-застъпено при деца в основни училища в сравнение с деца в гимназии - 0% срещу 8.4% (44). Това отразява по-високото ниво на ваксинация сред децата над 12

години в тази кохорта. Важно е да се отбележи, че огнищата в училищата се наблюдават, когато предаването в обществото също е високо (36,38). Това показва, че затварянето на училища е недостатъчно, за да се ограничи предаването в общността и трябва да се използва като последна мярка (45).

Модел за прогнозиране на седмичните смъртни случаи от 2023 г., че затварянето на училища и ваксинациите на възрастните влияят върху разпространението сред децата, докато непрякото разпространение сред възрастните зависи от контактите между лица от различни възрастови групи (46).

2.2.4 ОСТРИ КЛИНИЧНИ ПРОЯВИ НА COVID-19 ПРИ ДЕЦА

Първите проучвания от 2020 г. от Китай и Италия установяват, че между 90% и 98% от потвърдените детски случаи са асимптоматични, или с лека до средно-тежка клинична форма (35,47). Най-високата честота на инфекция със *SARS-CoV-2* се наблюдава при деца на възраст между 10 и 19 години (4,48,49). Точният дял на заразените деца, които са безсимптомни, все още не е ясен. Различни проучвания докладват между 4% и 16% и от едно проучване до 68% в зависимост от обстановката (3,34,47). Много рядко се засягат и деца в рамките на неонаталния период (50).

Най-честите симптоми при по-големите деца са повишена температура и кашлица до 50% от случаите (3,34,51,52). Тези симптоми по-рядко са придружени от болки в гърлото, крайниците и по-рядко затруднено дишане и отпадналост. За много деца под 6 месечна възраст, някои симптоми на COVID-19 като загуба на мирис и вкус не могат да бъдат докладвани. Децата могат също така да проявят гастроинтестинални симптоми като гадене, повръщане и диария. Понякога те са и единствен признак на заболяването (53,54). Въпреки че тежкото протичане на заболяването при децата е рядко, то все пак се случва с прояви на пневмония, системно възпаление и мултиорганна дисфункция (35,55). В райони като САЩ и Великобритания, където *SARS-CoV-2* първоначално не беше овладян чрез обществено-здравни мерки се наблюдаваха голям брой деца, изискващи хоспитализация и интензивни грижи (56,57).

Рискови фактори за тежка форма на болестта и смърт сред децата са възрастта под 1 месец и между 10 и 14 години, и наличие на придружаващи заболявания като респираторни, затлъстяване, онкологични, неврологични и

вродени сърдечно-съдови заболявания (56,58). В Индонезия недохранването също е фактор при децата с тежка форма на COVID-19 (59). Проявата на гърч е едно от редките неврологични усложнения на инфекцията със *SARS-CoV-2*, макар че в много случаи връзката не е потвърдена поради липса на подробна анамнеза и неврологична диагностика (60). В рамките на едно проучването около 3% са новопоявили се гърчове при деца без анамнеза за епилепсия, а останалите 3% са пациенти с епилепсия, чиито гърчове зачестяват. Най-често се наблюдават генерализирани тонично-клонични и фокални моторни пристъпи. Проследяването за една година установява, че влошаването на гърчовете при пациенти с епилепсия е временно. Други усложнения като круп и пневмония са рядко срещани, но могат да доведат до продължителен болничен престой, а понякога и до смърт (61). Някои автори докладват за зачестяване на ранните усложнения в прехода от *Delta* към *Omicron* (62), докато други съобщават за обратната тенденция (63). Тези противоречиви данни изискват по-нататъшно доуточняване.

2.2.5 БАКТЕРИАЛНИ И ВИРУСНИ КО-ИНФЕКЦИИ

Между октомври 2020 и януари 2024 г. в България сред всички възрастови групи (10 дни до 98 години) ко-инфекции се откриват в 7.2% от случаите (64). Най-висок процент на ко-инфекции е регистриран сред деца и юноши под 16 години (15%), следван от възрастовата група 17–64 години (6%) и възрастните над 65 години (4%). През зимата на 2021 г. най-често срещаният ко-инфектиращ вирус със *SARS-CoV-2* е човешкият метапневмовирус (18%), докато през зимата на 2022 г. той е *RSV* (50%). През януари 2024 г. около 28% от ко-инфекциите със *SARS-CoV-2* се дължат на повишен брой случаи на смесени инфекции с грипен вирус тип А. Инфекцията със *SARS-CoV-2* в повечето случаи се характеризира с по-висок вирусен товар, което предполага, че вирусът е по-скоро последваща инфекция, която инхибира размножаването на другите вируси.

По отношение на бактериалните ко-инфекции най-често срещаният патоген е *Haemophilus influenzae* (65). Тези пациенти са по-склонни да имат по-тежки симптоми, да се нуждаят от интензивни грижи и имат повишен риск от летален изход. Разпространението на коинфекциите е по-високо сред децата, особено при тези на възраст между 6 и 16 години (33%). Вариантът *Omicron* е свързан с по-висока честота на коинфекции в сравнение с *Delta*. Коинфекциите водят до по-

тежко клинично протичане, по-ниски нива на кислородна сатурация и по-продължителен болничен престой. Проучване проведено изцяло с педиатрична кохорта до този момент не е проведено в България.

2.2.6 ОТКЛОНЕНИЯ В ОБРАЗНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ

Първите резултати за рентгенологични отклонения при деца показват, че около 68% имат нормални компютърно-томографски (КТ) находки (66). При 32% такива са открити, но без данни за засенчвания от типа "матово стъкло" (ground-glass opacities, GGO) или инфилтративни изменения. Най-честата локализация на измененията е периферна (60%). Освен това, при 40% от пациентите е наблюдаван "хало" знак, а при 20% - "crazy paving" модел. Най-често засегнати са долните лобове (86%). По-късно след появата на *Omicron* около 70% имат нормални КТ находки. Отклоненията включват основно малки петнисти GGO, консолидации или нодули. Общата тежест на КТ измененията е значително по-ниска по време на *Omicron* - средно 0.57 в сравнение с 0.97 при оригиналния *SARS-CoV-2* (67,68). Подобно проучване с тежки рентгенологични изменения между *Delta* и *Omicron* до този момент не е провеждано, особено в лечебни заведения, където рутинното прилагане на КТ не е възможно.

2.2.7 ИЗХОД ОТ БОЛЕСТТА

В България първата вълна до края на 2020 г. доведе до 193,000 случая на инфекция и 8458 смъртни случая (6). *Alpha* вариантът се появява в началото на 2021 г., последван от *Delta* в средата на 2021 г., който е отговорен за около 230,000 случая на инфекция и 9598 смъртни случая. През 2022 г. се появява четвъртата вълна, причинена от *Omicron* с 409,000 инфектирани и 6200 смъртни случая, с което свръхсмъртността в България надвишава 1% от общото население. В България се наблюдава един от най-високите проценти на свръхсмъртност, поради пандемията от COVID-19 в световен мащаб, особено през 2021 г. – до 697,5 на 100 000 души (69). Това представлява значителен контраст с наблюдаваното в страни със сходни социално-демографски показатели (70).

В световен мащаб детската смъртност продължава да намалява дори по време на пандемията, макар и по-бавно. Въпреки това смъртността в България сред пациентите в детска възраст не се променя (52,71). Най-високо рискови остават

децата с придружаващи заболявания като бронхиална астма, затлъстяване, невродегенеративни заболявания и муковисцидоза (52,72–75).

По отношение на продължителността на болничния престой има данни, че той значително намалява при прехода между *Delta* и *Omicron* – средно от 6 на 2 дни, като се наблюдават разлики в зависимост от възрастовата група (35,76,77). Също така има тенденция за намаляване на болничния престой при деца между първата и втората половина на 2022 г. (78). Най-значителните фактори, свързани с продължителен болничен престой, са наличие на хронично, придружаващо заболяване и наличие на рентгенологични отклонения при постъпването (79).

До момента липсват данни относно изхода от болестта на хоспитализираните пациенти в детска възраст в България след 2021 г., включително продължителността на болничния престой и рискът от превеждане в интензивно отделение.

2.2.7 КЪСНИ УСЛОЖНЕНИЯ НА SARS-COV-2 ИНФЕКЦИЯ

Поради по-лекото боледуване от COVID-19 при пациентите в детска възраст усложненията при тях не са фокус на здравната система в началото на пандемията (3,56,80) Въпреки това се установява риск за тежки усложнения или продължителни клинични прояви, които могат да повлияят децата дългосрочно.

Мултисистемният възпалителен синдром при деца (MIS-C), известен също като педиатричен мултисистемен възпалителен синдром – временно асоцииран със *SARS-CoV-2* (PIMS-TS) - е рядко, но сериозно възпалително състояние, което възниква приблизително 4 до 6 седмици след среща със *SARS-CoV-2* (81–85). MIS-C има клинични характеристики подобни на болестта на Кавзаки и токсичния шок синдром (85,86). Подобен синдром е описан и при възрастни лица (87). Проучвания от различни държави, включително и България характеризират MIS-C, използвайки критериите, определени от СЗО и CDC. Установява се, че децата с MIS-C имат пет пъти по-голяма вероятност да бъдат приети в отделение за интензивни грижи (PICU) (83,88). Според проучване в САЩ честотата е 316 случая на MIS-C на 1 000 000 инфекции със *SARS-CoV-2* към 2021 г. (89). Средната възраст на засегнатите деца е между 8 и 9 години, като по-често се засягат момчета (52,90,91). В диагностичен аспект се наблюдават повишени възпалителни маркери като CRP и СУЕ (54,81,86). Предложен е и нов маркер за

ранна диагностика на заболяването, наречен - пресепсин (92). От случаите на MIS-C най-често се наблюдават засягане на гастроинтестиналната (71%) и сърдечно-съдовата система (82%), което до в 18% от случаите налага лечение в PICU, включително механична вентилация (88,93,94). Рядко може да се наблюдават и други усложнения като апендицит, миозит, синдром на повишена капилярна пропускливост, кардиомиопатия, тромботична тромбоцитопения, гърчове и гастроентерит (54,95–100). Около 17% от децата развиват аневризма на коронарните артерии, а смъртността достига до около 0.8% (81–83,101,102). Основното лечение включва интравенозен имуноглобулин (IVIg) или системни кортикостероиди (103–106). Според последните насоки на СЗО се предлага използването на кортикостероиди вместо IVIg, но липсват данни от рандомизирани и дългосрочни проучвания (107).

Синдромът на дългия COVID, известен като „дълъг COVID“ или „пост-COVID синдром“ е друго наблюдавано усложнение, свързано със *SARS-CoV-2* е наличието на продължителни или повтарящи се симптоми след възстановяване от острата инфекция (108–113). Предложени са механизми за обяснение на дългия COVID като нарушена регулация на имунната система, автоимунитет или възможно персистиране на вируса (112). Синдромът на дългия COVID е описан предимно при възрастни пациенти, като има по-малко данни за деца и юноши, и всички тези данни са от периода преди доминирането на *Omicron* (111). В Обединеното кралство синдромът е по-рядко срещан при деца, а е най-често срещан при жени на възраст 50–69 години и възниква при лица с по-висок вирусен товар по време на острата инфекция. Към момента липсва ясно определение за синдрома и има неяснота при идентифициране на симптоми без клинична оценка. Мета-анализ от 2023 г. подчертава големите различия в определенията, използвани в 27 проучвания за дългия COVID, където само 9 от тях включват контролна група (113). Най-често съобщаваните симптоми на дългия COVID са главоболие (3–80%), умора (3–87%), нарушения на съня (2–63%), затруднения с концентрацията (2–81%), коремна болка (1–76%), мускулни болки (1–61%), дихателни симптоми (1–30%), загуба на мирис (3–26%) и загуба на апетит (2–50%). Има индивидуални случаи, свързани с висока експресия на ангиотензин-конвертиращия ензим 2 (ACE2) в репродуктивни тъкани (114).

Острият тежък хепатит с неизвестна етиология (AS-HeP-UA) се наблюдава за първи път в началото на 2022 г. (115). Състоянието се характеризира

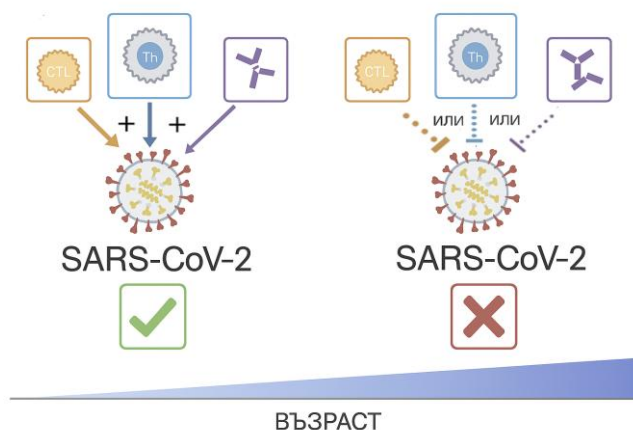
с бързо-прогресивна чернодробна недостатъчност, а в някои случаи и с необходимост от чернодробна трансплантация. Ролята на *SARS-CoV-2* в патогенезата е една от хипотезите, които се разглеждат. Основните механизми на чернодробно увреждане при COVID-19 включват директна цитотоксичност, възпалителни процеси, индуцирани от „цитокинова буря,“ хипоксично увреждане, свързано с дихателна недостатъчност, и съдови лезии. При децата обаче чернодробната функция най-често се възстановява без специфично лечение, което предполага различен патогенетичен механизъм. Предполага се, че остатъчен *SARS-CoV-2* антиген може да играе роля като „суперантиген,“ който води до имунологичен отговор и увреждане на черния дроб при среща с някои други патогени като аденовирус.

2.2.8 ИМУНЕН ОТГОВОР КЪМ *SARS-CoV-2*

Все още има много неизвестни по отношение на естеството и продължителността на имунитета след инфекция със *SARS-CoV-2* при деца. Въпреки ограничените научни данни относно хуморалния и клетъчния отговор към вируса, вече е известно, че преболедуването при деца води до по-стабилен вроден имунен отговор по време на ранната инфекция в началото на пандемията (116–118). Счита се, че по този начин инфекцията се ограничава и води до благоприятен клиничен изход при децата.

Клетъчният и хуморалният отговор е жизненоважен компонент на защитата срещу вируси (Фиг. 4) (119,120). Ролята на антителата е в неутрализацията на рецептор-свързващия домен (RBD) на спайк (S) протеина на *SARS-CoV-2*, който се свързва с ACE2 рецептора, отговорен за навлизането на вируса в клетките. Този протеин е много различен от този при други човешки коронавируси (120). Бързото разпространение на варианта *Omicron* се обяснява с множество мутации в S протеина, което позволява частично избягване от имунното разпознаване, изградено след по-ранно преболедуване или след ваксинация (121). CD4+ Т клетките също са важни при изграждането на неутрализиращите антитела и

развитието на адаптивен имунитет и паметови клетки (119). Антителата, насочени към S протеина, са основният източник на защитата срещу инфекция.



Фигура 4. Графично представяне на разликата между възрастните и децата по отношение на антиген-специфичния адаптивен имунитет към SARS-CoV-2, Rzydzinski et al. (2020), doi: 10.1016/j.cell.2020.09.038

При възрастните лица се наблюдава връзка между по-високия титър на неутрализиращи антитела при тежко преболедуване в сравнение с леко протичане на заболяването (122). Въпреки това децата изграждат ефективен и специфичен IgG антителен отговор срещу SARS-CoV-2 след преболедуване, който се запазва за около 8 месеца (123). Точната продължителност на този имунитет все още не е ясна. Смята се, че тези антитела се запазват между 1 и 2 години в съответствие с продължителния IgG отговор при близкородствения вирус SARS с около 69% хомология спрямо SARS-CoV-2 [70]. Повторната инфекция при възрастните след преболедуване с оригиналния щам на SARS-CoV-2 (Ухански вариант) води до естествен имунитет за около 1 година (124). Повторна инфекция с Beta варианта води до изграждане на по-слаба защита (125). Към момента остава неясно за продължителността на защитата след преболедуване от Delta и Omicron. Необходими са проучвания, сравняващи силата на антителния отговор при деца след инфекция със SARS-CoV-2 и продължителността на защитата срещу повторна инфекция след 2022 г.

Има данни за наличието на кръстосан имунитет между ендемични коронавирусни инфекции и новия SARS-CoV-2 (126). По-високи нива на кръстосано реактивни IgA и IgG антитела срещу SARS-CoV-2 се наблюдават при по-възрастни хора, докато децата има предимно IgM (127). Това показва все още незрял имуноен отговор, поради по-малкото излагане на ендемични коронавируси. До този момент остава неясно дали кръстосаният имунитет допринася за по-леко

боледува при децата. Също така остава неясно дали има това обяснява разликите в тежестта на боледуването между по-малките деца и тези в училищна възраст.

2.2.9 ВАКСИНАЦИЯ ПРИ ДЕЦА

Много държави в света се снабдяват с адекватен брой ваксини срещу COVID-19 и успешно имунизират по-голямата част от население си. Към края на 2023 г. поне една от ваксините е достъпна в повечето европейски държави за деца от 2 годишна възраст (Табл. 1). В повечето държави препоръката за ваксинация на деца е насочена към високо-рискови групи с придружаващи заболявания (128–132).

Таблица 1. Обобщение на разрешението за употреба на ваксина срещу COVID-19 при деца и юноши в Европа.

Държава	Възраст (години)	Ваксина(и)
Европа, вкл. България <i>без долу-посочените</i>	6 м–17; 12-17; 6 м–17	Comirnaty, Nuvaxovid, Spikevax (128)
Швейцария; Нидерландия	5–17, 12–17	Comirnaty, Spikevax (128)
Финландия, Украйна	12–17	Comirnaty (129,132)
Германия	6 м.–17, 16-17, 12-17, 6 м.- 17	Comirnaty, Bimervax, Nuvaxovid, Spikevax (131)
Русия	12–17	Sputnik V (130)

Препоръките относно използването на конкретна ваксина и съответно възрастовата група се различават, поради съображенията за безопасност на ваксините срещу COVID-19 и съотношението полза/риск при децата извън пандемичната ситуация. Фигура 5 показва програмите за ваксинация срещу COVID-19 при деца в света (133). Понастоящем mRNA ваксините срещу SARS-CoV-2 "Comirnaty" (BNT162b2 на Pfizer-BioNTech) и "Spikevax" (mRNA-1273 на Moderna) са най-често използваните в юношеската възрастова група (12–17 години). Междувременно "Comirnaty" е най-често използваната ваксина при деца на възраст 5–11 години. Имуногенността на mRNA ваксините срещу COVID-19 при деца и юноши е сравнима с тази при възрастните лица (134–136). При поставяне на две дози от ваксината "Comirnaty" съотношението на количеството на неутрализиращите титри антитела към SARS-CoV-2 при деца на възраст 5–11 години (10 µg) и при деца на възраст 12–15 години (30 µg) (134,136) в сравнение с млади хора (възраст 16–25 години) е съответно 1,04 и 1,76. Подобно съотношение се наблюдава и при ваксината "Spikevax", която предизвиква по-висок

неутрализиращ антителен титър при юноши на възраст 12–17 години в сравнение с тези на възраст 18–25 години (135). По предварителни данни "Spikevax" създава силен неутрализиращ антителен отговор при деца на възраст 6–11 години и при деца на възраст от 6 месеца до 6 години независимо от по-малката доза - съответно 50 и 25 µg в сравнение със 100 µg при възрастните (137).



Фигура 5. Употреба на ваксини срещу COVID-19 при деца. Източник: Blavatnik School of Government, University of Oxford (2023). Дата 15 ноември 2024 от <https://ourworldindata.org/grapher/covid-vaccine-age>

Директно сравнение между двете mRNA ваксини е трудно, поради различията в дизайна на проучванията и метода за изследване на антителен отговор (135). До този момент няма проучвания, които да сравняват двете ваксини директно при деца. При възрастните лица ваксината "Comirnaty" произвежда по-нисък антителен отговор в сравнение с ваксината "Spikevax" (123). Ефективността на "Comirnaty" на Pfizer-BioNTech във възрастовата група 12–15 години е 100% на 7 ден след поставяне на втората доза и 90% при деца на възраст 5–11 години (134). Междувременно ефективността на "Spikevax" е 100% за предотвратяване на симптоматичен COVID-19 и 56% за предотвратяване на инфекция със SARS-CoV-2 на 14 ден след втората доза при лица на възраст 12–17 години (135). След появата на *Omicron* "Spikevax" показва намалена ефективност на при деца на възраст 6 месеца до 2 години (43%) и при деца на възраст 2–6 години (37%), като подобни данни се наблюдават и при възрастните лица (137). Проучване сред медицинския персонал на първа линия показва, че и двете ваксини намаляват вирусния товар при заразяване с около 40%, но няма подобни проучвания при деца (138).

Инактивираните ваксини срещу *SARS-CoV-2* "CoronaVac" (Sinovac Biotech) и "Covilo" (BBIBP-CorV на Sinopharm) също са тествани за безопасност и имуногенност при деца на възраст 3–17 години (139,140). "CoronaVac" показва по-висок неутрализиращ антителин отговор във всички възрасти, след получаване на две дози (141,142). Междувременно "Covilo" създава силен неутрализиращ антителин отговор при всички възрастови групи, който е сравним с имунитета след преболедуване при възрастни лица на 56 ден след две дози. Въпреки това при деца на възраст 3–5 години се докладва по-нисък титър на неутрализиращи антитела. До този момент няма проучвания от Фаза 3 за ефикасност и дългосрочно проследяване за инактивираните ваксини. Понастоящем СЗО не препоръчва използването на "CoronaVac" или "Covilo" за ваксинация на лица под 18 години (143). Ваксините "Vaxzevria" (ChAdOx1 nCoV-19 на AstraZeneca-Oxford University) и Ad26.COVS.2.S (Johnson and Johnson) не са одобрени за употреба при деца.

В таблица 2 са представени доказаните до края на 2022 г. варианти на тревожност и обобщения им ефект върху имунитета от преболедуване и след ваксинация (144). Вариантът *Alpha* повишава заразността и тежестта на заболяването чрез специфични мутации като N501Y (145). *Beta* и *Gamma* са носители на мутацията E484K, която е свързана с избягване на антитела и намалена ефективност на ваксините Pfizer/BioNTech и Moderna (146–149). *Delta* е свързан с по-висока патогенност и риск от хоспитализация (14,150). Вариантът *Omicron* съдържа над 30 мутации в S протеина, което води до по-висока инфекциозност и имунно избягване; въпреки това, третата доза ваксина подобрява ефективността над 70% (151,152).

Таблица 2. Списък на вариантите на *SARS-CoV-2*, ключови мутации и известно влияние върху ефективността на ваксините.

Вариант	Линия	Ключови мутации и ефекти
<i>Alpha</i>	B.1.1.7	Мутации: N501Y, P681H, H69/V70. Повишена способност за свързване с ACE2 рецептора, повишено предаване, допринася за имунното избягване. Увеличена тежест на болестта и смъртност. (145)
<i>Beta</i>	B.1.351	Мутация: E484K. Свързана с избягване на неутрализиращите антитела. Намалена ефективност на ваксините Pfizer/BioNTech и Moderna. (146–148)
<i>Gamma</i>	P.1 или B.1.1.28	Мутации: 17 уникални аминокиселинни промени. Повишена заразност и имунно избягване. Свързан с повторни инфекции и леко намаляване на ефективността на наличните ваксини. (153)
<i>Epsilon</i>	B.1.427/B.1.429	Мутации в S протеина: правят вируса четири пъти по-малко чувствителен към антитела от преболедували и два пъти по-малко чувствителен към антитела от ваксинирани с Moderna и

		Pfizer/BioNTech.(154,155)
<i>Eta</i>	B.1.525	Мутации: Същите като B.1.1.7 плюс специфични в S протеина. Повишена вирулентност.(156)
<i>Iota</i>	B.1.526	Мутация: E484K. Води до загуба на активността на неутрализиращите антитела.(157,158)
<i>Delta</i>	B.1.617.2	Мутации: L452R и E484Q. Подпомагат избягването на неутрализиращите антитела. Повишен риск от хоспитализация и висока патогенност. (150,159)
<i>Mu</i>	B.1.621	Мутации: Намаляват чувствителността към антитела от естествена инфекция или ваксинация.(160,161)
<i>Omicron</i>	B.1.1.529 / BA.1–BA.5	Мутации: Над 30 в S протеина. Повишена инфекциозност и способност за избягване от антителата. По-заразен от <i>Delta</i> , но ваксините с трета доза показват над 70% ефективност. (151,152,162,163)

2.2.10 РОЛЯ НА ВАКСИНАЦИЯТА ПРИ ДЕЦАТА

Разпределението и прилагането на ваксините срещу COVID-19 при децата е неравномерно и бавно в повечето държави, включително в България. СЗО препоръчва ваксиниране на популации с висок риск от тежко заболяване (напр. възрастни хора и здравни работници) (163). За много страни с ниски и средни доходи (LMIC) няма достатъчен достъп до ваксини срещу COVID-19, за да се имунизират високорисковите групи (164). Тъй като тежките заболявания при децата са редки, те първоначално не са приоритет за ваксинация за разлика от предишни пандемии като при грип H1N1 през 2009 г. (165). С нарастването на броя инфекции при децата и юношите и на съотношението спрямо възрастните лица някои държави започват да въвеждат приоритетното ваксиниране на лицата под 18 годишна възраст (58). Това цели предотвратяване на тежка форма на болестта, MIS-C, и на дългия COVID (34,56,83,84,101,108–110,166). Това се отнася и до непряките последствия като продължителните затваряния на обществените места и училищата (39,167). Редица държави одобряват и започват ваксинирането на деца над 2 годишна възраст. Въпреки това процентът ваксинирани деца остава нисък до края на 2021 г. Изключение правят два примера - до април 2022 г. Австралия е напълно ваксинирала 34% от децата на възраст 5–11 години и 80% от тези на възраст 12–15 години, докато в Чили над 82% от децата на възраст 3–17 години са напълно ваксинирани (39,168).

Непряките ефекти от продължителното затваряне на училищата, загубата на социални контакти и на достъпа до публични места също са предизвикателство.

Присъствието на децата в образованието осигурява безопасна среда, която насърчава социалното, поведенческото, когнитивното и физическото развитие (169,170). По време на пандемията във връзка с дистанционното обучение децата по-често изпитват самота, изолация, нарушаване на рутината и на механизми за справяне (171). В Австралия в периоди на затваряне на училищата, над 36% от родителите твърдят, COVID-19 повлиява негативно върху психичното здраве на детето им, а едно от десет деца изпитва затруднения в ежедневието (172). Затварянето на училища също влияе върху програмите за училищна ваксинация. По време на пандемията забавяне на рутинните имунизации има при 20% от децата в западните държави и при над 60% в страните с ниски и средни доходи (173). Това повишава риска от ваксинопредотвратими заболявания.

Безопасността на ваксините срещу COVID-19 при деца е важен аспект за много родители. Сърдечни нежелани реакции като миокардит и перикардит са докладвани при прилагане на mRNA ваксините "Comirnaty" и "Spikevax" в няколко държави при мъже на възраст между 15 и 24 години (174–177). Поради тази причина употребата на ваксината "Spikevax" в Швеция и Норвегия е временно спряна за лица под 30 години. Междувременно "Comirnaty" е спряна за употреба при лица под 18 годишна възраст и в двете държави (178). Въпреки че и двете mRNA ваксини са свързани с повишен риск от миокардит и/или перикардит, директни сравнителни данни в САЩ сред лица на възраст 18–39 години показват, че "Spikevax" има значително по-висок риск в сравнение с "Comirnaty" (179). Директно сравнение в групата на 12–18-годишните все още не е възможно, поради различията в разрешените възрастови групи за двете ваксини (179). Затова след да се провеждат продължителни проучвания за наблюдения на ваксинирани юноши и следене за редки странични реакции. Друга рядко наблюдавана реакция е анафилаксията, въпреки че се касае предимно за казуистика (180).

Ваксината "Comirnaty" има отлична безопасност и висока имуногенност при деца на възраст 5–11 години, които получават 10 µg доза (136). Безопасността и ефикасността на "Spikevax" при деца на възраст от 6 месеца до 12 години също са добри в сравнение с възрастните лица без докладвани случаи на миокардит, перикардит или MIS-C (181). Данни от CDC показват, че след прилагането на 8.7 милиона дози от ваксината "Comirnaty" при деца на възраст 5–11 години, около 97% от нежеланите явления са били леки (182). Рискът от сърдечно възпаление, предизвикано от ваксинация, е по-малък от този, който се дължи на самата

инфекция с COVID-19 - средно 11 случая на 100 000 инфекции (95% CI 3.95–25.12) при инфекция 2.7 случая на 100 000 души (95% CI 1.55–12.44) след ваксинация с mRNA ваксинацията (183). Пациентите с COVID-19 са 16 пъти по-склонни да развият миокардит в сравнение с тези, които не са диагностицирани с COVID-19, като усложнението се наблюдава значително по-често сред момчета до 16 годишна възраст (177). За справка през 2020 г. миокардитът, налагащ хоспитализация, се е увеличил с над 40% в САЩ.

Ваксините "Covilo" и "CoronaVac" също имат добра поносимост при деца на възраст 3–17 години (139,140). Има един докладван случай на анафилаксия (по-късно потвърдена като хранителна алергия) за "Covilo" и един случай на пневмония за "CoronaVac". И двете системни нежелани реакции се считат за несвързани с ваксинацията. Фаза 3 изпитвания на "Vaxzevria" на AstraZeneca при деца на възраст 6–17 години са спрени преждевременно поради потенциален повишен риск от тромбоза и тромбоцитопения. Изпитванията продължават за лица на възраст 16 години и по-възрастни, като текущите препоръки за употреба са само за лица над 18 години (184).

2.2.11 ДИЗИНФОРМАЦИЯ И НАГЛАСИ КЪМ ВАКСИНИТЕ

Между 2020 г. и 2022 г. се идентифицират 12 основни категории, свързани с дезинформация и фалшива информация за COVID-19 в България (185). Всяка категория показва как информацията от непотвърдени източници еволюира във времето. Например, супернативът "пропаганда на страх" е най-активен в началото на пандемията, когато над 60% от статиите съобщават за разпространението на вируса, нарастващите случаи на смърт в Китай и общото чувство на неподготвеност за световните здравни власти. Непотвърдени източници драматизират ситуацията, като наричат вируса "убиец" и "зомби апокалипсис". Тази тема остава на заден план през пролетта на 2020 г., когато случаите на COVID-19 намаляват. В края на 2020 г., с въвеждането на строги мерки за ограничаване на разпространението на вируса, супернативите "критика на ограниченията" и "твърдения за авторитаризъм и дистопия" достигат своя пик. Към този момент около 47% от статиите обвиняват правителствата, че използват пандемията за налагане на авторитарни режими и ограничаване на личните свободи. В България, антиваксерските и анти-ограничителните възгледи са представени като част от

заговор за ограничаване на свободите, а ваксинацията е наречена „инструмент за контрол над населението“. Българските непотвърдени източници разпространяват тези антиваксерски нагласи не само на местно ниво, но и към международна аудитория. Същевременно те популяризират руската ваксина „Sputnik“, която често е представена като символ на международната солидарност на Русия.

Проучване за колебанието към ваксинация срещу COVID-19 в осем европейски страни показва значителни различия в нивата на колебание (186). В България се наблюдава особено висока степен на колебание, където повече от половината от населението е изразило съмнение към ваксината. Това се отнася и за голям процент от текущия и бъдещия медицинския персонал, който се счита за важен източник на достоверна информация и медицински съвет (186–188). Основните фактори, предизвикващи колебание, включват страх от странични ефекти, недоверие в ефективността на ваксината и възприемане на ваксините като нещо ново и недостатъчно проучено. Друго проучване сред родители показва, че родители, които са ваксинирани срещу COVID-19, показват ниска готовност да ваксинират и своите деца (189). Висок процент родители вярват в разпространени фалшиви новини, като идеята, че ваксините могат да намалят населението или да предизвикат безплодие. Родителите, които вярват в подобни "фалшиви новини", са много по-склонни да откажат ваксинацията на своите деца. В България ваксинационното покритие на населението е едно от най-ниските в Европа - 28.9% към края на 2022 г. (190). Доверието в здравните институции има голяма роля за насърчаване на ваксинацията, докато възприемането на риска е по-сложно и варира според конкретните аспекти. Най-ниски нива на ваксинация се наблюдават сред ромския етнос (21%), хората в малки населени места (32%) и тези с начално образование (23%). Най-висок процент ваксинирани има сред лицата 18-20 и над 60 години – над 50%. Негативните нагласи към ваксините срещу COVID-19 пряко влияят върху нагласите към рутинните имунизации, които са значително засегнати в първите 3 години от пандемията (191).

Въпреки значителния напредък в разбирането на COVID-19 при възрастните, информацията относно клиничното протичане и прогнозата на заболяването при децата остава ограничена, особено по отношение на различните варианти на *SARS-CoV-2*. Повечето налични изследвания са съсредоточени върху общата педиатрична популация, без да правят детайлен анализ на влиянието на конкретни подварианти върху клиничните и лабораторните характеристики при

децата. Освен това в Българската литература има ограничена информация за епидемиологичното разпространение и демографските характеристики на децата, хоспитализирани с COVID-19. Не са провеждани проучвания, които да оценят специфичните рискови фактори, лабораторни показатели или рентгенологични отклонения при децата в различните фази на пандемията и при различните вирусни варианти. Необходимостта от актуална и детайлна информация е особено належаща с оглед на променящата се епидемиологична обстановка и появата на нови варианти на вируса.

ГЛАВА III. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ И ХИПОТЕЗА

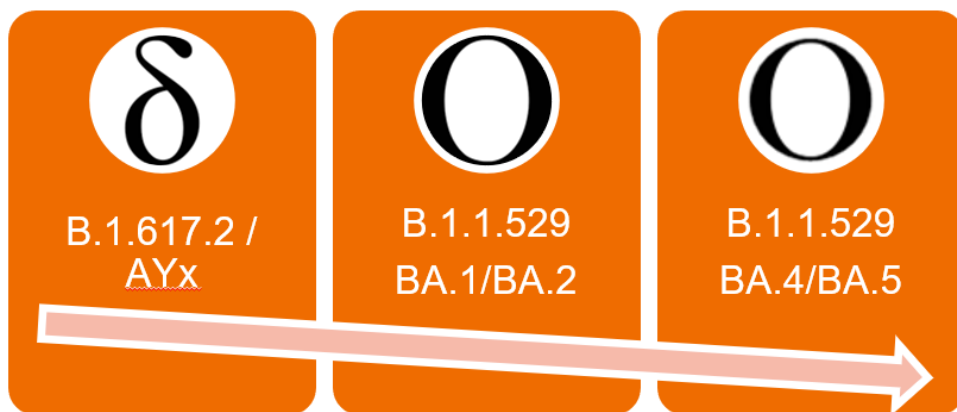
3.1 ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

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. 6). 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 (**H₁**), 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*) (**H₂**). **Нулевата хипотеза (H₀)** 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 6. 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 3.

Таблица 3. Включващи и изключващи критерии за проучването

Включващи критерии	Изключващи критерии
Хоспитализация в СБАЛИПБ “Проф. Иван Киров” в периода м. август 2021 г. до м. декември 2022 г.	Асимптоматична или лека форма: 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.	Фулминантна форма: Пациенти, нуждаещи се от интензивно лечение към момента или до 12 часа след постъпването.
Потвърден чрез секвениране вариант на патогена - <i>B.1.617.2 Delta</i> (или подвариант) или <i>B.1.1.529 Omicron</i> (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 (ct) 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

Националният 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 изборен 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 (χ^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 анализираниите 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).

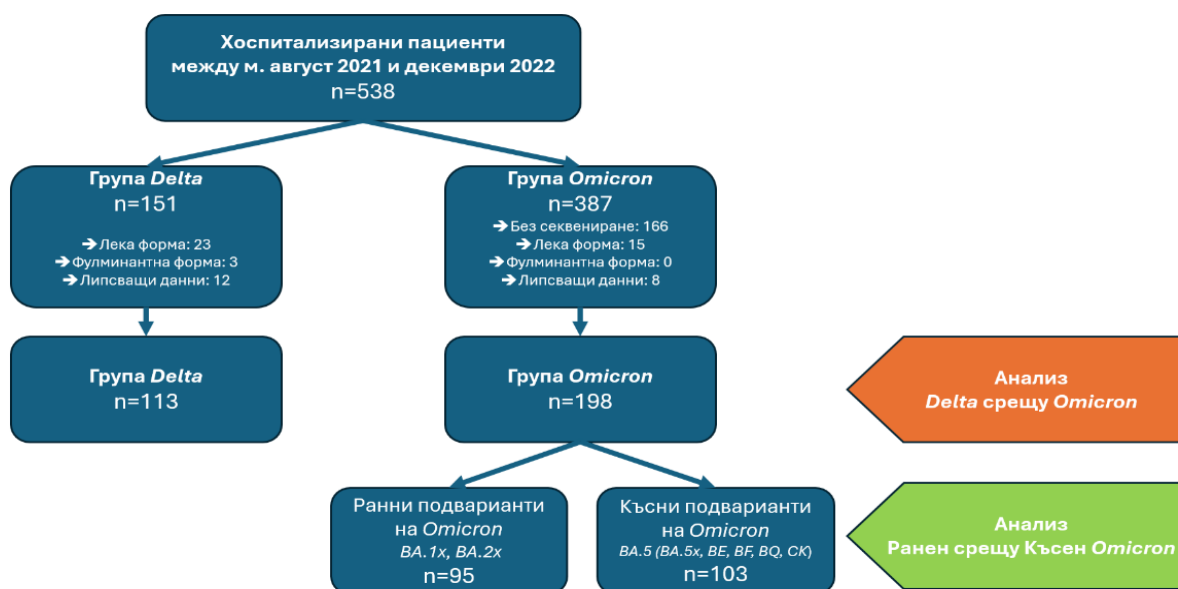
ГЛАВА V. РЕЗУЛТАТИ

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.



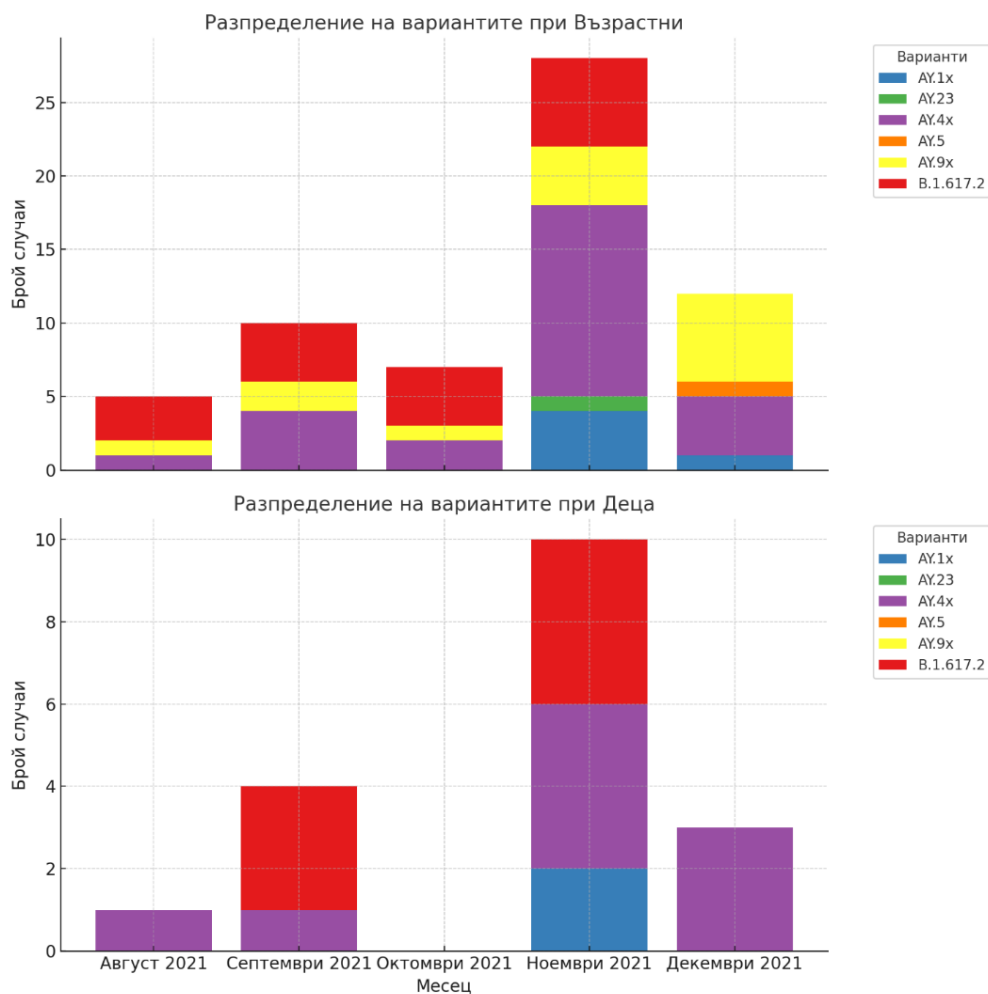
Фигура 7. Разпределение на хоспитализирани случаи и наблюденията в периода м. август 2021 г. – м. декември 2022 г.

На фигура 8 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 8. 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 *AY* подварианти (*AY.1x*, *AY.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. 9). През месец януари 2022 г. е регистриран 1 случай на подвариант *AY*, 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 9. 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 BA.1, BA.2 и техните подварианти (n=95, 48%), докато късен *Omicron* се дефинира като BA.5 и подвариантите му (n=103, 52%).

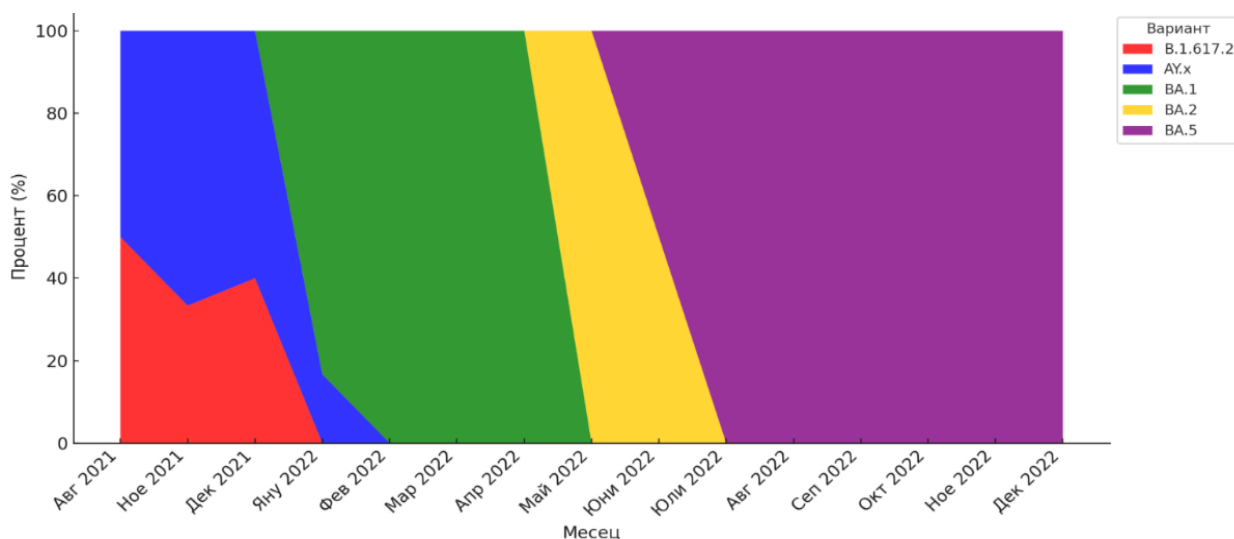
КЪСНИ УСЛОЖНЕНИЯ И ВАКСИНАЦИОНЕН СТАТУС

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-UA).

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 *AУ.x*. До края на м. декември 2021 г. подвариантите от *AУ.x* групата напълно изместват оригиналния *Delta*. На Фигура 10 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 10. 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)

В таблица 4 е представен броят случаи на съответния подвариант сред хоспитализираните деца в СБАЛИПБ “Проф. Иван Киров”, включени в проучването. *Delta* включва няколко подварианта: *B.1.617.2* и неговите разклонения: *AУ.4*, *AУ.4.2*, *AУ.9.2*, *AУ.33*, *AУ.43*, *AУ.122* и *AУ.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.

Таблица 4. Разпределение на потвърдените подварианти на SARS-CoV-2 сред хоспитализирани деца между август 2021 г. и януари 2022 г. (n=218)

	Авг 21	Сеп 21	Ное 21	Дек 21	Яну 22	Фев 22	Мар 22	Апр 22	Май 22	Юни 22	Юли 22	Авг 22	Сеп 22	Окт 22	Ное 22	Дек 22	Общо
<i>AУ.122</i>	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>AУ.122.1</i>	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>AУ.33</i>	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>AУ.4</i>	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
<i>AУ.4.2</i>	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>AУ.43</i>	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
<i>AУ.9.2</i>	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>B.1.617.2</i>	0	3	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7
<i>BA.1</i>	0	0	0	0	2	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6
<i>BA.1-like</i>	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
<i>BA.1.1</i>	0	0	0	0	1	5	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	10

	Авг 21	Сеп 21	Ное 21	Дек 21	Яну 22	Фев 22	Мар 22	Апр 22	Май 22	Юни 22	Юли 22	Авг 22	Сеп 22	Окт 22	Ное 22	Дек 22	Общо
BA.1.17.2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
BA.2	0	0	0	0	0	0	12	17	20	3	1	0	0	0	0	0	53
BA.2.10	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
BA.2.12	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	3
BA.2.12.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
BA.2.3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
BA.2.34	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
BA.2.50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
BA.2.9	0	0	0	0	0	0	1	12	0	1	0	0	0	0	0	0	14
BA.5	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2
BA.5.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	11	7	3	3	0	0	25
BA.5.1.23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
BA.5.1.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
BA.5.1.9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
BA.5.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	3	2	3	4	1	16
BA.5.2.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	8	4	4	2	0	0	20
BA.5.2.20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
BA.5.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
BA.5.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	2	0	0	0	0	6
BA.5.9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	3
BE.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	1	0	0	0	5
BE.1.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	1	4
BF.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
BF.14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
BF.30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
BF.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6	0	0	0	0	7
BF.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2
BF.7.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
BQ.1.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
BQ.1.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
CK.2.1.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
XBB.1.9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Общо	1	4	11	3	6	8	19	34	22	14	31	28	10	10	8	9	218

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 5). 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 5. 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	<i>Delta</i> (n=113)	<i>Omicron</i> (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%)	
Пол			0.9058
Мъжки	59 (52.21%)	102 (51.52%)	
Женски	54 (47.79%)	96 (48.48%)	
Придружаващо заболяване			0.747
Затлъстяване	12 (10.62%)	1 (0.51%)	<0.0001
Ниско тегло при раждане	3 (2.65%)	13 (6.57%)	0.1332
Неврологично заболяване	4 (3.54%)	7 (3.54%)	0.9984
Невродегенеративно заболяване	3 (2.65%)	5 (2.53%)	0.9446
Респираторно заболяване (без астма)	1 (0.88%)	1 (0.51%)	0.6869
Бронхиална астма	10 (8.85%)	3 (1.52%)	0.0019
Ревматологично заболяване	3 (2.65%)	6 (3.03%)	0.8493
Генетично заболяване	1 (0.88%)	3 (1.52%)	0.6352
Хематологично заболяване	1 (0.88%)	12 (6.06%)	0.0283
Захарен диабет	3 (2.65%)	0 (0.00%)	0.0212
Гастроентерологично заболяване	1 (0.88%)	6 (3.03%)	0.2199

*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) срещу *SARS-CoV-2 Omicron 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 (Табл. 6). Средната възраст при ранния *Omicron* е 2.13 ± 3.64 години, а при късния *Omicron* е 2.33 ± 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 6. 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> (n=95, 48%)	Късен <i>Omicron</i> (n=103, 52%)	P-стойност
Възраст*, години (Mean \pm SD)	2.13 \pm 1.92	2.33 \pm 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%)	
Пол			
Мъжки	49 (24.75%)	53 (26.77%)	0.9862
Женски	46 (23.23%)	50 (25.25%)	
Придружаващо заболяване (всяко)	24 (12.12%)	27 (13.64%)	0.8786
Затлъстяване	1 (0.51%)	0 (0.00%)	0.2965
Ниско тегло при раждане	7 (3.54%)	6 (3.03%)	0.6614
Неврологично заболяване	3 (1.52%)	4 (2.02%)	0.7824
Невродегенеративно заболяване	3 (1.52%)	2 (1.01%)	0.5858
Респираторно заболяване (без астма)	1 (0.51%)	0 (0.00%)	0.2965
Бронхиална астма	2 (1.01%)	1 (0.51%)	0.5139
Ревматологично заболяване	4 (2.02%)	2 (1.01%)	0.3522
Генетично заболяване	2 (1.01%)	1 (0.51%)	0.5139
Хематологично заболяване	2 (1.01%)	10 (5.05%)	0.0251
Гастроентерологично заболяване	3 (1.52%)	3 (1.52%)	0.9199

*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 (Табл. 7). 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 7. Сравнение между случаите на *Delta* и *Omicron* по отношение на клиничните признаци и симптоми

Признак или симптом	<i>Delta</i> (n=113)	<i>Omicron</i> (n=198)	p-стойност
Повишена температура			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%)	
Отпадналост (Адинамия)	69 (61.06%)	138 (69.70%)	0.1206
Кашлица	56 (49.56%)	87 (43.94%)	0.339
Хрема (Ринорея)	44 (38.94%)	70 (35.35%)	0.5281
Задух	19 (16.81%)	32 (16.24%)	0.8963
Намален апетит	48 (42.48%)	112 (56.57%)	0.0168
Диария	27 (23.89%)	40 (20.30%)	0.4599
Повръщане	29 (25.66%)	50 (25.25%)	0.9361
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
Кожно-лигавични изменения	2 (1.77%)	7 (3.54%)	0.3717
Мускулни или ставни болки	7 (6.19%)	6 (3.03%)	0.1799
Фебрилен гърч	3 (2.65%)	18 (9.09%)	0.0296
Тахикардия	57 (50.44%)	95 (47.98%)	0.676

Тахипнея	26 (23.01%)	47 (23.74%)	0.8841
Конюнктивит	9 (7.96%)	12 (6.06%)	0.5198
Лимфаденопатия	8 (7.08%)	9 (4.55%)	0.3444
Хепатомегалия	0 (0.00%)	3 (1.52%)	0.1886

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, следните променливи бяха изключени:

- **Липса на значителен принос за клъстеризацията:** Пол, тахипнея, диария, мускулни болки, тахипнея;
- **Ниска стойност на R-Square:** Отпадналост, кашлица, ринорея, повръщане, гърлобол,
- **Рядко явление:** хепатомегалия, гърчове.

Бяха дефинирани четири клъстера въз основа на останалите 12 включени променливи (Таблица 8, Фиг. 11): 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 симптомите 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.

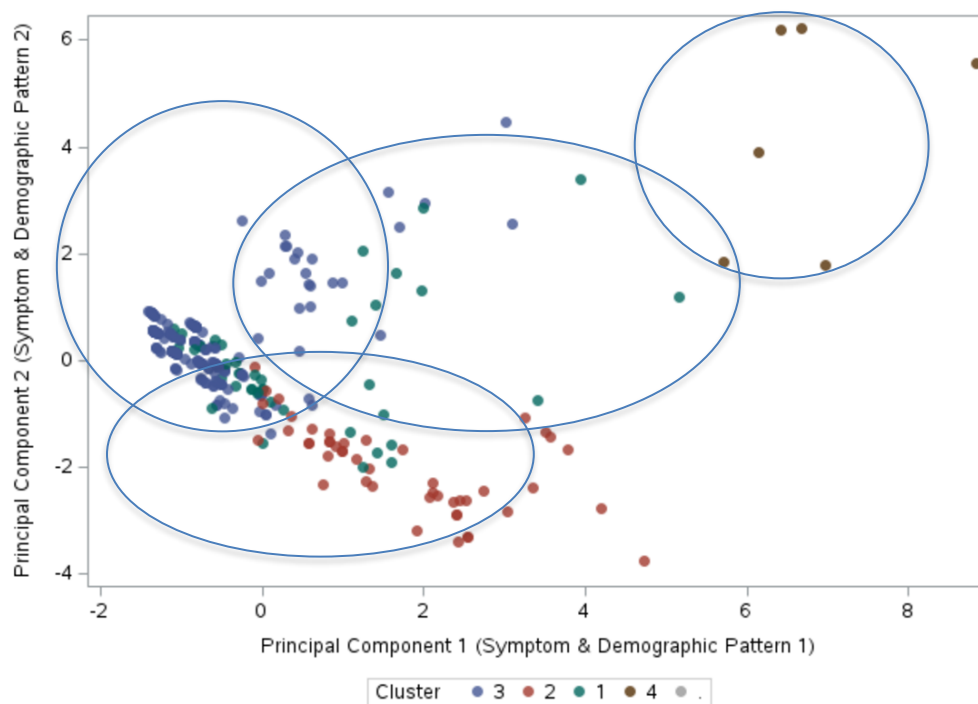
Клъстер 3 е най-големият и доминиран от варианта *Omicron*. Включва предимно деца под 1 годишна възраст (средна възраст 0.86 години). Симптомите в този клъстер са най-слабо изразени в сравнение с останалите групи. Пациентите имат ниски стойности на всички симптоми, което може да се дължи на по-общи клинични 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 8. 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
Вирусен вариант (<i>Delta</i> v <i>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 11. 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 9). Въпреки че някои симптоми, като температура над 39 °C и припадъци, са с висока честота при късния *Omicron*, разликите не са статистически значими.

Таблица 9. Сравнение на клиничните признаци и симптоми между ранните и късните подварианти на *Omicron*.

Променлива	Ранен <i>Omicron</i> ($n=95$)	Късен <i>Omicron</i> ($n=103$)	р-стойност
Повишена температура			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%)	
Отпадналост (Адинамия)	64 (67.4%)	74 (71.8%)	0.4935
Кашлица	45 (47.4%)	42 (40.8%)	0.3505
Хрема (Ринорея)	37 (38.9%)	33 (32.0%)	0.3097
Задух	13 (13.8%)	19 (18.4%)	0.3802
Загуба на апетит	55 (57.9%)	57 (55.3%)	0.7171
Диария	19 (20.2%)	21 (20.4%)	0.9756

Повръщане	24 (25.3%)	26 (25.2%)	0.9974
Коремна болка	3 (3.2%)	4 (3.9%)	0.7824
Гадене	4 (4.2%)	4 (3.9%)	0.9071
Главоболие	4 (4.2%)	2 (1.9%)	0.3522
Гърлобол	5 (5.3%)	7 (6.8%)	0.6515
Кожен обрив	3 (3.2%)	5 (4.9%)	0.5447
Отоци	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0.9542
Кожно-лигавични промени	3 (3.2%)	4 (3.9%)	0.7824
Мускулни болки	3 (3.2%)	3 (2.9%)	0.9199
Фебрилен гърч	6 (6.3%)	12 (11.7%)	0.1921
Тахикардия	45 (47.4%)	50 (48.5%)	0.8686
Тахипнея	24 (25.3%)	23 (22.3%)	0.6279
Конюнктивит	4 (4.2%)	8 (7.8%)	0.2947
Лимфаденопатия	4 (4.2%)	5 (4.9%)	0.828
Хепатомегалия	1 (1.1%)	2 (1.9%)	0.6089

КЛЪСТЕРЕН АНАЛИЗ ЧРЕЗ K-MEANS СТОЙНОСТИ

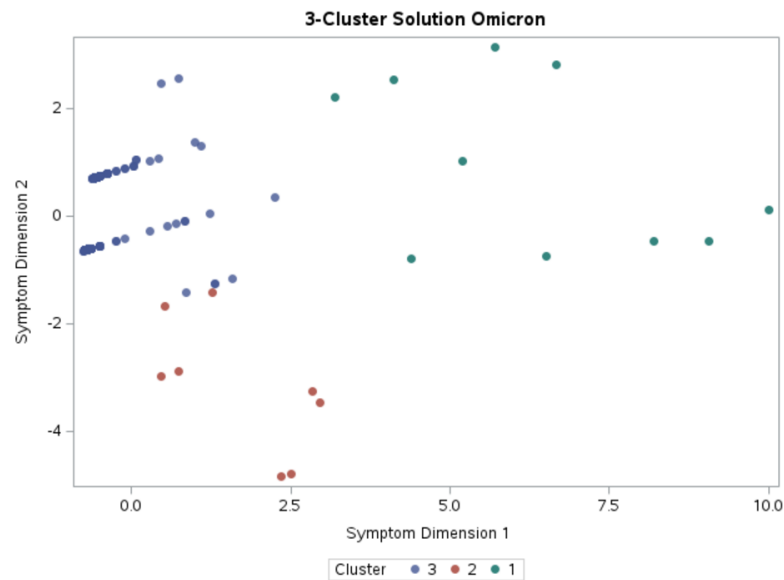
Анализът първоначално включи всички потенциални симптоми, включително демографски характеристики като пол, възраст и подвариант на вируса. Следните бяха изключени:

- **Липса на значителен принос за клъстеризацията:** подвариант на *SARS-COV-2*, коремна болка и тахикардия;
- **Ниска стойност на R-Square:** отоци по крайници и клепачи, конюнктивит.
- **Рядко явление:** хепатомегалия, гърчове

Анализът идентифицира три основни клъстера (Таблица 10, фиг. 12). 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 клъстеризация (0.29) е незадоволителен, поради което моделът остава нестабилен. Поради тази причина провеждане на клъстерен анализ при сравнение на ранните и късните подварианти на *Omicron* през 2022 г. не е надеждно, вероятно поради недостатъчен брой случаи в кохортата.

Таблица 10. Клъстерен анализ на кохорта Omicron (n=196) със съображение за възрастта.

Променливи	Клъстер 1	Клъстер 2	Клъстер 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



Фигура 12. Клъстерен анализ на кохорта Omicron (n=196) със съображение за възрастта.

5.3 ЗАДАЧА 3: ИНДЕКС НА ТЕЖЕСТТА

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

$$\text{Индекс на тежестта} = 3 \times (\text{Брой тежки симптоми})$$

$$+ 2 \times (\text{Брой умерено-тежки симптоми})$$

$$+ 1 \times (\text{Брой леки симптоми})$$

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 11. 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 ($F(112, 197) = 1.08$). Допълнителен анализ е направен при провеждане на следващите задачи при сравнение на прилаганото антибиотично лечение и продължителността на хоспитализацията.

Таблица 11. Сравнение между кохортите *Delta* и *Omicron* по брой кличните симптоми и индекс на тежестта.

Показател	Цяла кохорта (n=311)	Кохорта <i>Delta</i> (n=113)	Кохорта <i>Omicron</i> (n=198)	р- 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 12 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 12. Сравнение между кохортите ранен и късен *Omicron* по брой клиничните симптоми и индекс на тежестта.

Показател	Ранен <i>Omicron</i> (n=95)	Късен <i>Omicron</i> (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 (Таблица 13, Фиг. 13, 14 и 15). 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. Също така няма значителни разлики в съотношението на лимфоцити към гранулоцити като потенциален и алтернативен маркер на възпалението.

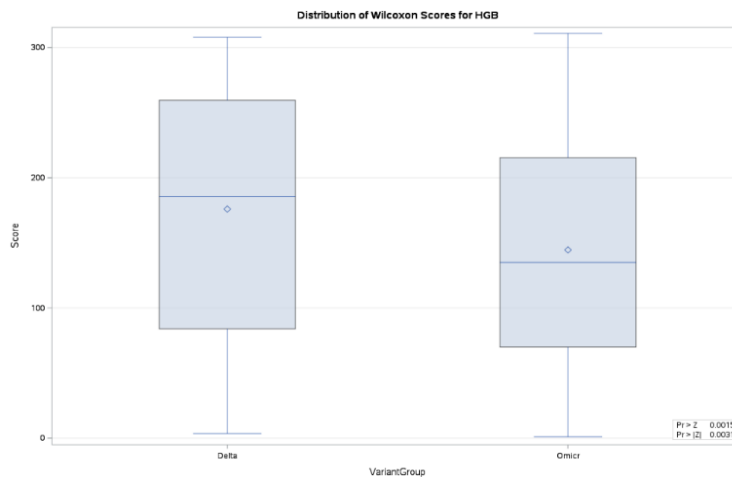
Таблица 13. Сравнение между кохортите *Delta* и *Omicron* по отношение на лабораторните показатели.

Променлива	<i>Delta</i> (Mean±SD)	<i>Omicron</i> (Mean±SD)	<i>Delta</i> Мин-Макс	<i>Omicron</i> Мин - Макс	Тест	р-стойност
PaO ₂ (mmHg)	73.08±12.12	71.62±11.62	41-105.0	41.2 - 99.6	1.03	0.3031
PaCO ₂ (mmHg)	33.77 ± 3.55	33.16 ± 3.58	23 - 42.0	23.7 - 43.0	1.44	0.1505
Лактат*(mmol/L)	1.81 ± 0.65	1.68 ± 0.65	0.8 - 5.0	0.7 - 4.5	2.58	0.0099
SatO ₂ *	94.34±3.75	93.72±6.91	73 - 99	83.8 - 98.6	1.176	0.2396
Левкоцити*	6.77 ± 3.54	6.33 ± 3.55	2.2- 23.4	1.51 - 25.2	1.4095	0.1587
Лимфоцити*	2.36 ± 1.60	2.24 ± 1.80	0.3 - 8.37	0.18 - 10.1	1.3439	0.179

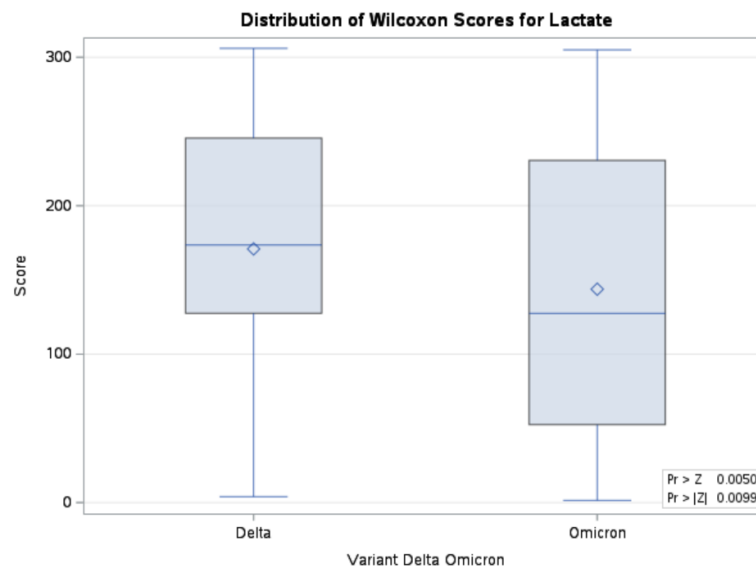
Моноцити*	0.56 ± 0.51	0.57 ± 0.49	0.01 - 2.9	0.02 - 4.1	-0.3934	0.694
Гранулоцити*	3.86 ± 2.74	4.20 ± 9.76	0.7 - 14.5	0.35 - 136	1.0358	0.3003
Хемоглобин *	126.1±14.64	121.1± 12.4	92- 159.0	88- 174.0	2.9626	0.0015
Тромбоцити*	260.2±97.22	248.1± 79.6	79.0- 595	65.0- 501	0.3389	0.7347
CRP* (mg/L)	27.64±40.92	19.00±18.32	0.5 - 266	1.5 - 102.0	-0.4793	0.6318
LMR*	7.74 ± 13.71	6.59 ± 9.81	0.8 - 138	0.61 - 81.0	2.438	0.0148
LGR*	0.98 ± 1.34	1.08 ± 1.42	0.05-11.8	0.0018- 8.8	0.3389	0.7347

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

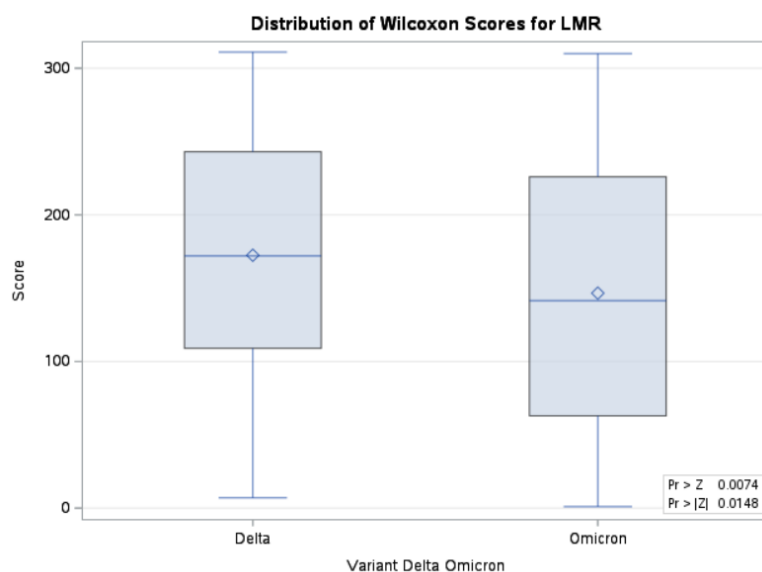
*Поради неравномерното разпределение на случаите е използван тестът на Mann-Whitney U.



Фигура 13. Сравнение между случаите на Delta и Omicron по отношение на стойностите на хемоглобин (Hgb).



Фигура 14. Сравнение между случаите на Delta и Omicron по отношение на средните стойности на лактат.



Фигура 15. Сравнение между случаите на *Delta* и *Omicron* по отношение на стойностите на съотношението лимфоцити към моноцити (LMR).

Таблица 14 показва 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.

Таблица 14. Сравнение между случаите на *Delta* и *Omicron* по отношение отклонения в лабораторните показатели.

Показател	<i>Delta</i> (n, %)	<i>Omicron</i> (n, %)	Тест	p-стойност
PaO ₂ (≤ 75 mmHg)	45 (39.82%)	71 (35.86%)	0.4835	0.4869
PaCO ₂ (< 35 mmHg)	37 (32.74%)	61 (30.81%)	0.1248	0.7238
Лактат (> 2 mmol/L)	28 (24.78%)	41 (20.71%)	0.6909	0.4059
SatO ₂ ($< 94\%$)	35 (30.97%)	71 (35.86%)	0.7642	0.382
Левкопения (< 4.5)	32 (28.32%)	67 (33.84%)	1.0101	0.3149
Лимфопения (< 1.0)	21 (18.58%)	53 (26.77%)	2.6571	0.1031
Моноцити ($< 0.2 / > 0.8$)	49 (43.36%)	67 (33.84%)	2.7906	0.0948
Гранулоцитоза (> 8)	11 (9.73%)	13 (6.57%)	1.0144	0.3138
Анемия (HGB < 110)	12 (10.62%)	22 (11.11%)	0.0179	0.8937
Тромбоцитопения (< 150)	11 (9.73%)	12 (6.06%)	1.4179	0.2338
CRP (> 10 mg/L)	64 (56.64%)	114 (57.58%)	0.0259	0.8722

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 15). Средните

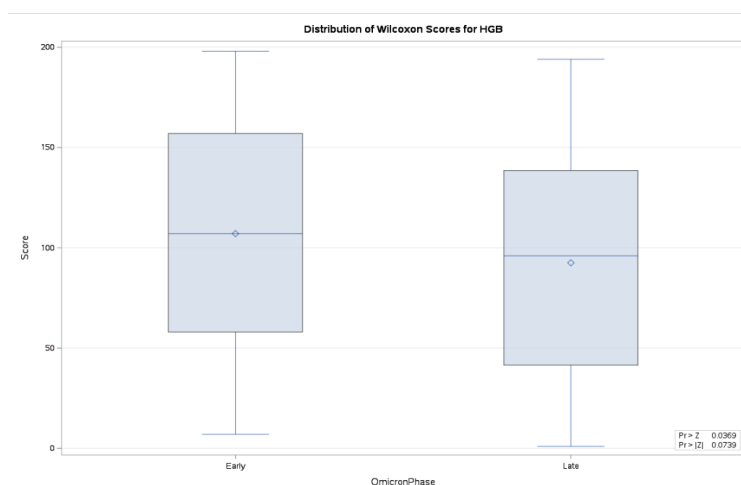
стойности на хемоглобина са значително по-ниски при късния *Omicron*, докато С-реактивния протеин е по-висок при ранния *Omicron* (съответно $p = 0.0369$ и $p = 0.0431$), като има припокриване в доверителния интервал между двете групи (Фиг. 16, Фиг. 17). Също така се установи тенденция за по-високи стойности 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 15. Сравнение между ранните и късните подварианти на *Omicron* по отношение на лабораторните показатели.

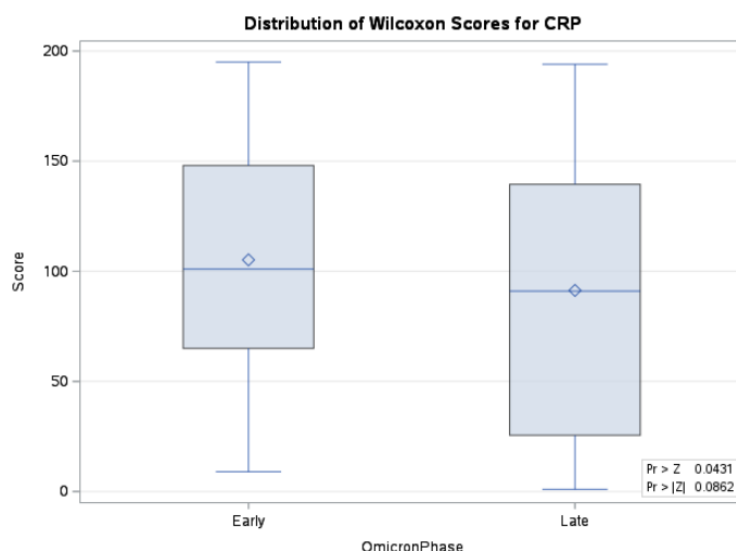
Променлива	Ранен <i>Omicron</i> (Mean±SD)	Мин-Макс	Късен <i>Omicron</i> (Mean±SD)	Мин-Макс	р-стойн.
PaO ₂ (mmHg)	70.90 ± 11.83	41.2-99	72.29 ± 11.44	50-99	0.4084
PaCO ₂ (mmHg)	33.04 ± 3.51	24.1-43	33.27 ± 3.66	23.7-40	0.6592
Лактат* (mmol/L)	1.69 ± 0.66	0.7-4.5	1.68 ± 0.65	0.7-4.4	0.4929
SatO ₂ *	93.00 ± 9.48	9.4-98.0	94.38 ± 2.82	85.4-98	0.4689
WBC* (10 ⁹ /L)	6.39 ± 4.00	1.5-25.2	6.29 ± 3.10	2.0-17	0.8435
LYM* (Лимфоцити)	2.24 ± 1.70	0.25-7.7	2.25 ± 1.90	0.18-10	0.4155
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	0.0369
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	0.0431
LMR*	6.05 ± 9.03	0.61-70	7.09 ± 10.49	0.64-81	0.083
LGR*	1.23 ± 1.74	0.01-8.8	0.94 ± 1.03	0.08-5.1	0.2682

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

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



Фигура 16. Сравнение по отношение на средните стойности на хемоглобина между ранните и късните подварианти на *Omicron*



Фигура 17. 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 16). Наднормените нива на CRP са по-често срещани при ранния Omicron, въпреки че тази разлика не е статистически значима ($p = 0.0697$).

Таблица 16. Сравнение между ранните и късните подварианти на Omicron по отношение на отклоненията в лабораторните показатели.

Показател	Ранен Omicron (n, %)	Късен Omicron (n, %)	Тест	p-стойност
PaO2 (≤ 75 mmHg)	32 (33.68%)	39 (37.86%)	0.3754	0.5401
PaCO2 (< 35 mmHg)	27 (28.42%)	34 (33.01%)	0.4881	0.4848
Лактат (> 2 mmol/L)	20 (21.05%)	21 (20.39%)	0.0133	0.9083
SatO2 ($< 94\%$)	36 (37.89%)	35 (33.98%)	0.3292	0.5661
Левкопения (< 4.5)	35 (36.84%)	32 (31.07%)	0.736	0.391
Лимфопения (< 1.0)	27 (28.42%)	26 (25.24%)	0.2547	0.6138
Моноцити ($< 0.2 / > 0.8$)	35 (36.84%)	32 (31.07%)	0.736	0.391
Гранулоцитоза (> 8)	10 (10.53%)	3 (2.91%)	4.6698	0.0307
Анемия (HGB < 110)	8 (8.42%)	14 (13.59%)	1.338	0.2474
Тромбоцитопения < 150	6 (6.32%)	6 (5.83%)	0.0209	0.8851
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 17). Общият процент на пациентите със изолиран патоген е по-висок при пациентите с *Omicron* (29%) в сравнение с тези с *Delta* (14%).

Таблица 17. 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

Таблица 18 показва разпределението на изолираните патогени сред различни вариантите на *SARS-CoV-2*. *Haemophilus influenzae* и *Staphylococcus aureus* са най-често срещаните, съответно 33% и 30% от всички случаи.

Таблица 18. Сравнение между *SARS-CoV-2 Delta* и *Omicron* по отношение на изолирани патогени

Патоген	<i>Delta</i> (n=16)	<i>Omicron</i> (n=59)	Общо (n=75)	%
<i>Candida albicans</i>	7 (43.75%)	6 (10.17%)	13	17.33%
<i>Enterococcus faecium</i>	0 (0.00%)	1 (1.69%)	1	1.33%
<i>Escherichia coli</i>	0 (0.00%)	2 (3.39%)	2	2.67%
<i>Haemophilus influenzae</i>	4 (25.00%)	21 (35.59%)	25	33.33%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0 (0.00%)	2 (3.39%)	2	2.67%
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0 (0.00%)	6 (10.17%)	6	8.00%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 (0.00%)	1 (1.69%)	1	1.33%
<i>Respiratory Syncytial Virus</i>	0 (0.00%)	1 (1.69%)	1	1.33%
<i>Shigella sonnei</i>	0 (0.00%)	1 (1.69%)	1	1.33%
<i>Staphylococcus aureus</i>	5 (31.25%)	18 (30.51%)	23	30.67%

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 ± 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.

Таблица 19. Описателни характеристики при сравнение на случаите с и без придружаващ патоген за цялата кохорта ($n=311$)

Променлива	С коинфекция (n, %)	Без коинфекция (n, %)	Тест	p-стойност
Възраст* (Mean, SD)	2.95 ± 4.24	3.79 ± 5.04	1.31	0.1915
Възрастова група			0.8304	0.8422
<i>Под 1 година</i>	31 (41.33%)	97 (41.10%)		
<i>1-4 години</i>	27 (36.00%)	77 (32.63%)		
<i>5-12 години</i>	11 (14.67%)	35 (14.83%)		
<i>13-18 години</i>	6 (8.00%)	27 (11.44%)		
Пол			3.6213	0.057
<i>Мъжки</i>	46 (61.33%)	115 (48.73%)		
<i>Женски</i>	29 (38.67%)	121 (51.27%)		
Вирусен вариант			9.6146	0.0019
<i>Delta</i>	16 (21.33%)	97 (41.10%)		
<i>Omicron</i>	59 (78.67%)	139 (58.90%)		
Болничен престой* (Mean, SD)	4.48 ± 2.45	4.63 ± 2.67	0.45	0.6548
Коморбидност (всякаква)	22 (29.33%)	60 (25.42%)	0.4481	0.5033
Кашлица	38 (50.67%)	105 (44.49%)	0.8737	0.3499
Хрема	32 (42.67%)	82 (34.75%)	1.5378	0.2149
Задух	17 (22.67%)	34 (14.47%)	2.7803	0.0954
Загуба на апетит	37 (49.33%)	123 (52.12%)	0.1768	0.6742
Диария	21 (28.00%)	46 (19.57%)	2.3823	0.1227
Коремна болка	2 (2.67%)	15 (6.36%)	1.4991	0.2208
Гадене	4 (5.33%)	14 (5.93%)	0.0374	0.8466
Главоболие	2 (2.67%)	20 (8.47%)	2.9205	0.0875
Болка в гърлото	6 (8.00%)	23 (9.75%)	0.2051	0.6506
Тахикардия	31 (41.33%)	121 (51.27%)	2.2495	0.1337
Тахипнея	16 (21.33%)	57 (24.15%)	0.2518	0.6158
Конюнктивит	8 (10.67%)	13 (5.51%)	2.4050	0.1209
Лимфаденопатия	7 (9.33%)	10 (4.24%)	2.8602	0.0908
Хепатомегалия	1 (1.33%)	2 (0.85%)	0.1406	0.7076
Мускулни болки	2 (2.67%)	11 (4.66%)	0.5652	0.4522
Фарингит	0 (0.00%)	7 (2.97%)	2.2758	0.1314
Кожен обрив	2 (2.67%)	16 (6.78%)	1.7657	0.1839
Оточност	0 (0.00%)	7 (2.97%)	2.2758	0.1314
Мукокутанни промени	4 (5.33%)	5 (2.12%)	2.0930	0.148
Гърчове	5 (6.67%)	16 (6.78%)	0.0012	0.9729
Повръщане	12 (16.00%)	67 (28.39%)	4.6105	0.0318
Рентгенологични промени	30 (40.00%)	85 (36.02%)	0.3874	0.5336
Интерстициални промени	5 (6.67%)	33 (13.98%)	2.8404	0.0919

Инфилтративни промени	13 (17.33%)	40 (16.95%)	0.0059	0.9386
Еднострани изменения	15 (20.00%)	41 (17.37%)	0.2661	0.606
Двустрани изменения	14 (18.67%)	36 (15.25%)	0.4912	0.4834

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

ЛОГИСТИЧЕСКИ РЕГРЕСИОНЕН АНАЛИЗ

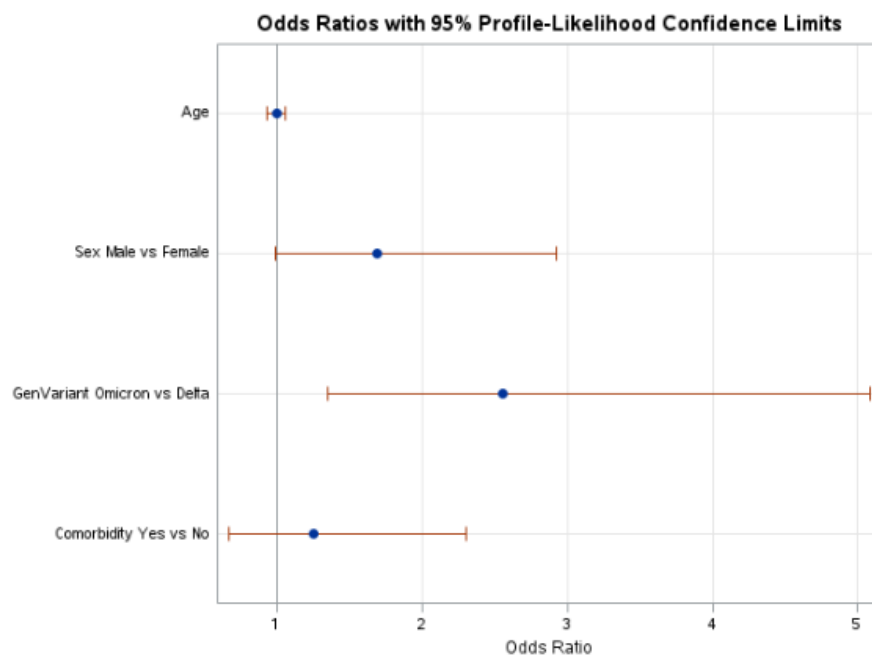
Анализът цели да определи факторите (предиктори), които могат да предскажат изолиране на придружаващ патоген (Таблица 20). Резултатите от анализа показват, че вирусният вариант *Omicron* е свързан със значително по-висок риск за ко-инфекция във всички модели (aOR 2.558, 95% CI: 1.350–5.085). Полът показва 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. Анализите за отделните видове изменения и наличието на всякакви изменения са проведени отделно. 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.

Сред възрастовите групи също не се наблюдават значими разлики, като децата на възраст 1-4 години имат леко повишен риск (OR 1.097, 95% CI: 0.604–1.992), а тези на 13-18 години са с намален риск (OR 0.696, 95% CI: 0.263–1.840), но стойностите не достигат статистическа значимост. Придружаващите заболявания като ниско тегло при раждане (OR = 2.596, 95% CI: 0.932–7.231) и дихателни заболявания (OR = 3.176, 95% CI: 0.196–51.399) показват тенденция към повишен риск, макар и без статистическа значимост. Симптомите като повръщане (OR = 0.480, 95% CI: 0.244–0.947) са свързани с намален риск, докато други симптоми като диария (OR = 1.598, 95% CI: 0.879–2.907) и задух (OR = 1.733, 95% CI: 0.904–3.325) не достигат статистическа значимост. Сред лабораторните показатели парциалното налягане на кислорода е предиктор (OR 1.030, 95% CI: 1.007–1.054), като показва положителна връзка с 3% по-висок шанс за доказване на втори патоген за всяка единица. Тази закономерност се губи при всеки изследван коригиран модел, поради което отпада като значителен предиктор. Останалите

показатели не демонстрират значима връзка с изхода. При коригиране за възраст, пол и коморбидност всяка една от горе-посочените значимости отпадна.

Таблица 20. 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)	2.573 (1.398–4.737)	2.558 (1.350 - 5.085)	2.516 (1.239 - 5.419)
Коморбидност (да)	1.218 (0.684–2.168)	1.246 (0.663 - 2.301)	1.036 (0.528 - 1.977)
Рентгенологични промени (да)	1.184 (0.695–2.018)	-	2.053 (1.079 - 3.927)
Интерстициални промени (да)	0.439 (0.165–1.170)	-	0.128 (0.026 - 0.526)
Инфилтративни промени (да)	1.028 (0.517–2.044)	-	0.316 (0.076 - 1.175)
Едностранични изменения (да)	1.189 (0.616–2.297)	-	5.565 (1.746 - 19.907)
Двустранични изменения (да)	1.275 (0.646–2.518)	-	7.448 (2.091 - 30.511)



Фигура 18. Роля на вариантите Delta и Omicron при развитие на ко-инфекция (n=311)



Фигура 19. Роля на рентгенологичните отклонения като предиктор за ко-инфекция.

5.5.2 Сравнение между Кохорта *SARS-CoV-2 Omicron BA.1/BA.2* (Ранен) срещу *SARS-CoV-2 Omicron 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 21). Процентът на пациентите с изолиран патоген е 30% за ранната фаза и 29% за късната фаза.

Таблица 21. Сравнение на кохортите *SARS-CoV-2 Omicron BA.1/BA.2* и *BA.5* по отношение на изолирани патогени

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

Таблица 22 представя разпределението на изолираните патогени. Най-често срещаните патогени отново са *Haemophilus influenzae* и *Staphylococcus aureus*, съответно с 35% и 30% от случаите.

Таблица 22. Сравнение на кохортите *SARS-CoV-2 Omicron BA.1/BA.2* и *BA.5* по отношение на изолирани патогени

Патоген	Ранен <i>Omicron</i>		Общо (n=59)	%
	(n=29)	Късен <i>Omicron</i> (n=30)		
<i>Candida albicans</i>	4 (13.79%)	2 (6.67%)	6	10.17%
<i>Enterococcus faecium</i>	1 (3.45%)	0	1	1.69%
<i>Escherichia coli</i>	1 (3.45%)	1 (3.33%)	2	3.39%

<i>Haemophilus influenzae</i>	7 (24.14%)	14 (46.67%)	21	35.59%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (6.90%)	0	2	3.39%
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2 (6.90%)	4 (13.33%)	6	10.17%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (3.45%)	0	1	1.69%
<i>Respiratory Syncytial Virus</i>	0	1 (3.33%)	1	1.69%
<i>Shigella sonnei</i>	0	1 (3.33%)	1	1.69%
<i>Staphylococcus aureus</i>	11 (37.93%)	7 (23.33%)	18	30.51%

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_2 (74.33 ± 11.12 срещу 70.54 ± 11.68 , $p = 0.0405$). Въпреки това, не се наблюдават значителни разлики в основни демографски характеристики като възраст, пол или наличието на коморбидности.

Таблица 23. Описателни характеристики при сравнение на случаите с и без придружаващ патоген за кохортата Omicron ($n=196$)

Променлива	Коинфекция (n, %)	Без коинфекция (n, %)	Тест	p-стойност
Възрастова група				
Под 1 година	27 (45.76%)	32 (51.80%)	0.758	0.859
1-4 години	23 (38.98%)	48 (34.53%)		
5-12 години	6 (10.17%)	14 (10.07%)		
13-18 години	3 (5.08%)	5 (3.60%)		
Пол				
Мъжки	34 (57.63%)	68 (48.92%)	1.257	0.262
Женски	25 (42.37%)	71 (51.08%)		
Вирусен вариант				
Ранен Omicron	29 (49.15%)	66 (47.48%)	0.046	0.83
Късен Omicron	30 (50.85%)	73 (52.52%)		
Коморбидност	19 (32.20%)	32 (23.02%)	1.826	0.177
Кашлица	28 (47.46%)	59 (42.45%)	0.42	0.5158
Хрема	27 (45.76%)	43 (30.94%)	3.98	0.0459
Задух	13 (22.03%)	19 (13.77%)	2.08	0.1497
Загуба на апетит	31 (52.54%)	81 (58.27%)	0.55	0.4568

Диария	16 (27.12%)	24 (17.39%)	2.42	0.12
Коремна болка	2 (3.39%)	5 (3.60%)	0.01	0.9424
Гадене	2 (3.39%)	6 (4.32%)	0.09	0.762
Главоболие	2 (3.39%)	4 (2.88%)	0.04	0.8475
Болка в гърлото	1 (1.69%)	11 (7.91%)	2.81	0.0935
Тахикардия	26 (44.07%)	69 (49.64%)	0.52	0.4728
Тахипнея	13 (22.03%)	34 (24.46%)	0.13	0.7136
Конюнктивит	8 (13.56%)	4 (2.88%)	8.3	0.004
Лимфаденопатия	6 (10.17%)	3 (2.16%)	6.13	0.0133
Хепатомегалия	1 (1.69%)	2 (1.44%)	0.02	0.8927
Мускулни болки	1 (1.69%)	5 (3.60%)	0.51	0.4751
Фарингит	0 (0.00%)	2 (1.44%)	0.86	0.3544
Кожен обрив	2 (3.39%)	6 (4.32%)	0.09	0.762
Оточност	0 (0.00%)	2 (1.44%)	0.86	0.3544
Мукокутанни промени	3 (5.08%)	4 (2.88%)	0.59	0.4418
Гърчове	5 (8.47%)	13 (9.35%)	0.04	0.8442
Повръщане	11 (18.64%)	39 (28.06%)	1.94	0.1632
Рентгенологични промени	18 (30.51%)	24 (17.27%)	4.35	0.0371
Интерстициални промени	2 (3.39%)	12 (8.63%)	1.73	0.188
Инфилтративни промени	6 (10.17%)	7 (5.04%)	1.78	0.1822
Едностранны изменения	9 (15.25%)	18 (12.95%)	0.19	0.6656
Двустранни изменения	10 (16.95%)	6 (4.32%)	8.9	0.0029

ЛОГИСТИЧЕСКИ РЕГРЕСИОНЕН АНАЛИЗ

Вариантът на вируса не е определящ за доказване на ко-инфекция по време на ранните и късните подварианти на Omicron през 2022 г. (Таблица 24). 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 РаО₂ 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.

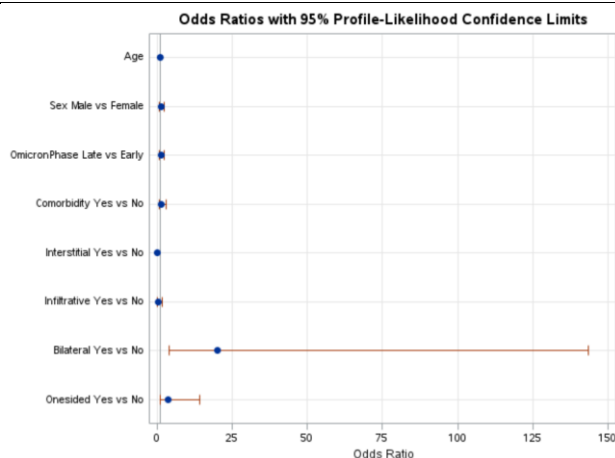
Двустранните рентгенологични изменения са най-силно свързани с повишен риск за ко-инфекция както в некоригирания модел (OR = 4.524, 95% CI: 1.561–13.107), така и в модела, коригиран за пол, възраст и коморбидност (aOR = 20.163, 95% CI: 4.022–143.494) (Фиг. 20). Едностранны рентгенологични изменения също 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. Тези резултати подчертават ключовата роля на рентгенологичните промени, особено двустранните изменения, като важни фактори за прогнозиране на тежестта на състоянието. Отделно беше проведен анализ, използвайки лабораторните показатели като потенциални предиктори, но значимост не се установи.

Таблица 24. 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 Omicron)	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)	2.104 (1.037–4.269)	-	1.062 (0.05-2.08)
Интерстициални (да)	0.371 (0.080–1.714)	-	0.066 (0.007–0.404)
Инфилтративни (да)	2.135 (0.686–6.650)	-	0.367 (0.064–1.847)
Едностранни (да)	1.210 (0.509–2.875)	-	3.82 (1.09–14.31)
Двустранни (да)	4.52 (1.56–13.11)	-	20.16 (4.02–143.5)



Фигура 20. 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 25). 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 25. Сравнение между *SARS-CoV-2 Delta* и *Omicron* ваурнатите по отношение на рентгенологичните изменения.

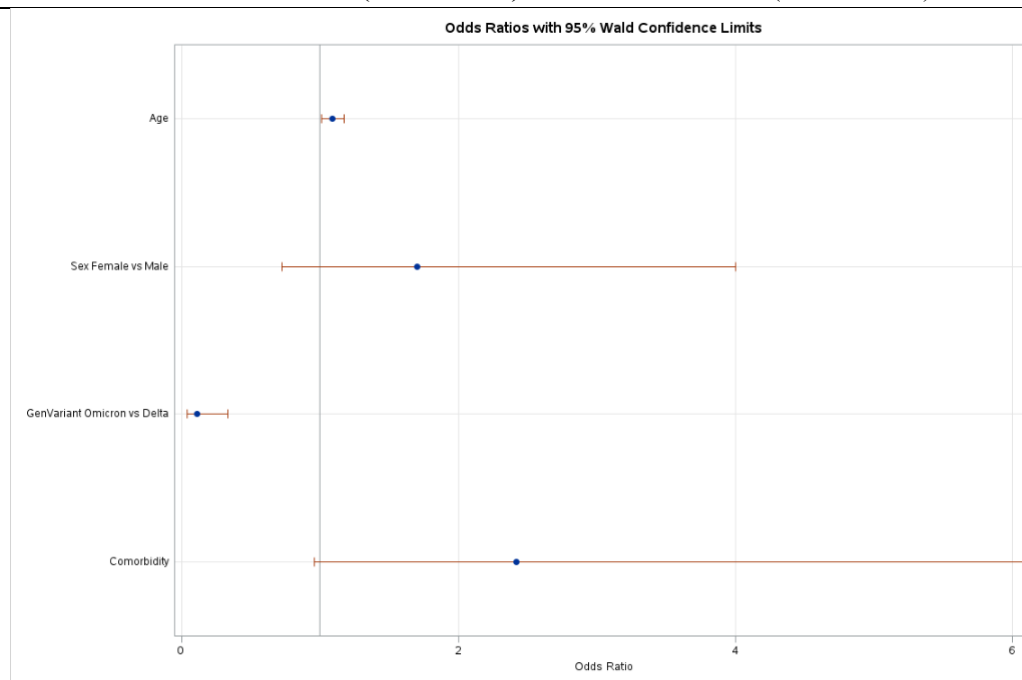
Променлива	<i>Delta</i> (n=113, %)	<i>Omicron</i> (n=198, %)	Тест	p -стойност
Рентгенологични отклонения (всякакви)	73 (64.60%)	42 (21.21%)	58.1196	$<.0001$
Интерстициални промени	24 (21.24%)	14 (7.07%)	13.4645	0.0002
Инфилтративни промени	40 (35.40%)	13 (6.57%)	42.3034	$<.0001$
Едностранни промени	29 (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 26, Фиг. 21). 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 26. 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	1.182 (1.109 - 1.260)	1.088 (1.008 - 1.174)
Пол (женски)	1.552 (0.733 - 3.289)	1.701 (0.723 - 4.001)
SARS-CoV-2 вариант (<i>Omicron</i> срещу <i>Delta</i>)	0.087 (0.032 - 0.233)	0.114 (0.039 - 0.331)
Съпътстващи заболявания	2.981 (1.400 - 6.348)	2.417 (0.958 - 6.095)



Фигура 21. 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* (Панен) и *SARS-CoV-2 Omicron BA.5* (Късен)

Таблица 27 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, независимо от характера им.

Таблица 27. Сравнение между ранните и късните подварианти на *Omicron* по отношение на рентгенологичните изменения.

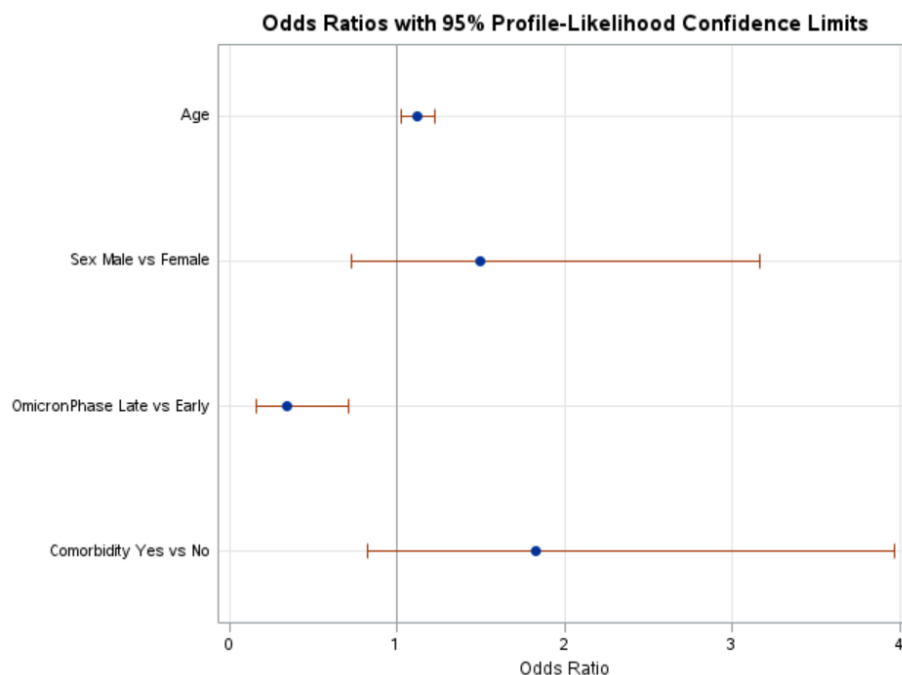
Променлива	Ранен <i>Omicron</i> (n=95)	Късен <i>Omicron</i> (n=103)	Тест	р-стойност
Рентгенологични изменения (всякакви)	28 (29.47%)	14 (13.59%)	7.4582	0.0063
Интерстициални	8 (8.42%)	6 (5.83%)	0.5068	0.4765
Инфилтративни	10 (10.53%)	3 (2.91%)	4.6698	0.0307
Еднострани	15 (16.84%)	11 (10.68%)	1.5936	0.2068
Двустрани	13 (13.68%)	3 (2.91%)	7.7196	0.0055
Тежки промени	3 (3.16%)	2 (1.94%)	0.2969	0.5858

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 28. 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)	1.12 (1.03-1.21)	1.120 (1.023–1.227)
Пол (ref = Женски)	1.33 (0.67-2.68)	1.496 (0.725–3.159)
Вариант на <i>Omicron</i> (ref = късен)	0.37 (0.18-0.76)	0.342 (0.158–0.709)
Коморбидност (ref да)	2.12 (1.02-4.38)	1.825 (0.820–3.968)



Фигура 22. 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 (Таблица 29). 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 ($p = 0.4492$).

Таблица 29. Описателни характеристики на прилаганото лечение по време на Delta и Omicron периодите (n=311)

Лечение	Delta (n = 113)	Omicron (n = 198)	Тест	p-стойнос
Кислородотерапия	14 (12.39%)	22 (11.11%)	0.1148	0.7347
Антибиотично	47 (41.59%)	32 (16.16%)	24.5542	<0.0001
Кортикостероиди	16 (14.16%)	16 (8.08%)	2.8797	0.0897
Антиагреганти	23 (20.35%)	3 (1.52%)	33.3268	<0.0001
Beta-2 Агонисти	7 (6.19%)	23 (11.62%)	2.4261	0.1193
Антивирусни	3 (2.65%)	0 (0.00%)	5.3078	0.0212
Антимикотици	0 (0.00%)	1 (0.51%)	0.5725	0.4492

Допълнителни анализи за установяване на факторите, водещи до съответното лечение, проведох за променливите с не по-малко от 30 случаи 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 ($p < 0.05$).

Таблица 30. Сравнение по прилагано антибиотично лечение в цялата кохорта (n=311)

Променлива	Антибиотично лечение n (%)	Без антибиотично лечение n (%)	Тест	р- стойност
Възраст* (Mean, SD)	6.57 ± 6.15	2.58 ± 3.87	5.168	<0.0001
Възрастова група			39.3461	< 0.0001
<i>Под 1 година</i>	21 (26.58%)	107 (46.12%)		
<i>1-4 години</i>	20 (25.32%)	84 (36.21%)		
<i>5-12 години</i>	16 (20.25%)	30 (12.93%)		
<i>13-18 години</i>	22 (27.85%)	11 (4.74%)		
Пол				
<i>Мъжки</i>	50 (63.29%)	111 (47.84%)	5.6313	0.0176
<i>Женски</i>	29 (36.71%)	121 (52.16%)		
Вирусен вариант				
<i>Delta</i>	47 (59.49%)	66 (28.45%)	24.5542	< 0.0001
<i>Omicron</i>	32 (40.51%)	166 (71.55%)		
Болничен престой* (Mean, SD)	6.34 ± 3.38	4.00 ± 1.99	6.1332	<0.0001
Коморбидност	30 (37.97%)	52 (22.41%)	7.3501	0.0067
Затлъстяване	10 (12.66%)	3 (1.29%)	19.0048	< 0.0001
Ниско тегло при раждане	3 (3.80%)	13 (5.60%)	0.3939	0.5303
Неврологична	5 (6.33%)	6 (2.59%)	2.4198	0.1198
Невродегенеративна	6 (7.59%)	2 (0.86%)	10.6597	0.0011
Дихателна, без астма	1 (1.27%)	1 (0.43%)	0.6427	0.4227
Бронхиална астма	2 (2.53%)	11 (4.74%)	0.7184	0.3967
Брой симптоми*	4.97 ± 2.25	4.31 ± 1.94	2.242	0.0125
Индекс на тежестта*	8.81 ± 4.40	7.59 ± 4.09	2.1617	0.0153
Кашлица	42 (53.16%)	101 (43.53%)	2.2003	0.138
Хрема	30 (37.97%)	84 (36.21%)	0.0793	0.7782
Задух	19 (24.05%)	32 (13.85%)	4.454	0.0348
Загуба на апетит	40 (50.63%)	120 (51.72%)	0.0281	0.8669
Диария	18 (22.78%)	49 (21.21%)	0.0859	0.7694
Коремна болка	5 (6.33%)	12 (5.17%)	0.1526	0.6961
Гадене	8 (10.13%)	10 (4.31%)	3.6561	0.0559
Главоболие	10 (12.66%)	12 (5.17%)	5.0238	0.025
Болка в гърлото	12 (15.19%)	17 (7.33%)	4.3085	0.0379
Тахикардия	46 (58.23%)	106 (45.69%)	3.7077	0.0542
Тахипнея	25 (31.65%)	48 (20.69%)	3.938	0.0472
Конюнктивит	5 (6.33%)	16 (6.90%)	0.0301	0.8622
Лимфаденопатия	6 (7.59%)	11 (4.74%)	0.9287	0.3352
Хепатомегалия	0 (0.00%)	3 (1.29%)	1.0315	0.3098
Мускулни болки	8 (10.13%)	5 (2.16%)	9.3495	0.0022
Фарингит	2 (2.53%)	5 (2.16%)	0.038	0.8455
Кожен обрив	2 (2.53%)	16 (6.90%)	2.0591	0.1513
Оточност	2 (2.53%)	5 (2.16%)	0.038	0.8455

Мукокутанни промени	2 (2.53%)	7 (3.02%)	0.0495	0.824
Гърчове	5 (6.33%)	16 (6.90%)	0.0301	0.8622
Повръщане	18 (22.78%)	61 (26.29%)	0.3828	0.5361
Тахипнея	25 (31.65%)	48 (20.69%)	3.938	0.0472
Изолиран патоген	22 (27.85%)	53 (22.84%)	0.8061	0.3693
Рентгенологични промени	53 (67.09%)	62 (26.72%)	41.2022	<.0001
Интерстициални промени	15 (18.99%)	23 (9.91%)	4.5236	0.0334
Инфилтративни промени	31 (39.24%)	22 (9.48%)	36.9131	<.0001
Едностранны изменения	21 (26.58%)	35 (15.09%)	5.2753	0.0216
Двустранни изменения	29 (36.71%)	21 (9.05%)	33.4102	<.0001

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

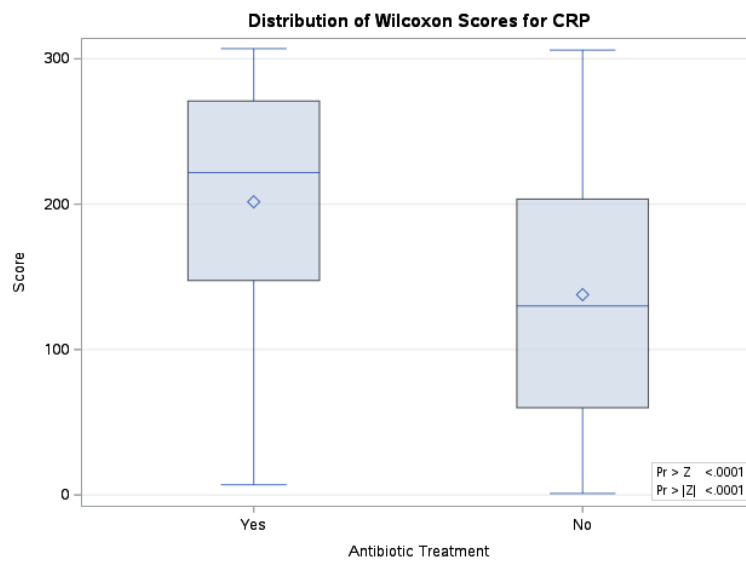
Резултатите от анализа на лабораторните показатели при сравнение на деца с и без антибиотично лечение са показани на таблица 31. Пациентите с антибиотично лечение имат статистически значимо по-високи стойности на парциално налягане на въглеродния диоксид (34.36 срещу 33.03, $p=0.0043$), хемоглобин (126.52 срещу 121.66, $p=0.0068$), CRP (36.66 срещу 17.21, $p<0.0001$), GRA (4.23 срещу 4.02, $p=0.0123$) и LMR (9.34 срещу 6.22, $p=0.0046$). Същевременно при тях се наблюдават по-ниски стойности на моноцитите (0.49 срещу 0.59, $p=0.0036$), тромбоцитите (239.86 срещу 256.77, $p=0.0316$), LGR (0.71 срещу 1.16, $p=0.0371$) и кислородната сатурация (93.58 срещу 94.07, $p=0.008$) в сравнение с пациентите без антибиотично лечение. Тези тенденции могат да отразяват по-изразен възпалителен отговор, особено забележим при по-високите стойности на CRP (фиг. 23).

Таблица 31. Сравнение по лабораторни показатели при прилагане на антибиотично лечение в цялата кохорта ($n=311$)

Променлива	Антибиотично лечение, Mean (SD)	Без антибиотично лечение, Mean (SD)	Тест	p- стойност
PaO₂	70.76 ± 10.58	72.63 ± 12.19	1.21	0.2262
PaCO₂	34.36 ± 3.94	33.03 ± 3.38	-2.88	0.0043
Lactate*	1.76 ± 0.72	1.72 ± 0.63	0.3647	0.3577
SatO₂*	93.58 ± 3.60	94.07 ± 6.60	-2.407	0.008
WBC*	6.92 ± 4.05	6.34 ± 3.36	0.8612	0.1946
LYM*	2.20 ± 1.64	2.31 ± 1.76	-0.539	0.295
MONO*	0.49 ± 0.52	0.59 ± 0.49	-2.689	0.0036
GRA*	4.23 ± 2.92	4.02 ± 9.06	2.247	0.0123
HGB*	126.52 ± 15.60	121.66 ± 12.46	2.4675	0.0068
THR*	239.86 ± 98.05	256.77 ± 81.94	-1.858	0.0316

CRP*	36.66 ± 41.03	17.21 ± 21.42	5.489	<.0001
LGR*	0.71 ± 0.67	1.16 ± 1.54	-1.785	0.0371
LMR*	9.34 ± 16.68	6.22 ± 8.78	2.601	0.0046

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



Фигура 23. Сравнение на средните стойности на CRP при пациенти с и без антибиотично лечение в цялата кохорта.

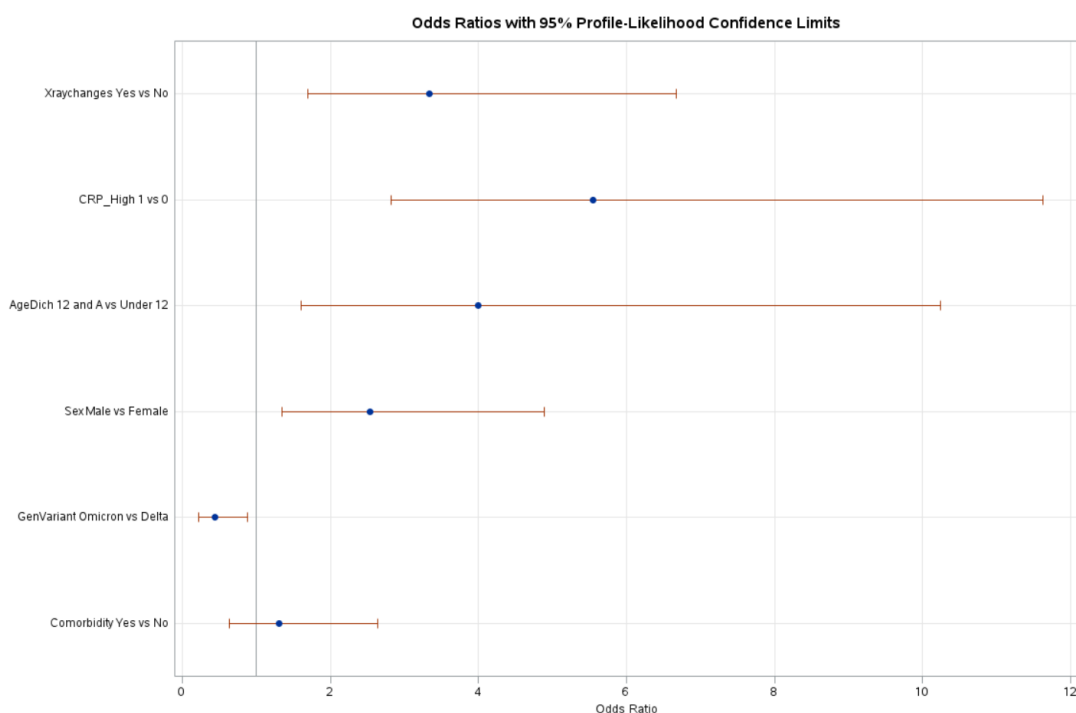
ЛОГИСТИЧЕСКИ РЕГРЕСИОНЕН АНАЛИЗ

Едновариантният логистичен регресионен анализ (Таблица 32) 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. Повишаването на възрастта увеличава риска за антибиотично лечение с около 16% за всяка следваща година (OR 1.164, 95% CI: 1.107–1.226). Полът също е значим предиктор: момчетата имат почти двукратно по-висок шанс за антибиотично лечение спрямо момичетата (OR 1.879, 95% CI: 1.118–3.205). Наличието на придружаващо заболяване (OR 2.119, 95% CI: 1.218–3.665), повишените нива на CRP (OR 1.024, 95% CI: 1.014–1.036) и рентгенологичните промени (OR 5.589, 95% CI: 3.249–9.829) също се свързват със статистически значимо по-висок риск от антибиотично лечение. Анализът по възрастови групи показва, че децата на възраст 5–12 години (OR 2.717, 95% CI: 1.254–5.854) и 13–18 години (OR 10.188, 95% CI: 4.403–24.941) имат по-голяма вероятност за антибиотично лечение в сравнение с тези под 1 година.

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 PaCO₂, кислородна сатурация, моноцити, гранулоцити, хемоглобин, LGR и LMR са значими само в едновариантните анализи, но не и в многовариантния модел. Няма данни за мултиколинеарност, в предложените в таблица 32 модели, които имат добра пригодност ($p=0.1415$ при теста на Хосмер и Лемешоу, AIC=274.86) и показват 82.2% съгласуваност между предсказаните и наблюдаваните стойности.

Таблица 32. 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 24. 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

На таблица 33 се вижда прилаганото лечение при пациентите с ранни и късни подварианти на *Omicron* през 2022 г., като не се установяват тенденции или статистически достоверни разлики между двете групи ($p > 0.005$)

Таблица 33. Описателни характеристики на прилаганото лечение по време на *Omicron* периода (n=198)

Прилагано лечение	Ранен <i>Omicron</i> (n = 95)	Късен <i>Omicron</i> (n = 103)	Тест	p-стойн.
Кислородотерапия	11 (11.58%)	11 (10.68%)	0.0405	0.8406
Антибиотично	17 (17.89%)	15 (14.56%)	0.4048	0.5246
Кортикостероидно	7 (7.37%)	9 (8.74%)	0.1248	0.7239
Антиагрегантно	2 (2.11%)	1 (0.97%)	0.4262	0.5139
Beta-2 Агонисти	10 (10.53%)	13 (12.62%)	0.2113	0.6458
Антивирусно	0	0	-	-
Антимикотици	1 (1.05%)	0 (0.00%)	1.0897	0.2965

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 подварината 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*, както и някои симптоми и образни находки, не са установени статистически значими разлики между двете групи.

Таблица 34. Сравнение по прилагано антибиотично лечение в кохортата *Omicron* ($n=198$)

Променлива	Антибиотично лечение ($n=32$)	Без лечение ($n=166$)	Тест	Р-стойност
Възраст* (години)	3.92 ± 5.03	1.91 ± 3.11	1.9605	0.0497
Възрастова група			10.8947	0.0123
<i>Под 1 година</i>	13 (40.63)	86 (51.81)		
<i>1-4 години</i>	9 (28.13)	62 (37.35)		
<i>5-12 години</i>	6 (18.75)	14 (8.43)		
<i>13-18 години</i>	4 (12.50)	4 (2.41)		
Пол			1.844	0.1745
<i>Мъжки</i>	20 (62.50)	82 (49.40)		
<i>Женски</i>	12 (37.50)	84 (50.60)		
Вариант на <i>Omicron</i>			0.4048	0.5246
<i>Ранен</i>	17 (53.13)	78 (46.99)		
<i>Късен</i>	15 (46.88)	88 (53.01)		
Болничен престой* (дни)	4.81 ± 2.78	3.55 ± 1.57	2.4748	0.0133

Коморбидност	11 (34.38)	40 (24.10)	1.4822	0.2234
Затлъстяване	1 (3.13)	0 (0.00)	5.2138	0.0224
Ниско тегло при раждане	2 (6.25)	11 (6.63)	0.0062	0.9372
Неврологична	2 (6.25)	5 (3.01)	0.8248	0.3638
Невродегенеративна	3 (9.38)	2 (1.20)	7.2754	0.007
Дихателна, без астма	1 (3.13)	0 (0.00)	5.2138	0.0224
Астма	0 (0.00)	3 (1.81)	0.5872	0.4435
Брой симптоми*	5.34 ± 2.35	4.30 ± 1.92	2.3589	0.0182
Индекс на тежестта*	9.53 ± 4.63	7.60 ± 3.99	2.1065	0.035
Кашлица	18 (56.25)	69 (41.57)	2.3483	0.1254
Хрема	15 (46.88)	55 (33.13)	2.2169	0.1365
Задух	8 (25.00)	24 (14.55)	2.1532	0.1423
Загуба на апетит	20 (62.50)	92 (55.42)	0.5471	0.4595
Диария	5 (15.63)	35 (21.21)	0.517	0.4721
Коремна болка	1 (3.13)	6 (3.61)	0.0188	0.8908
Гадене	2 (6.25)	6 (3.61)	0.4806	0.4881
Главоболие	2 (6.25)	4 (2.41)	1.3465	0.2459
Болка в гърлото	5 (15.63)	7 (4.22)	6.1328	0.0133
Тахикардия	20 (62.50)	75 (45.18)	3.2242	0.0726
Тахипнея	12 (37.50)	35 (21.08)	3.9936	0.0457
Конюнктивит	2 (6.25)	10 (6.02)	0.0024	0.9609
Лимфаденопатия	4 (12.50)	5 (3.01)	5.5663	0.0183
Хепатомегалия	0 (0.00)	3 (1.81)	0.5872	0.4435
Мускулни болки	2 (6.25)	4 (2.41)	1.3465	0.2459
Фарингит	0 (0.00)	2 (1.20)	0.3895	0.5326
Кожен обрив	1 (3.13)	7 (4.22)	0.0825	0.7739
Оточност	1 (3.13)	1 (0.60)	1.7074	0.1913
Мукокутанни промени	2 (6.25)	5 (3.01)	0.8248	0.3638
Гърчове	2 (6.25)	16 (9.64)	0.3727	0.5415
Повръщане	7 (21.88)	43 (25.90)	0.2307	0.631
Тахипнея	12 (37.50)	35 (21.08)	3.9936	0.0457
Изолиран патоген	14 (43.75)	45 (27.11)	3.5518	0.0595
Рентгенологични промени	10 (31.25)	32 (19.28)	2.3012	0.1293
Интерстициални	3 (9.38)	11 (6.63)	0.3084	0.5786
Инфилтративни	4 (12.50)	9 (5.42)	2.1911	0.1388
Едностранни	7 (21.88)	20 (12.05)	2.1998	0.138
Двустранни	5 (15.63)	11 (6.63)	2.9246	0.0872

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

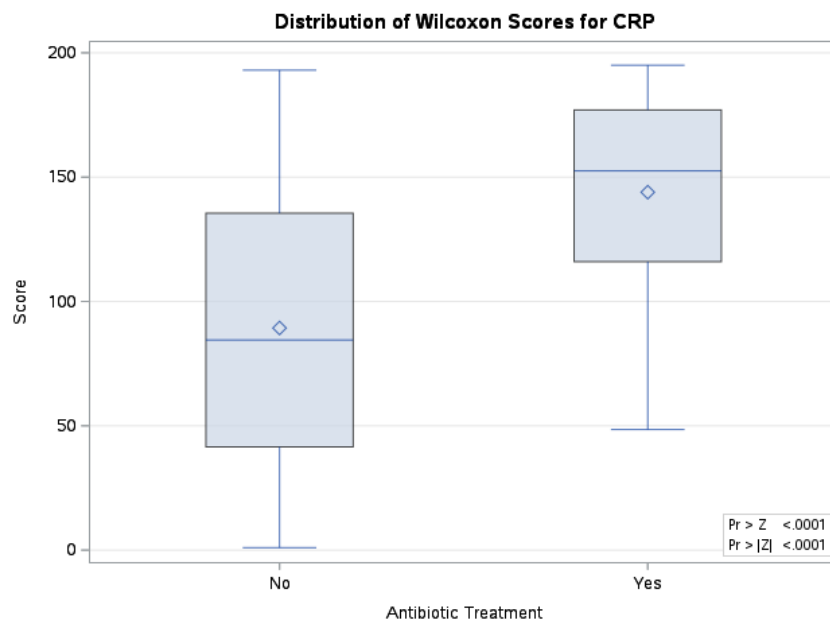
Резултатите от сравнителния анализ на лабораторните показатели между пациентите с и без антибиотично лечение показват, че нивата на С-реактивния протеин (CRP) са значително по-високи при пациентите с антибиотично лечение

(32.85 ± 24.63 срещу 16.39 ± 15.64 , $p < 0.0001$), което е индикация за по-силен възпалителен процес в тази група (Фиг. 25). Останалите показатели не показват статистически значими разлики между двете групи, въпреки че някои от тях, като левкоцитите ($p = 0.0903$) и хемоглобина ($p = 0.1249$), показват статистическа тенденция (таблица 35).

Таблица 35. Сравнение по лабораторни показатели при прилагане на антибиотично лечение в кохортата Omicron ($n=198$)

Променлива	Антибиотично лечение (Mean \pm SD)	Без лечение (Mean \pm SD)	Тест	р-стойнос
PaO2	70.81 \pm 9.88	71.78 \pm 11.96	0.43	0.668
PaCO2	33.88 \pm 4.12	33.01 \pm 3.46	-1.26	0.2091
CRP*	32.85 \pm 24.63	16.39 \pm 15.64	4.949	<0.0001
WBC*	7.31 \pm 3.99	6.15 \pm 3.44	1.7504	0.0798
THR*	249.41 \pm 99.75	247.83 \pm 75.48	-0.468	0.6383
Lactate*	1.64 \pm 0.58	1.69 \pm 0.66	-0.259	0.794
SatO2*	93.98 \pm 2.48	93.67 \pm 7.47	-1.008	0.3125
LYM*	2.21 \pm 1.51	2.25 \pm 1.86	0.340	0.7324
MONO*	0.50 \pm 0.44	0.58 \pm 0.50	-1.134	0.2561
GRA*	4.60 \pm 2.99	4.12 \pm 10.59	2.3164	0.0204
HGB*	124.19 \pm 16.00	120.50 \pm 11.59	1.0031	0.315
LGR*	0.63 \pm 0.52	1.16 \pm 1.52	-1.282	0.1993
LMR*	7.35 \pm 8.46	6.45 \pm 10.06	1.1371	0.2548

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



Фигура 25. 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.

Симптоми като тахипнея (OR 2.246, 95% CI: 0.982–4.992) и тахикардия (OR 2.022, 95% CI: 0.940–4.515) имат потенциална роля, но не достигнаха статистическа значимост. Други клинични показатели като рентгенологични промени (OR 1.903, 95% CI: 0.794–4.337) и ко-инфекции (OR 1.446, 95% CI: 0.949–4.546) също не показаха значима връзка. Възрастовите групи 5-12 години (OR 2.835, 95% CI: 0.878–8.532) и 1-4 години (OR 0.960, 95% CI: 0.375–2.367) не показаха значими разлики спрямо групата под 1 година.

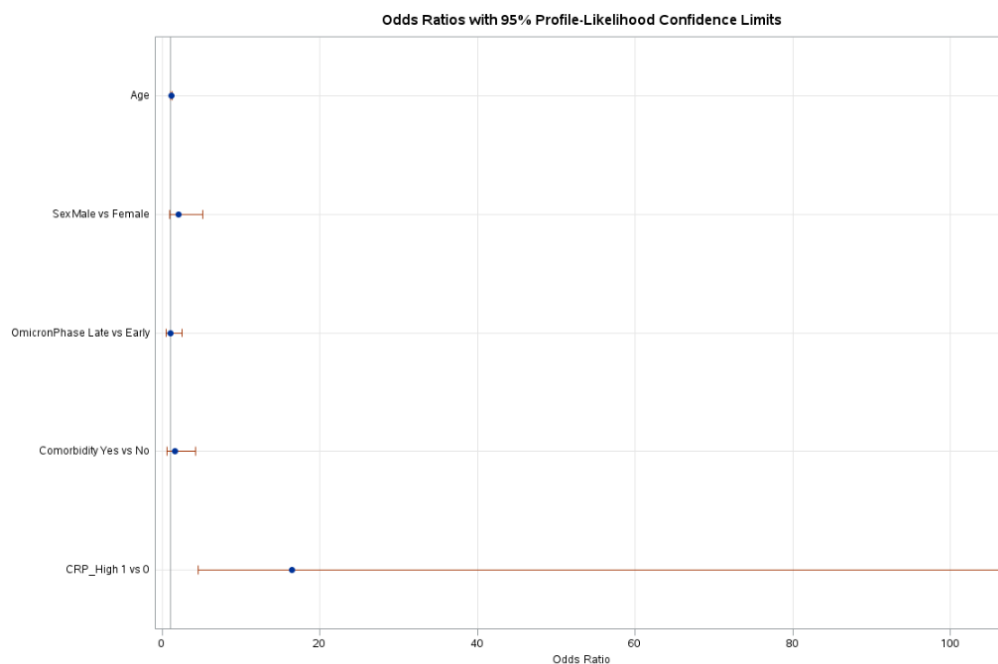
Полът (OR 1.707, 95% CI: 0.794–3.809) и наличието на коморбидности (OR 1.650, 95% CI: 0.713–3.663) не показаха значима връзка с вероятността за антибиотично лечение. Лабораторни показатели като PaO₂ (OR 0.993, 95% CI: 0.960–1.026), PaCO₂ (OR 1.071, 95% CI: 0.963–1.196), и нивата на хемоглобин (OR 1.023, 95% CI: 0.993–1.053) също не се откриха като значими. Симптоми като гадене, повръщане, коремна болка и загуба на апетит не оказаха съществено влияние върху решението за антибиотично лечение.

Мултивариабилният анализ разкри значителната роля на някои фактори, като възрастта и нивата на С-реактивен протеин (CRP), докато други променливи като пол, вирусният вариант и наличието на придружаващи заболявания не достигнаха статистическа значимост в повечето модели. 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. Момчетата имат тенденция към по-висока вероятност за антибиотично лечение, но в нито един от моделите този фактор не достига статистическа значимост.

Таблица 36. Логистически регресионен анализ за предиктори на антибиотичното лечение в кохортата Omicron (n=198)

Променлива	OR (95% CI)	a OR (95% CI) за Пол, Възраст, Коморбидност и Вариант	OR (95% CI) за предиктор CRP>10
Възраст	1.130 (1.034 - 1.233)	1.135 (1.034–1.245)	1.13 (1.02-1.26)
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	1.039 (1.020 - 1.060)		16.4 (4.54-106.4)



Фигура 26. Логистически регресионен анализ за предиктори на антибиотичното лечение в кохортата Omicron (n=198)

Мултивариабилният логистичен регресионен модел, който анализира връзката между възрастта, пола, генетичния вариант, коморбидностите и нивата на CRP, демонстрира висока валидност и добро прилягане към данните. Общият тест

за нулева хипотеза ($BETA=0$) показва значима статистическа разлика (Likelihood Ratio Chi-Square = 35.3777, $p < 0.0001$). Показателите за прилягане, като AIC (151.435 за модела с променливи спрямо 176.813 за модела само с пресечна точка) и -2 Log L (139.435 спрямо 174.813), показват значително подобрение при включването на предикторите. Процентът на съгласуваност (Percent Concordant = 80.8) и стойността на c -статистиката ($c = 0.813$) демонстрират добра дискриминативна способност на модела, което потвърждава неговата надеждност при предсказване на антибиотично лечение.

5.7.2 ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТ НА ХОСПИТАЛИЗАЦИЯ

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

Таблица 37 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 37. Средна продължителност на хоспитализацията между *Delta* и *Omicron*

Променлива	<i>Delta</i> (n=113)	Мин- Макс	<i>Omicron</i> (n=198)	Мин- Макс	Тест	р- 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" (≤ 4 дни) и "дълги" (> 4 дни) за тази група.

ДЕМОГРАФСКИ ДАННИ

Резултатите показват значими различия в продължителността на престоя в болница в зависимост от генетичния вариант и възрастовата група (Таблица 25) .

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 $p = 0.0229$).

Таблица 38. Демографски данни при сравнение на деца със SARS-CoV-2 през м. август 2021 г. до м. декември 2022 г. по отношение продължителността на болничния престой

Променлива	Дълъг престой (n, %)	Кратък престой (n, %)	стойност	p- стойност
Престой* (дни)	7.15 ± 5.45	3.06 ± 2.47	15.03	<0.0001
Възраст* (години, SD)	5.45 ± 2.55	2.47 ± 0.86	3.96	<0.0001
Вариант на SARS-CoV-2			62.52	<0.0001
- <i>Delta</i>	75 (64.10%)	38 (19.59%)		
- <i>Omicron</i>	42 (35.90%)	156 (80.4%)		
Възрастова група			28.39	<0.0001
- Под 1 година	40 (34.19%)	88 (45.36%)		
- 1-4 години	32 (27.35%)	72 (37.11%)		
- 5-12 години	19 (16.24%)	27 (13.92%)		
- 13-18 години	26 (22.22%)	7 (3.61%)		
Пол			0.32	0.5691
- Мъжки	63 (53.85%)	98 (50.52%)		
- Женски	54 (46.15%)	96 (49.48%)		
Придружаващо заболяване	36 (30.77%)	46 (23.71%)	1.87	0.1712
Затлъстяване	11 (9.40%)	2 (1.03%)	12.77	0.0004
Ниско тегло при раждане	2 (1.71%)	14 (7.22%)	4.54	0.0332
Невродегенеративни заболяване	7 (5.98%)	1 (0.52%)	8.71	0.0032
Бронхиална астма	8 (6.84%)	5 (2.58%)	3.31	0.069
Хематологични заболявания	1 (0.85%)	12 (6.19%)	5.18	0.0229
Захарен диабет	3 (2.56%)	0 (0.00%)	5.02	0.025

КЛИНИЧНИ ПРИЗНАЦИ

Резултатите показват, че някои симптоми са свързани със значими различия в продължителността на болничния престой, докато други не показват такава връзка (Таблица 39). 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 подълг престой. Други симптоми като температура, отпадналост, хрема, задух, загуба на апетит, диария, повръщане, коремна болка, главоболие, болки в гърлото, кожен обрив, отоци, кожно-лигавични промени, гърчове, фарингит, тахикардия, конюнктивит, лимфаденопатия и хепатомегалия не показват статистически значими различия в продължителността на престоя.

Таблица 39. Клинични признаци при сравнение на деца със SARS-CoV-2 по отношение продължителността на болничния престой

Променлива	Дълг престой (n, %)	Кратък престой (n, %)	Тест	р-стойност
Брой симптоми*	4.80 ± 2.23	4.27 ± 1.92	2.05	0.04
Индекс на тежестта	8.54 ± 13.60	7.52 ± 9.81	1.86	0.0624
Повишена температура	95 (81.20%)	168 (86.60%)	1.63	0.2015
Адинамия	78 (66.67%)	129 (66.49%)	0.001	0.9752
Кашлица	64 (54.70%)	79 (40.72%)	5.74	0.0166
Ринорея	47 (40.17%)	67 (34.54%)	0.998	0.3178
Задух	24 (20.51%)	27 (13.99%)	2.26	0.1332
Загуба на апетит	59 (50.43%)	101 (52.06%)	0.08	0.7799
Диария	30 (25.64%)	37 (19.17%)	1.8	0.1797
Повръщане	30 (25.64%)	49 (25.26%)	0.01	0.94
Коремна болка	8 (6.84%)	9 (4.64%)	0.68	0.4087
Гадене	11 (9.40%)	7 (3.61%)	4.49	0.034
Главоболие	12 (10.26%)	10 (5.15%)	2.89	0.0891
Болки в гърлото	15 (12.82%)	14 (7.22%)	2.71	0.0997
Кожен обрив	4 (3.42%)	14 (7.22%)	1.93	0.1647
Отоци	2 (1.71%)	5 (2.58%)	0.25	0.6172
Кожно-лигавични промени	4 (3.42%)	5 (2.58%)	0.18	0.668
Мускулно-ставни болки	9 (7.69%)	4 (2.06%)	5.78	0.0162
Гърчове	6 (5.13%)	15 (7.73%)	0.79	0.3754
Фарингит	114 (97.44%)	190 (97.94%)	0.08	0.7724
Тахикардия	65 (55.56%)	87 (44.85%)	3.35	0.0672
Тахипнея	36 (30.77%)	37 (19.07%)	5.56	0.0184
Конюнктивит	9 (7.69%)	12 (6.19%)	0.26	0.608

Лимфаденопатия	5 (4.27%)	12 (6.19%)	0.52	0.4724
Хепатомегалия	0 (0.00%)	3 (1.55%)	1.83	0.1765

ЛАБОРАТОРНИ ПОКАЗАТЕЛИ

Резултатите показват значими разлики в лабораторните показатели на пациентите с дълъг престой в сравнение с тези с кратък престой (Таблица 40). 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. Останалите променливи, включително LMR и LGR, не показват статистически значими разлики между групите ($p > 0.05$), което предполага, че те не оказват значително влияние върху продължителността на болничния престой в този контекст.

Таблица 40. Лабораторни показатели при сравнение на деца със SARS-CoV-2 по отношение продължителността на болничния престой

Променлива	Дълъг престой (Mean \pm SD)	Кратък престой (Mean \pm SD)	Дълъг (Мин-Макс)	Кратък (Мин-Макс)	Тест	Р-стойност
PaO ₂	72.38 \pm 11.77	72.00 \pm 11.86	41.8-105	41.2- 100	0.27	0.7855
PaCO ₂	33.93 \pm 3.53	33.03 \pm 3.58	23.6-42	23.0 - 43.0	2.14	0.0328
Лактат*	1.78 \pm 0.61	1.70 \pm 0.68	0.7 - 5.0	0.7 - 4.5	2.2	0.0281
SatO ₂ *	94.02 \pm 3.61	93.89 \pm 7.05	73.0-99	9.4 - 98.6	-0.86	0.3914
Левкоцити*	6.96 \pm 4.29	6.21 \pm 2.99	1.9-25.2	1.5 - 17.1	0.82	0.4099
Лимфоцити*	2.39 \pm 1.69	2.22 \pm 1.75	0.3 - 8.4	0.2 - 10.1	1	0.3165
Моноцити*	0.59 \pm 0.58	0.55 \pm 0.44	0.01-4.1	0.02 - 2.34	-0.06	0.9491
Гранулоцити*	3.99 \pm 3.08	4.13 \pm 9.80	0.6-15.7	0.35-136.0	0.97	0.3328
Хемоглобин*	125.1 \pm 14.39	121.6 \pm 12.73	92- 174	88- 168.0	1.83	0.067
Тромбоцити*	258.0 \pm 97.33	249.2 \pm 79.28	79-595	65- 561.0	0.55	0.5819
CRP*	26.50 \pm 34.24	19.55 \pm 24.98	0.5-266	1.0 - 174.0	1.22	0.223
LMR*	7.66 \pm 13.60	6.62 \pm 9.81	0.8-138	0.61 - 81.0	1.72	0.0859
LGR*	0.998 \pm 1.27	1.07 \pm 1.46	0.05-8.7	0.002-11.8	-0.37	0.7092

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

При разглеждане на отклонения в лабораторните показатели, се вижда, че нито една от изследваните лабораторни променливи не е свързана със значими различия в продължителността на болничния престой (Таблица 41).

Таблица 41. Отклонения в лабораторните показатели при сравнение на деца със SARS-CoV-2 по отношение продължителността на болничния престой

Променлива	Дълъг престой (n, %)	Кратък престой (n, %)	тест	р-стойност
PaO2 (≤ 75)	74 (63.25%)	122 (62.56%)	0.0146	0.9037
PaCO2 (< 35)	74 (63.25%)	140 (71.79%)	2.4795	0.1153
Lactate (> 2)	26 (22.22%)	43 (22.05%)	0.0012	0.9719
SatO2 (< 94)	39 (33.33%)	68 (34.87%)	0.0768	0.7817
Левкопения (< 4.5)	37 (31.62%)	63 (32.31%)	0.0157	0.9003
Лимфопения (< 1.0)	25 (21.37%)	50 (25.64%)	0.7314	0.3924
Моноцити ($< 0.2 / > 0.8$)	47 (40.17%)	70 (35.90%)	0.5698	0.4503
Неутрофилия (> 8)	13 (11.11%)	11 (5.64%)	3.0815	0.0792
Анемия (HGB < 110)	11 (9.40%)	24 (12.31%)	0.62	0.431
Тромбоцитопения (< 150)	11 (9.40%)	13 (6.67%)	0.7704	0.3801
Повишен CRP (> 10)	72 (61.54%)	106 (54.36%)	1.5383	0.2149

ИЗОЛИРАНИ ПАТОГЕНИ, ОБРАЗНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЕ

Резултатите показват, че някои от изследваните клинични и рентгенологични променливи, както и приложеното лечение, са свързани със значими различия в продължителността на болничния престой (Таблица 42). 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 $p < 0.0001$). Едностранныте и двустранните изменения също показват значими връзки с продължителността на престоя.

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 ($p = 0.025$), докато кислородната терапия, кортикостероидите, бета-2 агонистите и антимицотиците не показват статистически значими разлики.

Изолираните патогени, въпреки че е по-честа при пациенти с кратък престой (26.80%), не показва статистически значима връзка с продължителността на болничния престой ($p = 0.1536$).

Таблица 42. Микробиологични и образни изследвания, и лечение при сравнение на деца със SARS-CoV-2 по отношение продължителността на болничния престой

Променлива	Дълъг престой (n, %)	Кратък престой (n, %)	тест	р-стойност
Ко-инфекция	23 (19.66%)	52 (26.80%)	2.0366	0.1536
Рентгенологични изменения	69 (58.97%)	46 (23.71%)	38.9433	<.0001
Интерстициални изменения	20 (17.09%)	18 (9.28%)	4.1566	0.0415
Инфилтративни изменения	36 (30.77%)	17 (8.76%)	25.0005	<.0001
Едностранен процес	31 (26.50%)	25 (12.89%)	9.1555	0.0025
Двустранен процес	31 (26.50%)	19 (9.79%)	15.0893	0.0001
Лечение				
Кислородна терапия	15 (12.82%)	21 (10.82%)	0.284	0.5941
Антибиотици	51 (43.59%)	28 (14.43%)	32.7425	<.0001
Кортикостероиди	16 (13.68%)	16 (8.25%)	2.3294	0.127
Антиагреганти	22 (18.80%)	4 (2.06%)	26.7006	<.0001
Бета-2 агонисти	12 (10.26%)	18 (9.28%)	0.0801	0.7772
Антивирусни препарати	3 (2.56%)	0 (0.00%)	5.0228	0.025
Антимикотици	1 (0.85%)	0 (0.00%)	1.6635	0.1971

ЛОГИСТИЧЕСКИ РЕГРЕСИОНЕН АНАЛИЗ ЗА ПРОДЪЛЖИТЕЛЕН БОЛНИЧЕН ПРЕСТОЙ НАД 4 ДНИ

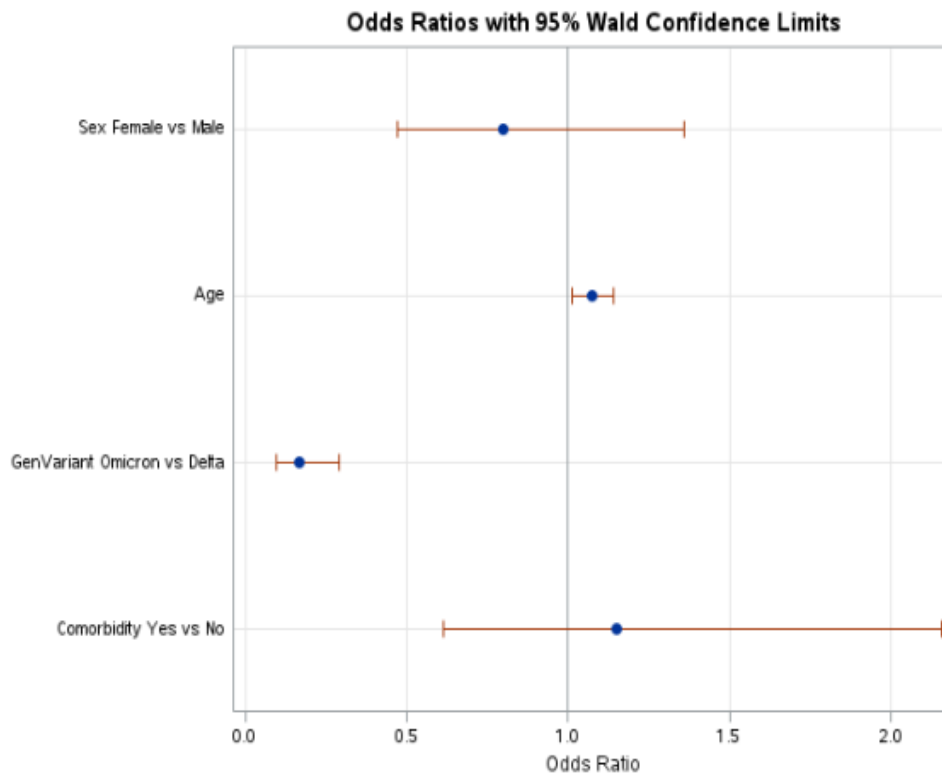
Бяха проведени еднофакторни и многофакторни логистични регресионни анализи за идентифициране на значими предиктори за (Таблица 30). Инфекцията с варианта *Omicron* беше свързана със значително по-нисък риск в сравнение с варианта *Delta* (OR = 0.652; 95% CI: 0.552–0.771; $p < 0.0001$). В еднофакторния 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. 27). 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) (Фиг. 27). 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 43. 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 на вируса и наличие на придружаващо заболяване	aOR (95% CI) и за значителните симптоми и признаци	aOR (95% CI) и за значителните лабораторни показатели
Пол (F спрямо M)	0.876 (0.798-0.962)	0.801 (0.473 - 1.357)	0.818 (0.472 - 1.419)	0.802 (0.460 - 1.396)
Възраст (год.)	1.135 (1.079-1.193)	1.076 (1.014 - 1.141)	1.089 (1.021 - 1.161)	1.099 (1.021 - 1.184)
Вариант (Ref: Delta)	0.652 (0.552-0.771)	0.169 (0.098 - 0.293)	0.151 (0.084 - 0.272)	0.164 (0.093 - 0.291)
Придружаващо заболяване	1.512 (1.298-1.761)	1.150 (0.614 - 2.156)	1.062 (0.549 - 2.056)	1.081 (0.559 - 2.087)
Тахипнея (Да)	1.400 (1.166-1.679)	-	2.203 (1.092 - 4.444)	-
WBC	1.060 (0.994-1.131)	-	-	1.103 (1.019 - 1.194)



Фигура 27. Коефициент на вероятността за продължителен болничен престой при варианта Omicron спрямо Delta след корекция за пол, възраст и наличие на придружаващо заболяване



Фигура 28. Коефициент на вероятността за продължителен болничен престой при варианта Omicron спрямо Delta по отношение на значими клинични признаци 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 44 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 44. Средна продължителност на хоспитализация – ранен и късен Omicron

Променлива	Ранен Omicron (n=95, SD)	Мин- Макс	Късен Omicron (n=103, SD)	Мин- Макс	тест	р- 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" ≤ 3 дни и "дълги" > 3 дни.

ДЕМОГРАФСКИ ДАННИ

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) (Таблица 45). 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%).

Таблица 45. Демографски данни при сравнение на деца, хоспитализирани по повод COVID-19 през 2022 г. по отношение продължителността на болничния престой

Променлива	Дълъг престой (n=62)	Кратък престой (n=136)	Тест	р- стойност
Пол				
➤ Мъж	30 (48.39%)	72 (52.94%)	0.3536	0.5521
➤ Жена	32 (51.61%)	64 (47.06%)		
Възраст*, години, SD	2.42 ± 2.04	2.15 ± 2.15	0.47	0.6361
Престой*, дни	5.68 ± 2.42	2.88 ± 2.15	10.8	<0.0001
Ранен <i>Omicron</i>	71 (66.67%)	24 (33.33%)	0.1078	0.0779
Късен <i>Omicron</i>	65 (63.11%)	38 (36.89%)		
Придружаващи заболявания	17 (27.42%)	34 (25.00%)	0.1303	0.7181
Затлъстяване	1 (1.61%)	0 (0.00%)	2.2047	0.1376
Ниско тегло при раждане	1 (1.61%)	12 (8.82%)	3.6093	0.0575
Неврологично	3 (4.84%)	4 (2.94%)	0.4496	0.5025
Невродегенеративно	4 (6.45%)	1 (0.74%)	5.6533	0.0174
Респираторно	0 (0.00%)	1 (0.74%)	0.4582	0.4985
Бронхиална астма	0 (0.00%)	3 (2.21%)	1.3887	0.2386
Ревматологично	3 (4.84%)	3 (2.21%)	1.0046	0.3162
Генетично заболяване	2 (3.23%)	1 (0.74%)	1.7702	0.1834
Хематологично	2 (3.23%)	10 (7.35%)	1.2741	0.259
Заболяване на ГИТ	4 (6.45%)	2 (1.47%)	3.5957	0.0579

КЛИНИЧНИ ПРИЗНАЦИ

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 ($p=0.0064$) (Таблица 46). 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. Въпреки това, при тахикардия ($p=0.0551$), диария ($p=0.0925$) и главоболие ($p=0.0931$) се забелязва тенденция към по-висока честота в групата с кратък престой, макар че липсва статистическа значимост. Тези резултати предполагат, че наличието на муко-кожни промени и конюнктивит може да бъде свързано с по-кратка продължителност на хоспитализацията при пациенти с COVID-19.

Таблица 46. Клинични признаци при сравнение на деца, хоспитализирани по повод COVID-19 през 2022 г. по отношение продължителността на болничния престой

Симптоми	Дълъг престой (n, %)	Кратък престой (n, %)	Тест	p-стойност
Брой симптоми*	4.95 ± 2.04	4.25 ± 1.86	2.31	0.0208
Индекс на тежестта	9.11 ± 3.57	7.37 ± 3.19	2.6	0.0093
Без температура	1 (0.51)	6 (3.03)	1.4688	0.6895
Лека температура	4 (2.02)	11 (5.56)	1.613	0.6564
Фебрилна температура	34 (17.17)	66 (33.33)	3.1078	0.0779
Хипертермия	23 (11.62)	53 (26.77)	1.3239	0.2499
Адинамия	17 (8.59)	43 (21.72)	0.3554	0.5511
Кашлица	37 (18.69)	74 (37.37)	0.4794	0.4887
Хрема	36 (18.18)	92 (46.46)	1.711	0.1909
Задух	49 (24.87)	116 (58.88)	1.4841	0.2231
Загуба на апетит	25 (12.63)	61 (30.81)	0.3557	0.5509
Диария	45 (22.84)	112 (56.85)	2.8302	0.0925
Повръщане	43 (21.72)	105 (53.03)	1.3907	0.2383
Коремна болка	59 (29.80)	132 (66.67)	0.4496	0.5025
Гадене	61 (30.81)	129 (65.15)	1.3719	0.2415
Главоболие	62 (31.31)	130 (65.66)	2.8208	0.0931
Боля в гърлото	58 (29.29)	128 (64.65)	0.0242	0.8763
Обрив	60 (30.30)	130 (65.66)	0.1545	0.6943
Отоци	61 (30.81)	135 (68.18)	0.328	0.5668
Кожно-лиг. промени	57 (28.79)	134 (67.68)	5.4294	0.0198
Мускулни болки	60 (30.30)	132 (66.67)	0.0117	0.9137
Конвулсии	58 (29.29)	122 (61.62)	0.7608	0.3831
Фарингит	0 (0.00)	2 (1.01)	0.9211	0.3372

Тахикардия	26 (13.13)	77 (38.89)	3.678	0.0551
Тахипнея	43 (21.72)	108 (54.55)	2.3793	0.123
Конюнктивит	54 (27.27)	132 (66.67)	7.4233	0.0064
Лимфаденопатия	59 (29.80)	130 (65.66)	0.0179	0.8936
Хепатомегалия	61 (30.81)	134 (67.68)	0.0058	0.9394

ЛАБОРАТОРНИ ПОКАЗАТЕЛИ

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) ($p=0.005$) (Таблица 47). Пациентите с дълъг престой показаха значително по-високи средни стойности на CRP (24.46 ± 24.05 mg/L) в сравнение с тези с кратък престой (16.58 ± 14.57 mg/L). Останалите лабораторни показатели, включително PaO₂, PaCO₂, лактат, SatO₂, общ брой левкоцити (WBC), лимфоцити (LYM), моноцити (MONO), гранулоцити (GRA), хемоглобин (HGB) и тромбоцити (THR), не показаха статистически значими разлики между двете групи ($p>0.05$). Въпреки че имаше тенденция към по-високи стойности на WBC и THR при пациентите с дълъг престой ($p=0.07$ и $p=0.09$ съответно), тези разлики не достигнаха статистическа значимост.

При анализ на патологичните стойности на тези параметри (Таблица 48), 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 ($p=0.0699$). Останалите патологични параметри, като патологични стойности на PaO₂ и PaCO₂, повишен лактат, понижена сатурация (SatO₂), левкопения, лимфопения, патологични моноцити, анемия, тромбоцитопения и повишен CRP, не показаха статистически значими разлики между групите. Тези резултати предполагат, че единствено повишените нива на CRP са свързани с по-дълъг престой в болница при пациенти с COVID-19.

Таблица 47. Средни стойности на лабораторните показатели при сравнение на деца, хоспитализирани по повод COVID-19 през 2022 г. по отношение продължителността на болничния престой

Променлива	Дълъг престой (Mean, SD)	Кратък престой (Mean, SD)	Тест р стойност	
PaO2	72.41 (10.86)	71.26 (11.97)	0.63	0.53
PaCO2	32.68 (3.44)	33.37 (3.64)	-1.26	0.21
Лактат*	1.72 ± 0.59	1.67 ± 0.50	1.01	0.312
SatO2*	94.42 ± 3.56	93.40 ± 2.87	0.59	0.5529
Левкоцити*	7.01 ± 3.57	6.03 ± 3.02	0.88	0.3761
Лимфоцити*	2.45 ± 1.73	2.15 ± 1.38	1.35	0.1751
Моноцити*	0.61 ± 0.57	0.55 ± 0.46	1.14	0.2557
Гранулоцити*	3.94 ± 3.38	4.31 ± 3.23	0.25	0.7984
Хемоглобин*	121.52 ± 19.30	120.90 ± 18.80	0.11	0.9105
Тромбоцити*	262.50 ± 102.00	241.51 ± 97.29	0.89	0.3703
CRP*	24.46 ± 24.05	16.57 ± 14.57	1.72	0.0849
LGR*	1.14 ± 1.52	1.05 ± 1.38	0.46	0.6475
LMR*	5.69 ± 4.95	7.00 ± 6.11	0.43	0.6639

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

Таблица 48. Отклонения в лабораторните показатели при сравнение на деца, хоспитализирани по повод COVID-19 през 2022 г. по отношение продължителността на болничния престой

Параметър	Дълъг престой (n, %)	Кратък престой (n, %)	Тест	Р-стойност
PaO2 (≤ 75)	22 (35.48)	49 (36.03)	0.0055	0.9408
PaCO2 (< 35)	15 (24.19)	46 (33.82)	1.8527	0.1735
Lactate (> 2)	13 (20.97)	28 (20.59)	0.0037	0.9513
SatO2 (< 94)	20 (32.26)	51 (37.50)	0.5088	0.4757
Левкопения (< 4.5)	19 (30.65)	48 (35.29)	0.4111	0.5214
Лимфопения (< 1.0)	14 (22.58)	39 (28.68)	0.8073	0.3689
Моноцити ($< 0.2 / > 0.8$)	18 (29.03)	49 (36.03)	0.9313	0.3345
Неутрофилия (> 8)	7 (11.29)	6 (4.41)	3.2845	0.0699
Анемия (HGB < 110)	7 (11.29)	15 (11.03)	0.0029	0.9568
Тромбоцитопения (< 150)	3 (4.84)	9 (6.62)	0.2367	0.6266
Повишен CRP (> 10)	38 (61.29)	76 (55.88)	0.5099	0.4752

МИКРОБИОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ, РЕНТГЕНОЛОГИЧНИ ОТКЛОНЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЕ

При сравняване на допълнителните диагностични и терапевтични променливи между пациентите с дълъг и кратък престой, се установи статистически значима разлика единствено в употребата на антибиотици ($p=0.0382$) (Табл. 49). 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.

Таблица 49. Изолирани патогени, рентгенологични отклонения и лечение при сравнение на деца, хоспитализирани по повод COVID-19 през 2022 г. по отношение продължителността на болничния престой

Променлива	Дълъг престой (n, %)	Кратък престой (n, %)	Тест	P-стойност
Изолиран патоген	20 (10.10%)	39 (19.70%)	0.2611	0.6093
Рентгенологични промени	17 (8.59%)	25 (12.63%)	2.081	0.1491
Интерстициални	6 (3.03%)	8 (4.04%)	0.9334	0.334
Инфилтратни	5 (2.53%)	8 (4.04%)	0.3306	0.5653
Едностранни	11 (5.56%)	16 (8.08%)	1.2919	0.2557
Двустранни	7 (3.54%)	9 (4.55%)	1.2518	0.2632
Кислородотерапия	6 (3.03%)	16 (8.08%)	0.1879	0.6647
Антибиотична терапия	15 (7.58%)	17 (8.59%)	4.2976	0.0382
Кортикостероиди	6 (3.03%)	10 (5.05%)	0.3098	0.5778
Антиагреганти	1 (0.51%)	2 (1.01%)	0.0058	0.9394
Beta-2 агонисти	10 (5.05%)	13 (6.57%)	1.7906	0.1809

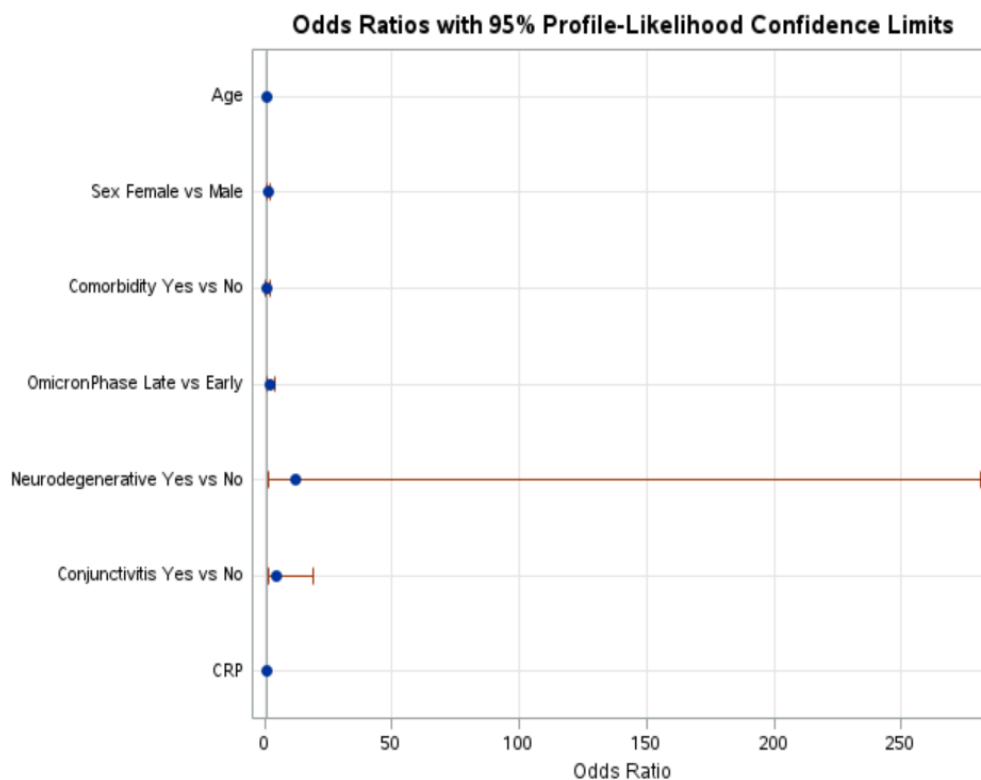
ЛОГИСТИЧЕСКИ РЕГРЕСИОНЕН АНАЛИЗ ЗА ПРОДЪЛЖИТЕЛЕН БОЛНИЧЕН ПРЕСТОЙ ПРЕЗ 2022 Г.

При провеждане на логистичен регресионен анализ бяха идентифицирани няколко значими предиктора за продължителния престой (>3 дни) в болница (Таблица 50). 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 C-реактивен протеин (CRP) също бяха

асоциирани с по-дълъг престой, със aOR от 1.022 (95% CI: 1.004 - 1.041) (Фиг. 29). Полът, възрастта и наличието на съпътстваща патология не показваха статистически значима връзка с продължителността на хоспитализацията.

Таблица 50. 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 - 2.189)	1.195 (0.650 - 2.202)	1.190 (0.620 - 2.294)
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)	1.980 (1.026 - 3.911)
Невродегенеративно	9.310 (1.018 - 85.109)	-	12.044 (1.27 - 281.1)
Конюнктивит	4.889 (1.41 - 16.91)	-	4.679 (1.341 - 19.008)
CRP (за всяка единица)	1.022 (1.01 - 1.04)	-	1.022 (1.004 - 1.041)



Фигура 29. 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 51). 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 51. 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> (n=113, %)	<i>Omicron</i> (n=198, %)	Общо n (%)	Тест	p-стойност
Превеждане	6 (1.93%)	4 (1.29%)	10 (3.22%)	2.5015	0.1137
	Ранен <i>Omicron</i> n (%)	Късен <i>Omicron</i> n (%)	Общо 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* вариантът 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 заразваемост на *Omicron* варианта сред по-малките деца или значително по-високия абсолютен брой инфекции сред детската популация (196,197). Същата тенденция се наблюдава при възрастовото групиране с най-силно засягане на деца под <1 годишна и между 1-4 годишна възраст. 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 ± 14.64 g/L срещу 121.1 ± 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 ± 11.38 g/L срещу 123.3 ± 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 ± 0.65 срещу 1.68 ± 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 ± 13.71 срещу 6.59 ± 9.81), но също така значително по-високи при късните подварианти на *Omicron* при сравнение с ранните през 2022 г. (7.09 ± 10.49 срещу 6.05 ± 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).

Няма значими разлики в другите лабораторни показатели както по отношение на средните стойности, така и по отношение на отклонения в тях. Друго

проучване докладва по-висока честота на неутропения и лимфопения в случаите на *Delta* при деца между под 2 годишна възраст, както и на левкопения и лимфопения при деца между 2 и 10 годишна възраст от случаите с късен *Omicron* (214). Разликите вероятно се дължат в размера на извадката, както и разлики в демографските данни, вкл. тежестта на протичане.

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*. Водещият предиктор за ко-инфекция е установяване на рентгенологични отклонения при постъпването, но това е води до по-тежко протичане като цяло.

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 с около 141% 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 ± 3.07 дни) в сравнение с тези с *Omicron* (3.76 ± 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. По-дългият престой е свързан с наличието на кашлица, гадене, мускулно-ставни болки и тахипнея, както и по-високи стойности на PaCO₂, хемоглобин и CRP. 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 ± 1.92 дни) в сравнение с тези с късния *Omicron* (3.47 ± 1.78 дни), което се наблюдава в по-малки граници в други държави (199). Няма значими разлики по отношение на пола и възрастта, но наличието на невродегенеративни придружаващо заболявания, и клинично проявени конюнктивит и афтозни изменения са свързани с по-дълъг престой. Същото се установява при повишените нива на CRP. 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*. От общо 113 деца с *Delta* вариант, 6 са били преведени в интензивно отделение, докато от 198 пациенти с *Omicron*, 4 са изисквали интензивни грижи. 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*. От пациентите с ранен *Omicron*, 3 деца са преведени в интензивно отделение, докато при късния *Omicron* има 1 такъв случай. 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, които показват ниска честота на превеждане в интензивно отделение и ниска смъртност при деца с COVID-19 (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). Относно *Omicron*, наличните данни предполагат, че въпреки по-високата трансмисивност, тежестта на заболяването остава ниска при децата (199).

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 MIS-C и дълъг COVID-19. Въпреки че статистически значима разлика е установена, общият брой на пациентите с ко-инфекция е относително малък, което може допълнително да ограничи генерализацията на резултатите.

Ограниченият брой секвенирани проби в групата *Delta* е възможно да влияе върху валидността на резултатите. Допълнително не беше възможно да се проведе подгрупов анализ за сравнение между подвариантите на *Delta* - например сравнение между *B.1.617.2* и *AY.x*. 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 (*selection bias*) и да не отразява симптоматичните профили при по-леки случаи на COVID-19 в детска възраст. Същото се отнася до липсата на ваксинирани пациенти и невъзможността за проучване ефекта на имунизацията върху тежестта на заболяването и трябва да се вземе предвид в бъдещи изследвания.

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 ± 3.55 години, а при Delta – 5.97 ± 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 ± 1.92 срещу 3.47 ± 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. 30) 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 30. Обобщение на разликите в протичане на инфекция 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 инфекция 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 BA.*, 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 СЪПКИ

- 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 последствия 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 **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. Уитакар, 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 УЧАСТНИЯ 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 Червенякова, 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.

ГЛАВА X. ПРИЛОЖЕНИЯ

10.1 ОДОБРЕНИЕ ОТ ЕТИЧНА КОМИСИЯ

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ-СОФИЯ
РЕКТОРАТ

София 1431, бул. „Акад. Иван Евст. Гешов“ № 15
тел.: +359 2 9152 129, e-mail: rector@mu-sofia.bg
www.mu-sofia.bg



MEDICAL UNIVERSITY-SOFIA
RECTORATE

Sofia 1431, 15 Acad. Iv. Evst. Geshov Blvd.
tel.: +359 2 9152 129, e-mail: rector@mu-sofia.bg
www.mu-sofia.bg

Изх. № 349 23.01.2025

ДО
Д-Р ПЕТЪР КРАСИМИРОВ ВЕЛИКОВ
КАТЕДРА ПО ИНФЕКЦИОЗНИ БОЛЕСТИ,
ПАЗАРИТОЛОГИЯ И ТРОПИЧЕСКА МЕДИЦИНА
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Относно: Научно изследване с пореден № 85 на обсъждане в КЕНИМУС, по преписка с вх. № 10055/10.12.2024 г.

УВАЖАЕМИ Д-Р ВЕЛИКОВ,

На основание Карта за етична експертна оценка на научни разработки и проекти предвиждащи научни изследвания с участието на хора, мотивирано становище и доклад на член на КЕНИМУС и след проведена дискусия, с решение взето с Протокол № 01/16.01.2025 г., комисията счита, че **научните изследвания** на тема „Клинични, лабораторни и епидемиологични характеристики на хоспитализирани пациенти в детска възраст със SARS-CoV-2 инфекция“ с водещ изследовател д-р Петър Красимиров Великов и база за изпълнение на проекта Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина на Медицински факултет при МУ-София, **отговарят на етичните изисквания в националното и международното законодателство за провеждане на научни изследвания и одобрява провеждането на планираната изследователска дейност.**

ПРЕДСЕДАТЕЛ НА КЕНИМУС:
ПРОФ. А. ВОДЕНИЧАРОВА, ДМ

РЕКТОР:
ПРОФ. Б. ЗАНДЖОВ, ДМ



Изготвил:
Натали Димитрова
Секретар на КЕНИМУС

10.2 ДЕКЛАРАЦИЯ ЗА ОРИГИНАЛНОСТ

съгласно чл. 72 (3) от Правилник за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински университет – София.

От Петър Красимиров Великов, докторант към Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина, на Медицински университет – София.

Декларирам, че представената от мен за защита дисертация на тема: „Клинични, епидемиологични и лабораторни характеристики на протичането на COVID-19 в детска възраст“ за присъждане на образователната и научна степен "доктор" е оригинална разработка и съдържа оригинални резултати, получени при проведени от мен научни изследвания с подкрепата и/или съдействието на научния ми ръководител.

Декларирам, че резултатите, които са получени, описани и/или публикувани от други учени, са надлежно и подробно цитирани в библиографията, при спазване на изискванията за защита на авторското право. Уведомен съм, че в случай на констатиране на плагиатство в представената дисертация, комисията по защитата е в правото си да я отхвърли.

Декларирам, че настоящата дисертация не е представяна пред други университети, институти и други висши училища за придобиване на образователна и научна степен.

Дата: 1 март 2025 г.

Декларатор:

ГЛАВА XI. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Madzharova I, Trifonova I, Dobrinov V, Grigorova I, Alexiev Ivanov I, Grigorova L, et al. Dynamic of SARS-CoV-2 spread in Bulgaria, 2020-2022. *PROBLEMS of Infectious and Parasitic Diseases*. 2023 Aug 14;51:5–10.
2. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr* [Internet]. 2020/04/14. 2020 Jun;109(6):1088–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32202343>
3. Bialek S, Bowen V, Chow N, Curns A, Gierke R, Hall A, et al. Geographic Differences in COVID-19 Cases, Deaths, and Incidence — United States, February 12–April 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 Apr 17;69(15):465–71. Available from: http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6915e4.htm?s_cid=mm6915e4_w
4. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). Demographic trends of COVID-19 cases and deaths in the US reported to CDC: Cases by Race/Ethnicity; Deaths by Race/Ethnicity; Cases by Age Group; Deaths by Age Group; Cases by Sex; Deaths by Sex [Internet]. 2020 [cited 2024 Nov 16]. Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/99332>
5. Viner RM, Russell SJ, Croker H, Packer J, Ward J, Stansfield C, et al. School closure and management practices during coronavirus outbreaks including COVID-19: a rapid systematic review. *Lancet Child Adolesc Health* [Internet]. 2020/04/06. 2020 May;4(5):397–404. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32272089>
6. Giovanetti M, Cella E, Ivanov I, Grigorova L, Stoikov I, Donchev D, et al. Genomic Epidemiology and Lineage Dynamics of SARS-CoV-2 in Bulgaria: Insights from a Three-Year Pandemic Analysis. *Viruses*. 2023 Sep 15;15(9):1924.
7. Alexiev I, Ivanov I, Stoikov I, Donchev D, Grigorova L, Dimitrova R, et al. SARS-COV-2 GENOMIC SURVEILLANCE IN BULGARIA INDICATES DIVERSE DYNAMICS DRIVEN BY MULTIPLE INTRODUCTIONS OF DIFFERENT VIRAL VARIANTS IN 2022. *PROBLEMS of Infectious and Parasitic Diseases*. 2023 Aug 14;50:5–13.
8. Rangachev A, Marinov GK, Mladenov M. The demographic and geographic impact of the COVID pandemic in Bulgaria and Eastern Europe in 2020. *Sci Rep*. 2022 Apr 15;12(1):6333.
9. Korsun N, Trifonova I, Dobrinov V, Madzharova I, Grigorova I, Christova I. Low prevalence of influenza viruses and predominance of A(H3N2) virus with respect to SARS-CoV-2 during the 2021–2022 season in Bulgaria. *J Med Virol*. 2023 Feb 23;95(2).
10. World Health Organisation (WHO). Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. 2024 [cited 2024 Nov 15]. Available from: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
11. Delaye L. CurSa: scripts to curate metadata and sample genomes from GISAID for analysis and display in nextstrain and microreact. *Biol Methods Protoc* [Internet]. 2023 Apr 17;8(1):bpad007–bpad007. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37180471>
12. Howes L. COVID-19: What you need to know about SARS-CoV-2 variants. *Chemical & Engineering News* [Internet]. 2021;18–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.47287/cen-09920-feature1>

13. Fisman DN, Tuite AR. Progressive Increase in Virulence of Novel SARS-CoV-2 Variants in Ontario, Canada. 2021.
14. Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *The Lancet*. 2021 Jun;397(10293):2461–2.
15. Riley S, Wang H, Eales O, Haw D, Walters CE, Ainslie KEC, et al. REACT-1 round 12 report: resurgence of SARS-CoV-2 infections in England associated with increased frequency of the Delta variant. 2021.
16. Delahoy MJ, Ujamaa D, Whitaker M, O'Halloran A, Anglin O, Burns E, et al. Hospitalizations Associated with COVID-19 Among Children and Adolescents — COVID-NET, 14 States, March 1, 2020–August 14, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Sep 10;70(36):1255–60.
17. Siegel DA, Reses HE, Cool AJ, Shapiro CN, Hsu J, Boehmer TK, et al. Trends in COVID-19 Cases, Emergency Department Visits, and Hospital Admissions Among Children and Adolescents Aged 0-17 Years - United States, August 2020–August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2021 Sep 10;70(36):1249–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34499628>
18. Cloete J, Kruger A, Masha M, du Plessis NM, Mawela D, Tshukudu M, et al. Paediatric hospitalisations due to COVID-19 during the first SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) variant wave in South Africa: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health* [Internet]. 2022/02/18. 2022 May;6(5):294–302. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35189083>
19. Marks KJ, Whitaker M, Agathis NT, Anglin O, Milucky J, Patel K, et al. Hospitalization of Infants and Children Aged 0-4 Years with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, March 2020-February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2022 Mar 18;71(11):429–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35298458>
20. Martin B, DeWitt PE, Russell S, Sanchez-Pinto LN, Haendel MA, Moffitt R, et al. Acute Upper Airway Disease in Children With the Omicron (B.1.1.529) Variant of SARS-CoV-2—A Report From the US National COVID Cohort Collaborative. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2022 Aug 1;176(8):819–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35426941>
21. Butt AA, Dargham SR, Loka S, Shaik RM, Chemaitelly H, Tang P, et al. Coronavirus Disease 2019 Disease Severity in Children Infected With the Omicron Variant. *Clinical Infectious Diseases*. 2022 Aug 24;75(1):e361–7.
22. Wang L, Berger NA, Kaelber DC, Davis PB, Volkow ND, Xu R. Incidence Rates and Clinical Outcomes of SARS-CoV-2 Infection With the Omicron and Delta Variants in Children Younger Than 5 Years in the US. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2022 Aug 1;176(8):811–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35363246>
23. Klein NP, Stockwell MS, Demarco M, Gaglani M, Kharbanda AB, Irving SA, et al. Effectiveness of COVID-19 Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA Vaccination in Preventing COVID-19–Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Nonimmunocompromised Children and Adolescents Aged 5–17 Years — VISION Network, 10 States, April 2021–January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Mar 4;71(9):352–8.

24. Price AM, Olson SM, Newhams MM, Halasa NB, Boom JA, Sahni LC, et al. BNT162b2 Protection against the Omicron Variant in Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine*. 2022 May 19;386(20):1899–909.
25. Nathanielsz J, Toh ZQ, Do LAH, Mulholland K, Licciardi P V. SARS-CoV-2 infection in children and implications for vaccination. *Pediatr Res*. 2023 Apr 15;93(5):1177–87.
26. World Health Organization (WHO). Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions [Internet]. 2020 [cited 2024 Nov 15]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>
27. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* [Internet]. 2020/01/24. 2020 Feb 15;395(10223):514–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986261>
28. Xu Y, Li X, Zhu B, Liang H, Fang C, Gong Y, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med* [Internet]. 2020/03/13. 2020 Apr;26(4):502–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32284613>
29. Han MS, Seong MW, Kim N, Shin S, Cho SI, Park H, et al. Viral RNA Load in Mildly Symptomatic and Asymptomatic Children with COVID-19, Seoul, South Korea. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2020/06/04. 2020 Oct;26(10):2497–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32497001>
30. Madewell ZJ, Yang Y, Longini Jr IM, Halloran ME, Dean NE. Household Transmission of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2020 Dec 1;3(12):e2031756–e2031756. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33315116>
31. Park YJ, Choe YJ, Park O, Park SY, Kim YM, Kim J, et al. Contact Tracing during Coronavirus Disease Outbreak, South Korea, 2020. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2020/07/16. 2020 Oct;26(10):2465–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32673193>
32. Rosenberg ES, Dufort EM, Blog DS, Hall EW, Hoefler D, Backenson BP, et al. COVID-19 Testing, Epidemic Features, Hospital Outcomes, and Household Prevalence, New York State—March 2020. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Nov 5;71(8):1953–9.
33. Chung E, Chow EJ, Wilcox NC, Burstein R, Brandstetter E, Han PD, et al. Comparison of Symptoms and RNA Levels in Children and Adults With SARS-CoV-2 Infection in the Community Setting. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2021/10/04. 2021 Oct 1;175(10):e212025–e212025. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34115094>
34. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanaspá M, Lancella L, Calò Carducci FI, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Sep;4(9):653–61.
35. Parri N, Lenge M, Buonsenso D, Group CI in PED (CONFIDENCE) R. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med* [Internet]. 2020/05/01. 2020 Jul 9;383(2):187–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32356945>

36. Haapanen M, Renko M, Artama M, Kuitunen I. The impact of the lockdown and the re-opening of schools and day cares on the epidemiology of SARS-CoV-2 and other respiratory infections in children - A nationwide register study in Finland. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2021/03/29. 2021 Apr;34:100807. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33817612>
37. Томов Л, Великова Ц, Бацелова Х. Анализ на здравния риск, свързан с разпространението на COVID-19 в учебните заведения. 2021 Jun 10;32–44.
38. Russell FM, RK, SK, DM, MK, GS. COVID-19 in Victorian Schools: An analysis of child-care and school outbreak data and evidence-based recommendations for opening schools and keeping them open. Melbourne, Australia: Murdoch Children's Research Institute and the University of Melbourne; [Internet]. 2020 [cited 2024 Nov 15]. Available from: https://www.mcri.edu.au/images/documents/migrate/covid_in_schools_report_final_25sept_execsum_1.pdf
39. Macartney K, Quinn HE, Pillsbury AJ, Koirala A, Deng L, Winkler N, et al. Transmission of SARS-CoV-2 in Australian educational settings: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* [Internet]. 2020/08/03. 2020 Nov;4(11):807–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32758454>
40. Gettings JR, Gold JAW, Kimball A, Forsberg K, Scott C, Uehara A, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Transmission in a Georgia School District—United States, December 2020–January 2021. *Clinical Infectious Diseases*. 2022 Jan 29;74(2):319–26.
41. National Centre for Immunisation Research and Surveillance (NCIRS). COVID-19 in schools and early childhood education and care services – the experience in NSW: 16 June to 31 July 2021. [cited 2024 Nov 16]; Available from: https://www.ncirs.org.au/sites/default/files/2021-09/NCIRS%20NSW%20Schools%20COVID_Summary_8%20September%2021_Final.pdf
42. National Centre for Immunisation Research and Surveillance (NCIRS). COVID-19 in schools – the experience in NSW: 18 October 2021 to 17 December 2021 [Internet]. [cited 2024 Nov 16]. Available from: https://www.ncirs.org.au/sites/default/files/2022-02/NCIRS_NSW_Schools_COVID_Summary_Term_4_2021_Report%20-%2024-02-2022_Final.pdf
43. Томов Л, Великова Ц, Бацелова Х, Лазова С. Управление на пандемичния риск при високо заразни варианти на SARS-COV-2 чрез оценка на детската заболяемост. *Обща медицина* [Internet]. 2021 Oct 24 [cited 2025 May 19];23(6):22–7. Available from: https://www.researchgate.net/publication/355489961_Upravlenie_na_pandemic_nia_risk_pri_visoko_zarazni_varianti_na_SARS-COV-2_crez_ocenka_na_detskata_zabolaemost
44. Митова Р, Филипov А, Павлова Е, Славчев Г, Джамбазов С. Разпространение на COVID-19 между симптомни деца, асимптомни деца и възрастни: Литературен преглед на доказателствата. 2021 Jan 16;
45. ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Consolidated Annual Activity Report 2022 [Internet]. [cited 2024 Nov 16]. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/annual-activity-report-2022_1.pdf

46. Tomov L, Batselova H, Lazova S, Ganев B, Tzocheva I, Velikova T. Role of children in the Bulgarian COVID-19 epidemic: A mathematical model study. *World J Exp Med.* 2023 Jun 20;13(3):28–46.
47. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics.* 2020 Jun 1;145(6).
48. World Health Organization 2023 data.who.int, WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard > Cases [Dashboard]. [Internet]. [cited 2024 Nov 15]. Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>
49. Australian Department of Health. Coronavirus (COVID-19) at a glance – 20 April 2022 [Internet]. 2022 [cited 2024 Nov 16]. Available from: <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2022/04/coronavirus-covid-19-at-a-glance-20-april-2022.pdf>
50. Радупова П, Димитрова В, Слънчева Б. Новородени деца на майки с COVID-19 инфекция. Поведение в неонаталния период [Coronavirus Disease (COVID-19) - Neonatal Knowledge. Clinical Cases]. *Pediatrics (Bucur).* 2020;60(4):32-35.
51. Цонкова Е, Събев Н. Структура на заболяемостта от Ковид 19 сред пациентите на отделение педиатрия на УМБАЛ „Канев” АД, гр. Русе за 30 – месечен период – 01.04.2020 – 31.08.2022 [Structure of Morbidity of COVID-19 Among Pediatric Patients in Pediatric Department in University Multiprofile Hospital Active Treatment “Kanef” JSC, Ruse, Bulgaria]. *Knowledge Int J.* 2023;57(4):585-589.
52. Velikov P, Kapincheva N, Trifonova I, Veleв V, Popov M, Ivanov I, et al. SARS-COV-2 Infection in Children and Young People in Bulgaria – A Prospective, Single-Center, Cohort Study. *Acta Medica Bulgarica* [Internet]. 2023 Jun 1;50(2):10–9. Available from: <https://www.sciendo.com/article/10.2478/amb-2023-0014>
53. Veleв V, Popov M, Velikov P, Dinkova M, Ilieva V, Gospodinova G, et al. COVID-19 and gastrointestinal injury: a brief systematic review and data from Bulgaria. , . *Infecz Med.* 2020;28(suppl 1), 37–41.
54. Лазова С, Цочева И, Александрова Т, Горельова Н, Рангелов Е, Ганев Б, et al. Остра стомашно-чревна симптоматика при деца с мултисистемен възпалителен синдром - литературен обзор с представяне на два клинични случая. *Pediatrics.* 2021 Jun 18;2:64–9.
55. Liliya Grahlyova, Aneliya Gotseva. Covid-19: Course and prognosis in patients with severe clinical form. *World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences.* 2023 Dec 30;16(3):001–6.
56. Swann O V, Holden KA, Turtle L, Pollock L, Fairfield CJ, Drake TM, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ* [Internet]. 2020 Aug 27;370:m3249–m3249. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32960186>
57. Preston LE, Chevinsky JR, Kompaniyets L, Lavery AM, Kimball A, Boehmer TK, et al. Characteristics and Disease Severity of US Children and Adolescents Diagnosed With COVID-19. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2021 Apr 1;4(4):e215298–e215298. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33835179>

58. Tsankov BK, Allaire JM, Irvine MA, Lopez AA, Sauvé LJ, Vallance BA, et al. Severe COVID-19 Infection and Pediatric Comorbidities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020/11/20. 2021 Feb;103:246–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33227520>
59. UNICEF Innocenti – Global Office of Research and Foresight. United Nations Children’s Fund, The State of the World’s Children 2023: For every child, vaccination. Florence; 2023.
60. Viteva E. New-Onset Seizures and Seizure Worsening in the Course of COVID-19 Infection. *Cureus*. 2024 Jul 4;
61. Lam MC, Lam DS. The Omicron variant of COVID-19 and its association with croup in children: a single-centre study in Hong Kong. *Hong Kong Medical Journal*. 2024 Feb 8;
62. Khemiri H, Ayouni K, Triki H, Haddad-Boubaker S. SARS-CoV-2 infection in pediatric population before and during the Delta (B.1.617.2) and Omicron (B.1.1.529) variants era. *Virol J*. 2022 Sep 8;19(1):144.
63. Sumner MW, Xie J, Zemek R, Winston K, Freire G, Burstein B, et al. Comparison of Symptoms Associated With SARS-CoV-2 Variants Among Children in Canada. *JAMA Netw Open*. 2023 Mar 9;6(3):e232328.
64. Trifonova I, Korsun N, Madzharova I, Alexiev I, Ivanov I, Levterova V, et al. Epidemiological and Genetic Characteristics of Respiratory Viral Coinfections with Different Variants of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Viruses*. 2024 Jun 13;16(6):958.
65. Trifonova I, Madzharova I, Korsun N, Levterova V, Velikov P, Voleva S, et al. Bacterial and Viral Co-Infections in COVID-19 Patients: Etiology and Clinical Impact. *Biomedicines*. 2024 Sep 27;12(10):2210.
66. Lin B, Xu X, Shen Z, Huang P, Gao Y, Liu J, et al. Clinical and radiological characteristics of pediatric COVID-19 before and after the Omicron outbreak: a multi-center study. *Front Pediatr*. 2023 Aug 17;11.
67. Chen ZM, Fu JF, Shu Q, Chen YH, Hua CZ, Li FB, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World Journal of Pediatrics*. 2020 Jun 5;16(3):240–6.
68. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol*. 2020 May 5;55(5):1169–74.
69. Schumacher AE, Kyu HH, Aali A, Abbafati C, Abbas J, Abbasgholizadeh R, et al. Global age-sex-specific mortality, life expectancy, and population estimates in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1950–2021, and the impact of the COVID-19 pandemic: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*. 2024 May;403(10440):1989–2056.
70. OECD/European Observatory on Health Systems and Policies. България: Здравен профил за страната 2023. 2024 Jan.
71. Коцев С, Саваджиян Б, Търтова-Вълова Д, Пишмишева-Пелева М. Тежко протичане на COVID-19 с развитие на дихателна недостатъчност при 17-годишен пациент със затлъстяване - клиничен случай [Severe COVID-19 with Respiratory Failure in a 17-Year-Old Patient with Obesity: Case Report]. *Детски и инфекциозни болести*. 2022;14(1):3-8.

72. Semenchuk J, Naito Y, Charman SC, Carr SB, Cheng SY, Marshall BC, et al. Impact of COVID-19 infection on lung function and nutritional status amongst individuals with cystic fibrosis: A global cohort study. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2024 Sep;23(5):815–22.
73. Naehrlich L, Orenti A, Dunlevy F, Kasmi I, Harutyunyan S, Pflieger A, et al. Incidence of SARS-CoV-2 in people with cystic fibrosis in Europe between February and June 2020. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2021 Jul;20(4):566–77.
74. Пенева П, Панчева Р, Петрова Г, Николова С. Белодробни нарушения и проблеми при деца с детска церебрална парализа [Pulmonary Disorders and Problems in Children with Cerebral Palsy]. *Педиатрия*. 2024;64(2):7-13.
75. Николова М, Георгиева М, Петрова Г. SARS-CoV-2 и муковисцидоза [SARS-CoV-2 and Cystic Fibrosis]. *Педиатрия*. 2021;(4):42-47.
76. Tobin RJ, Wood JG, Jayasundara D, Sara G, Walker CR, Martin GE, et al. Real-time analysis of hospital length of stay in a mixed SARS-CoV-2 Omicron and Delta epidemic in New South Wales, Australia. *BMC Infect Dis*. 2023 Jan 17;23(1):28.
77. Cheng XW, Li J, Zhang L, Hu WJ, Zong L, Xu X, et al. Identification of SARS-CoV-2 Variants and Their Clinical Significance in Hefei, China. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jan 10;8.
78. Ikuse T, Aizawa Y, Yamanaka T, Hasegawa S, Hayashi T, Kon M, et al. Comparison of Clinical Characteristics of Children Infected With Coronavirus Disease 2019 Between Omicron Variant BA.5 and BA.1/BA.2 in Japan. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2023 Jun 2;42(6):503–9.
79. Al-Khlaifat AM, Al Quraan AM, Nimri AF, Banikhaled N, Ramadina N, Ayyash FF, et al. Factors Influencing the Length of Hospital Stay Among Pediatric COVID-19 Patients at Queen Rania Al Abdullah Hospital for Children: A Cross-Sectional Study. *Cureus*. 2023 Feb 14;
80. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020 Jun 1;145(6).
81. Великов П, Червениякова Т. Мултисистемен възпалителен синдром при деца (MIS-C) с COVID-19. *Наука Инфектология и Паразитология*, ISSN 1314-2429 [Internet]. 2020 [cited 2024 Nov 17];брой 1. Available from: https://www.researchgate.net/publication/369626587_Multisystem_inflammatory_syndrome_in_children_with_COVID-19
82. Дашева А, Телчарова А, Ганева М, Стефанов С, Василева З, Ненова К, et al. Мултисистемен възпалителен синдром при деца и остър миокардит след SARS-CoV-2 - описание на 6 случая и литературен обзор [Multisystem Inflammatory Syndrome and acute myocarditis after SARS-CoV-2 in Children - Case Description and Review of the Literature]. *Педиатрия*. 2021;61(3):59-64.
83. Payne AB, Gilani Z, Godfred-Cato S, Belay ED, Feldstein LR, Patel MM, et al. Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among US Persons Infected With SARS-CoV-2. *JAMA Netw Open*. 2021 Jun 10;4(6):e2116420.
84. Abrams JY, Oster ME, Godfred-Cato SE, Bryant B, Datta SD, Campbell AP, et al. Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: a retrospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health* [Internet]. 2021/03/10. 2021 May;5(5):323–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33711293>
85. Телчарова А. Мултисистемен възпалителен синдром при деца - какво научихме от COVID-19 епидемията до момента [Clinical Manifestations of

- COVID-19 - Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) - What We Have Learned from the COVID-19 Epidemic So Far]. *Педиатрия*. 2020;60(4):9-14.
86. Гълъбова М, Хаджиева А, Шивачев П, Крумова Д, Георгиева М, Йотова В. Мултисистемен възпалителен синдром при деца, свързан с COVID-19 - опит с първи пациенти във Варна [Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 Infection in Children - Experience with First Patients in Varna]. *Педиатрия*. 2021;61(2):49-53.
 87. Rushid M, Yotov Y, Kisheva A. Multisystem inflammatory syndrome in adults: new insights into a rare but serious complication of COVID-19. *Bulgarian Cardiology*. 2023 Jul 19;29(2):76–87.
 88. Хаджиева А, Бояджиев М, Ганева К, Дянкова Й, Карамфилова Т, Цочев К, et al. Клиничен случай на мултисистемен инфламаторен синдром, асоцииран със SARS-CoV-2 инфекция [Clinical Case of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2 Infection]. *Педиатрия*. 2021;61(2):57-61.
 89. Dionne A, Son MBF, Randolph AG. An Update on Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Related to SARS-CoV-2. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2022 Jan 1;41(1):e6–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34889873>
 90. Yousaf AR, Cortese MM, Taylor AW, Broder KR, Oster ME, Wong JM, et al. Reported cases of multisystem inflammatory syndrome in children aged 12–20 years in the USA who received a COVID-19 vaccine, December, 2020, through August, 2021: a surveillance investigation. *Lancet Child Adolesc Health* [Internet]. 2022 May 1;6(5):303–12. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(22\)00028-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00028-1)
 91. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (U.S.). Health department-reported cases of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the United States [Internet]. 2021 [cited 2024 Nov 17]. Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/106439>
 92. Хаджиева-Христова А, Стоева Т, Йотова В. Иновативни маркери на възпаление при деца със септични и критични състояния [Innovative Inflammatory Markers in Septic and Critically ill Children]. *Педиатрия*. 2023;63(4):7-10.
 93. Vassileva Z, Kaneva A, Dasheva A, Genova K. Cardiac involvement by COVID-19 in children: retrospective analysis of 10 cases and literature review. *Bulgarian Cardiology*. 2022 Apr 6;28(1):63–83.
 94. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2020/08/11. 2021 Jun;38:51–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32891582>
 95. Kareva L, Stavrik K, Mironska K, Hasani A, Bojadzieva S, Shuntov NC. A Case of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Presenting as Acute Appendicitis and Pancreatitis. *Prilozi*. 2021 Oct 1;42(2):95–101.
 96. Лисички К, Петрова Кр, Кендерова В. Синдром на системна повишена капилярна пропускливост в хода на COVID-19 [Systemic Capillary Leak Syndrome During the Course of COVID-19]. *Педиатрия*. 2023;63(3):37-40.

97. Лисички К, Кендерова В, Ганева М. Миозит при COVID-19 - клиничен случай [COVID-19 Induced Myositis - A Clinical Case]. Педиатрия. 2021;61(2):45-48.
98. Асенова А, Александрова И, Колева М, Денева Д, Родопска Е, Славкова Е, et al. Постинфекциозна миопатия при дете с изява в хода на боледуване с Covid-19 инфекция [Post-infectious Myopathy in a Child with a Manifestation of Covid-19 Infection]. Педиатрия. 2021;61(2):54-56.
99. Банчев А. Раждането на една нова диагноза - Вирусно индуцирана имунна тромботична тромбоцитопения след COVID-19 ваксинация [The Birth of a New Diagnosis - Virus-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia After COVID-19 Vaccination]. Педиатрия. 2021;61(2):68.
100. Deb N, Roy P, Biswakarma A, Mary T, Mahajan S, Khan J, et al. Neurological Manifestations of Coronavirus Disease 2019 and Mpox in Pediatric Patients and Their Management: A State-of-the-Art Systematic Review. *Pediatr Neurol*. 2023 Sep;146:65–78.
101. Lazova S, Gerenska D, Slabakova Y, Velikova T. Immunological features of the multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 in children. *Am J Clin Exp Immunol*. 2022 Aug 30;11:64–71.
102. Mileva N, Vasilev GH, Ganev B, Chervenkov L, Batselova H, Tzotcheva I, et al. Cardiovascular Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Single-Center Bulgarian Study. *Medicina (B Aires)*. 2023 Dec 14;59(12):2175.
103. World Health Organization. Living guidance for clinical management of COVID-19 [Internet]. 2021 [cited 2024 Nov 16]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2>
104. Donà D, Minotti C, Masini T, Penazzato M, Van Der Zalm MM, Judd A, et al. COVID-19 and MIS-C treatment in children—results from an international survey. *Eur J Pediatr*. 2023;
105. Али С, Чочкова Л, Иванов И. Лечение на деца с COVID-19: литературен обзор [Treatment of Children with COVID-19: a Review of the Literature and Current Recommendations]. Педиатрия. 2022;62(2):60-64.
106. Елкина Ст, Българанов Н, Петрова Ч, Шентов Б, Боцова В, Халваджиян И, et al. Мултисистемен възпалителен синдром при COVID-19 - диагностично и терапевтично предизвикателство в детска възраст - клиничен случай [Multisystem Inflammatory Syndrome in COVID-19 - Diagnostic and Therapeutic Challenge in Childhood - A Case Report]. *Медицински преглед*. 2021;57(3):64-69.
107. Update to living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ* [Internet]. 2021;n2219. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n2219>
108. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, et al. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatr*. 2021 Jul 18;110(7):2208–11.
109. Munblit D, Sigfrid L, Warner JO. Setting Priorities to Address Research Gaps in Long-term COVID-19 Outcomes in Children. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2021;175(11):1095. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.2281>
110. Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. How Common is Long COVID in Children and Adolescents? *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2021 Dec 1;40(12):e482–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34870392>

111. Amin-Chowdhury Z, Ladhani SN. Causation or confounding: why controls are critical for characterizing long COVID. *Nat Med* [Internet]. 2021;27(7):1129–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01402-w>
112. Brodin P, Casari G, Townsend L, O’Farrelly C, Tancevski I, Löffler-Ragg J, et al. Studying severe long COVID to understand post-infectious disorders beyond COVID-19. *Nat Med*. 2022 May 5;28(5):879–82.
113. Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. The Challenge of Studying Long COVID: An Updated Review. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2022 May 1;41(5):424–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35213866>
114. Mali AS, Magdum M, Novotny J. COVID-19 impact on reproduction and fertility. *JBRA Assist Reprod* [Internet]. 2021 Apr 27;25(2):310–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33507714>
115. Matthews PC, Campbell C, Săndulescu O, Matičič M, Ruta SM, Rivero-Juárez A, et al. Acute severe hepatitis outbreak in children: A perfect storm. What do we know, and what questions remain? *Front Pharmacol*. 2022 Nov 25;13.
116. Neeland MR, Bannister S, Clifford V, Dohle K, Mulholland K, Sutton P, et al. Innate cell profiles during the acute and convalescent phase of SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Commun* [Internet]. 2021 Feb 17;12(1):1084. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33597531>
117. Pierce CA, Sy S, Galen B, Goldstein DY, Orner E, Keller MJ, et al. Natural mucosal barriers and COVID-19 in children. *JCI Insight* [Internet]. 2021 May 10;6(9):e148694. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33822777>
118. Tosif S, Neeland MR, Sutton P, Licciardi P V, Sarkar S, Selva KJ, et al. Immune responses to SARS-CoV-2 in three children of parents with symptomatic COVID-19. *Nat Commun* [Internet]. 2020 Nov 11;11(1):5703. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33177504>
119. Rydzynski Moderbacher C, Ramirez SI, Dan JM, Grifoni A, Hastie KM, Weiskopf D, et al. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell* [Internet]. 2020/09/16. 2020 Nov 12;183(4):996-1012.e19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33010815>
120. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol*. 2020 Oct 4;20(10):615–32.
121. Subbaram K, Shaik Syed Ali P, Ali S. Omicron (B.1.1.529) - variant of concern - molecular profile and epidemiology: a mini review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Dec 1;25:8019–22.
122. O Murchu E, Byrne P, Walsh KA, Carty PG, Connolly M, De Gascun C, et al. Immune response following infection with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A rapid review. *Rev Med Virol* [Internet]. 2020/09/23. 2021 Mar;31(2):e2162–e2162. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32964627>
123. Chen Y, Tong P, Whiteman N, Moghaddam A, Zuiani A, Habibi S, et al. Differential antibody dynamics to SARS-CoV-2 infection and vaccination. 2021.
124. Vitale J, Mumoli N, Clerici P, De Paschale M, Evangelista I, Cei M, et al. Assessment of SARS-CoV-2 Reinfection 1 Year After Primary Infection in a Population in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2021 Oct 1;181(10):1407–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34048531>

125. Chemaitelly H, Bertollini R, Abu-Raddad LJ, Epidemiology NSG for C 19. Efficacy of Natural Immunity against SARS-CoV-2 Reinfection with the Beta Variant. *N Engl J Med* [Internet]. 2021/12/15. 2021 Dec 30;385(27):2585–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34910864>
126. Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MDT, Yang B, Katzelnick LC, Rattigan SM, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity. *Nat Commun* [Internet]. 2020 Sep 17;11(1):4704. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32943637>
127. Selva KJ, van de Sandt CE, Lemke MM, Lee CY, Shoffner SK, Chua BY, et al. Systems serology detects functionally distinct coronavirus antibody features in children and elderly. *Nat Commun* [Internet]. 2021 Apr 1;12(1):2037. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33795692>
128. European Medicines Agency. Authorized COVID-19 vaccines [Internet]. 2024 [cited 2024 Nov 17]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-authorised>
129. Finish Institute for War and Welfare. Vaccines and coronavirus [Internet]. [cited 2024 Nov 17]. Available from: <https://thl.fi/en/topics/infectious-diseases-and-vaccinations/what-s-new/coronavirus-covid-19-latest-updates/vaccines-and-coronavirus>
130. Roshchina Y, Roshchin S, Rozhkova K. Determinants of COVID-19 vaccine hesitancy and resistance in Russia. *Vaccine*. 2022 Sep;40(39):5739–47.
131. Germany Federal Ministry of Health. Information on coronavirus vaccination. [cited 2024 Nov 17]; Available from: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/en/coronavirus/faq-covid-19-vaccination.html#:~:text=The%20Standing%20Committee%20on%20Vaccination%20\(STIKO\)%20currently%20recommends%20that%20babies,low%20likelihood%20of%20needing%20hospitalisation.](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/en/coronavirus/faq-covid-19-vaccination.html#:~:text=The%20Standing%20Committee%20on%20Vaccination%20(STIKO)%20currently%20recommends%20that%20babies,low%20likelihood%20of%20needing%20hospitalisation.)
132. Ukraine Ministry of Health. The Ministry of Health Recommends in Some Cases to Vaccinate Children 12+ against COVID-19: 30 July 2021. [cited 2024 Nov 17]; Available from: https://www.covidlawlab.org/wp-content/uploads/2022/04/Ukraine_2021.10.29_In-Ukraine-it-was-recommended-to-vaccinate-12-children-against-COVID-19-in-the-presence-of-all-routine-vaccinations_EN.pdf
133. Our World in Data (2024). Data adapted from Blavatnik School of Government U of Oxford. Data Page: Are children eligible for COVID-19 vaccination? [Internet]. [cited 2024 Nov 17]. Available from: <https://ourworldindata.org/grapher/covid-vaccine-age>
134. Frenck Jr RW, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med* [Internet]. 2021/05/27. 2021 Jul 15;385(3):239–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34043894>
135. Ali K, Berman G, Zhou H, Deng W, Faughnan V, Coronado-Voges M, et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med* [Internet]. 2021/08/11. 2021 Dec 9;385(24):2241–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34379915>

136. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, Gurtman A, Lockhart S, Paulsen GC, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jan 6;386(1):35–46.
137. Creech CB, Anderson E, Berthaud V, Yildirim I, Atz AM, Melendez Baez I, et al. Evaluation of mRNA-1273 Covid-19 Vaccine in Children 6 to 11 Years of Age. *New England Journal of Medicine*. 2022 May 26;386(21):2011–23.
138. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, Tyner H, Yoon SK, Meece J, et al. Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines. *New England Journal of Medicine*. 2021 Jul 22;385(4):320–9.
139. Han B, Song Y, Li C, Yang W, Ma Q, Jiang Z, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy children and adolescents: a double-blind, randomised, controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2021/06/28. 2021 Dec;21(12):1645–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34197764>
140. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated COVID-19 vaccine, BBIBP-CorV, in people younger than 18 years: a randomised, double-blind, controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2021/09/15. 2022 Feb;22(2):196–208. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34536349>
141. Xin Q, Wang K, Toh TH, Yuan Y, Meng X, Jiang Z, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of CoronaVac® in children and adolescents aged 6 months to 17 years: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III clinical trial. *Nat Commun*. 2024 Aug 6;15(1):6660.
142. Rivera-Pérez D, Méndez C, Diethelm-Varela B, Melo-González F, Vázquez Y, Meng X, et al. Immune responses during COVID-19 breakthrough cases in vaccinated children and adolescents. *Front Immunol*. 2024 May 15;15.
143. World Health Organisation (WHO). The Sinovac-CoronaVac COVID-19 Vaccine: What You Need to Know [Internet]. 2021 [cited 2024 Nov 17]. Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-sinovac-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know> (2021
144. Miteva D, Kitanova M, Batselova H, Lazova S, Chervenkov L, Peshevska-Sekulovska M, et al. The End or a New Era of Development of SARS-CoV-2 Virus: Genetic Variants Responsible for Severe COVID-19 and Clinical Efficacy of the Most Commonly Used Vaccines in Clinical Practice. *Vaccines (Basel)*. 2023 Jun 30;11(7):1181.
145. Liu Y, Liu J, Plante KS, Plante JA, Xie X, Zhang X, et al. The N501Y spike substitution enhances SARS-CoV-2 infection and transmission. *Nature*. 2022 Feb 10;602(7896):294–9.
146. Weisblum Y, Schmidt F, Zhang F, DaSilva J, Poston D, Lorenzi JC, et al. Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. *Elife*. 2020 Oct 28;9.
147. Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD, Starr TN, Malone KD, Chu HY, et al. Comprehensive mapping of mutations in the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human plasma antibodies. *Cell Host Microbe*. 2021 Mar;29(3):463-476.e6.
148. Cele S, Gazy I, Jackson L, Hwa SH, Tegally H, Lustig G, et al. Escape of SARS-CoV-2 501Y.V2 from neutralization by convalescent plasma. *Nature*. 2021 May 6;593(7857):142–6.

149. Meng B, Kemp SA, Papa G, Datir R, Ferreira IATM, Marelli S, et al. Recurrent emergence of SARS-CoV-2 spike deletion H69/V70 and its role in the Alpha variant B.1.1.7. *Cell Rep.* 2021 Jun;35(13):109292.
150. Saito A, Irie T, Suzuki R, Maemura T, Nasser H, Uriu K, et al. Enhanced fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Delta P681R mutation. *Nature.* 2022 Feb 10;602(7896):300–6.
151. Planas D, Saunders N, Maes P, Guivel-Benhassine F, Planchais C, Buchrieser J, et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nature.* 2022 Feb 24;602(7898):671–5.
152. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the Omicron (B.1.1.529) variant of concern. 2021.
153. Yépez Y, Marcano-Ruiz M, Bezerra RS, Fam B, Ximenez JP, Silva Jr WA, et al. Evolutionary history of the SARS-CoV-2 Gamma variant of concern (P.1): a perfect storm. *Genet Mol Biol.* 2022;45(1).
154. McCallum M, De Marco A, Lempp FA, Tortorici MA, Pinto D, Walls AC, et al. N-terminal domain antigenic mapping reveals a site of vulnerability for SARS-CoV-2. *Cell.* 2021 Apr;184(9):2332-2347.e16.
155. Peng J, Liu J, Mann SA, Mitchell AM, Laurie MT, Sunshine S, et al. Estimation of Secondary Household Attack Rates for Emergent Spike L452R Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Variants Detected by Genomic Surveillance at a Community-Based Testing Site in San Francisco. *Clinical Infectious Diseases.* 2022 Jan 7;74(1):32–9.
156. Turelli P, Fenwick C, Raclot C, Genet V, Pantaleo G, Trono D. P2G3 human monoclonal antibody neutralizes SARS-CoV-2 Omicron subvariants including BA.4 and BA.5 and Bebtelovimab escape mutants. *bioRxiv [Internet].* 2022; Available from: <http://europepmc.org/abstract/PPR/PPR524744>
157. Annavajhala MK, Mohri H, Wang P, Nair M, Zucker JE, Sheng Z, et al. Emergence and Expansion of the SARS-CoV-2 Variant B.1.526 Identified in New York. 2021.
158. Lasek-Nesselquist E, Lapierre P, Schneider E, George K St., Pata J. The localized rise of a B.1.526 SARS-CoV-2 variant containing an E484K mutation in New York State. 2021.
159. Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C, Collaborators PHS and the EII. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet [Internet].* 2021/06/14. 2021 Jun 26;397(10293):2461–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34139198>
160. Uriu K, Kimura I, Shirakawa K, Takaori-Kondo A, Nakada T aki, Kaneda A, et al. Neutralization of the SARS-CoV-2 Mu Variant by Convalescent and Vaccine Serum. *New England Journal of Medicine.* 2021 Dec 16;385(25):2397–9.
161. Hacisuleyman E, Hale C, Saito Y, Blachere NE, Bergh M, Conlon EG, et al. Vaccine Breakthrough Infections with SARS-CoV-2 Variants. *New England Journal of Medicine.* 2021 Jun 10;384(23):2212–8.
162. Beraud G, Bouetard L, Civljak R, Michon J, Tulek N, Lejeune S, et al. Impact of vaccination on the presence and severity of symptoms in hospitalized patients with an infection of the Omicron variant (B.1.1.529) of the SARS-CoV-2 (subvariant BA.1). *Clinical Microbiology and Infection.* 2023 May;29(5):642–50.

163. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization. WHO SAGE Roadmap for prioritizing uses of COVID-19 vaccines [Internet]. 2023 [cited 2024 Nov 15]. Available from: [WHO/2019-nCoV/Vaccines/SAGE/Prioritization/2023.1](https://www.who.int/publications/m/item/who-sage-roadmap-for-prioritizing-uses-of-covid-19-vaccines)
164. Figueroa JP, Bottazzi ME, Hotez P, Batista C, Ergonul O, Gilbert S, et al. Urgent needs of low-income and middle-income countries for COVID-19 vaccines and therapeutics. *The Lancet*. 2021 Feb;397(10274):562–4.
165. Weintraub RL, Subramanian L, Karlage A, Ahmad I, Rosenberg J. COVID-19 Vaccine To Vaccination: Why Leaders Must Invest In Delivery Strategies Now. *Health Aff* [Internet]. 2021;40(1):33–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1377/hlthaff.2020.01523>
166. Levy M, Recher M, Hubert H, Javouhey E, Fléchelles O, Leteurtre S, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children by COVID-19 Vaccination Status of Adolescents in France. *JAMA* [Internet]. 2022 Jan 18;327(3):281–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34928295>
167. Stockholm: ECDC. COVID-19 in children and the role of school settings in transmission - second update [Internet]. 2021 [cited 2024 Nov 16]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/children-and-school-settings-covid-19-transmission>
168. Guerrero-Araya E, Ravello C, Roseblatt M, Perez-Acle T. COVID-19 vaccination coverage of school-aged children in Santiago, Chile, correlates with socioeconomic status: Longitudinal observational study. 2024.
169. Bozkurt A, Karakaya K, Turk M, Karakaya Ö, Castellanos-Reyes D. The Impact of COVID-19 on Education: A Meta-Narrative Review. *TechTrends*. 2022 Sep 5;66(5):883–96.
170. Komitov O. Impact of the COVID-19 Pandemic on the Physical Condition of Children. *Vocational Education*. 2023 Dec 11;25(6):550–60.
171. Bevilacqua L, Fox-Smith L, Lewins A, Jetha P, Sideri A, Barton G, et al. Impact of COVID-19 on the mental health of children and young people: an umbrella review. *J Epidemiol Community Health* (1978). 2023 Nov;77(11):704–9.
172. The Royal Children’s Hospital National Child Health Poll. Poll 18 – COVID-19 Pandemic: Effects on the Lives of Australian Children and Families. [cited 2024 Nov 17]; Available from: <https://www.rchpoll.org.au/wp-content/uploads/2020/07/nchppoll18-report-covid.pdf>
173. Causey K, Fullman N, Sorensen RJD, Galles NC, Zheng P, Aravkin A, et al. Estimating global and regional disruptions to routine childhood vaccine coverage during the COVID-19 pandemic in 2020: a modelling study. *Lancet* [Internet]. 2021/07/17. 2021 Aug 7;398(10299):522–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34273292>
174. Abraham N, Spruin S, Rossi T, Fireman B, Zafack J, Blaser C, et al. Myocarditis and/or pericarditis risk after mRNA COVID-19 vaccination: A Canadian head to head comparison of BNT162b2 and mRNA-1273 vaccines. *Vaccine*. 2022 Jul;40(32):4663–71.
175. Istampoulouoglou I, Dimitriou G, Späni S, Christ A, Zimmermanns B, Koechlin S, et al. Myocarditis and pericarditis in association with COVID-19 mRNA-vaccination: cases from a regional pharmacovigilance centre. *Glob Cardiol Sci Pract* [Internet]. 2021 Oct 30;2021(3):e202118–e202118. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34805376>

176. Kounis NG. Cardiovascular Events After Coronavirus Disease 2019 Vaccinations: Hypersensitivity Myocarditis After Coronavirus Disease 2019 Vaccines, Diagnostic and Long-term Considerations. *Anatol J Cardiol* [Internet]. 2024 Apr 30;28(6):312–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38686593>
177. Boehmer TK, Kompaniyets L, Lavery AM, Hsu J, Ko JY, Yusuf H, et al. Association Between COVID-19 and Myocarditis Using Hospital-Based Administrative Data - United States, March 2020-January 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2021 Sep 3;70(35):1228–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34473684>
178. Verd S, Fernández-Bernabeu M, Cardo E. The controversy surrounding vaccination of young people against COVID-19. *Acta Paediatr*. 2022 Jan 11;111(1):187–8.
179. Wong HL, Hu M, Zhou CK, Lloyd PC, Amend KL, Beachler DC, et al. Risk of myocarditis and pericarditis after the COVID-19 mRNA vaccination in the USA: a cohort study in claims databases. *The Lancet*. 2022 Jun;399(10342):2191–9.
180. Терзиев Л, Цветкова В, Терзиева К, Стоилова И, Вичева В. Уртикария и анафилаксия след ваксинация срещу COVID-19 [Urticaria and Anaphylaxis After Vaccination Against COVID-19]. *Обща медицина*. 2023;25(2):12-18.
181. Slomski A. Moderna COVID-19 Vaccine Safe and Effective for Children 6 Months to 5 Years. *JAMA* [Internet]. 2022;328(24):2388. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2022.20056>
182. Hause AM, Baggs J, Marquez P, Myers TR, Gee J, Su JR, et al. COVID-19 Vaccine Safety in Children Aged 5-11 Years - United States, November 3-December 19, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2021 Dec 31;70(5152):1755–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34968370>
183. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med* [Internet]. 2021/08/25. 2021 Sep 16;385(12):1078–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34432976>
184. Meeraus W, Joy M, Ouwens M, Taylor KS, Venkatesan S, Dennis J, et al. AZD1222 effectiveness against severe COVID-19 in individuals with comorbidity or frailty: The RAVEN cohort study. *Journal of Infection*. 2024 Apr;88(4):106129.
185. Kotseva B, Vianini I, Nikolaidis N, Faggiani N, Potapova K, Gasparro C, et al. Trend analysis of COVID-19 mis/disinformation narratives—A 3-year study. *PLoS One*. 2023 Nov 17;18(11):e0291423.
186. Steinert JI, Sternberg H, Prince H, Fasolo B, Galizzi MM, Büthe T, et al. COVID-19 vaccine hesitancy in eight European countries: Prevalence, determinants, and heterogeneity. *Sci Adv*. 2022 Apr 29;8(17).
187. Rangelova V, Raycheva R, Kevorkyan A, Ivanova N, Baev M, Sariyan S, et al. COVID-19 vaccination and potential predictors for vaccination among students in Bulgarian medical universities. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2024 Mar 19;38(1).
188. Moskova M, Zasheva A, Kunchev M, Popivanov I, Dimov D, Vaseva V, et al. Students' Attitudes toward COVID-19 Vaccination: An Inter-University Study from Bulgaria. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Aug 9;19(16):9779.

189. Mărcău FC, Peptan C, Nedelcuță RM, Băleanu VD, Băleanu AR, Niculescu B. Parental COVID-19 Vaccine Hesitancy for Children in Romania: National Survey. *Vaccines (Basel)*. 2022 Apr 1;10(4):547.
190. И. Томова-Ангелова, А. Велкова. Детерминанти на индивидуалното решение за ваксинация срещу COVID-19. Сборник доклади шеста научна конференция на БНДОЗ „Общественото здраве: предизвикателства пред здравната система. 2023;978-954-756-335–3.
191. Панчева Р, Чамова Р, Иванова Е, Коларова М, Рохова М, Хаджиева С, et al. Нагласи към ваксинацията срещу COVID-19 и задължителния имунизационен календар в България [Attitudes Toward Vaccination Against COVID-19 and the Mandatory Immunization Schedule in Bulgaria]. *Педиатрия*. 2023;63(3):23-26.
192. Karageorgou V, Papaioannou AI, Kallieri M, Blizou M, Lampadakis S, Sfika M, et al. Patients Hospitalized for COVID-19 in the Periods of Delta and Omicron Variant Dominance in Greece: Determinants of Severity and Mortality. *J Clin Med*. 2023 Sep 11;12(18):5904.
193. Cheng DR, Schrader S, McMinn A, Crawford NW, Tosif S, McNab S, et al. Paediatric admissions with SARS-CoV-2 during the Delta and Omicron waves: an Australian single-centre retrospective study. *BMJ Paediatr Open*. 2023 Mar;7(1):e001874.
194. Atherstone CJ, Guagliardo SAJ, Hawksworth A, O’Laughlin K, Wong K, Sloan ML, et al. COVID-19 Epidemiology during Delta Variant Dominance Period in 45 High-Income Countries, 2020–2021. *Emerg Infect Dis*. 2023 Sep;29(9).
195. Chavda V, Bezbaruah R, Deka K, Nongrang L, Kalita T. The Delta and Omicron Variants of SARS-CoV-2: What We Know So Far. *Vaccines (Basel)*. 2022 Nov 14;10(11):1926.
196. Choi SH, Choi JH, Lee JK, Eun BW, Song SH, Ahn B, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Children With SARS-CoV-2 Infection During the Delta and Omicron Variant-Dominant Periods in Korea. *J Korean Med Sci*. 2023;38(9).
197. Böncüoğlu E, Kiyimet E, Şahinkaya Ş, Cem E, Yılmaz Çelebi M, Gülderen M, et al. Did Hospitalization Age Decrease in Children in the Omicron (B.1.1.529) Era? *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2022 Sep 20;41(9):e403–e403.
198. Wu JH, Wang CC, Lu FL, Huang SC, Yen TY, Lu CY, et al. Clinical characteristics and outcomes of children with COVID-19 in pediatric intensive care units during the Omicron wave in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2024 Aug;
199. Pokorska-Śpiewak M, Pawłowska M, Ciechanowski P, Peregrym M, Dobrzeńska A, Sobolewska-Pilarczyk M, et al. Differences in Clinical Presentation of COVID-19 in Children Hospitalized During Domination of Early (BA.1, BA.2) and Late (BA.5, BA.2.75, BQ.1 and XBB.1.5) SARS-CoV-2 Omicron Subvariants. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2024 Feb 3;43(2):149–54.
200. Gamble A, Waddell D, Allison Ford M, Bentley JP, Woodyard CD, Hallam JS. Obesity and Health Risk of Children in the Mississippi Delta. *Journal of School Health*. 2012 Oct 6;82(10):478–83.
201. Chan M, Owens L, Gray M, Selvadurai H, Jaffe A, Homaira N. Asthma and Susceptibility to COVID-19 in Australian Children During Alpha, Delta and Omicron Waves of the COVID-19 Pandemic. *J Asthma Allergy*. 2023 Oct;Volume 16:1139–55.

202. Zhang J, Zhang J, Tao Z. Effect of Comorbid Diabetes on Clinical Characteristics of COVID-19 Patients Infected by the Wild-Type or Delta Variant of SARS-CoV-2. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 May 4;13.
203. Kosmeri C, Koumpis E, Tsaouri S, Siomou E, Makis A. Hematological manifestations of SARS-CoV-2 in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Dec 3;67(12).
204. Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2020 Sep;7(9):e671–8.
205. Ng DC, Liew C, Tan KK, Chin L, Awang EHB, Chandirasekharan D a/p, et al. Clinical severity of Omicron and Delta SARS-CoV-2 infections in children. *Pediatrics International*. 2024 Jan 11;66(1).
206. Drăgănescu AC, Miron VD, Săndulescu O, Bilaşco A, Streinu-Cercel A, Sandu RG, et al. Omicron in Infants—Respiratory or Digestive Disease? *Diagnostics*. 2023 Jan 23;13(3):421.
207. Ng DCE, Liew CH, Tan KK, Chin L, Ting GSS, Fadzilah NF, et al. Risk factors for disease severity among children with Covid-19: a clinical prediction model. *BMC Infect Dis*. 2023 Jun 12;23(1):398.
208. Li Y chun, Ma Z, Zhong H ying, You H long. Clinical characteristics of children with omicron SARS-CoV-2 infection in Changchun, China from march to april 2022: A retrospective study. *Front Pediatr*. 2022 Nov 15;10.
209. El-Meshad MS, Alwakeel AA, El-Farahaty RM, Nada HS, Zeid MS. Iron status in children with acute COVID-19 and paediatric inflammatory multisystem syndrome during infection and after recovery. *Egyptian Pediatric Association Gazette*. 2024 Oct 28;72(1):91.
210. Trempelis KP, Kosmeri C, Kalavas P, Ladomenou F, Siomou E, Makis A. SARS-CoV-2 Variants and Their Impact on Pediatric COVID-19: Clinical Manifestations and Hematological Profiles. *Diseases*. 2025 Feb 6;13(2):48.
211. Lebourgeois S, David A, Chenane HR, Granger V, Menidjel R, Fidouh N, et al. Differential activation of human neutrophils by SARS-CoV-2 variants of concern. *Front Immunol*. 2022 Oct 27;13.
212. Kosidło JW, Wolszczak-Biedrzycka B, Matowicka-Karna J, Dymicka-Piekarska V, Dorf J. Clinical Significance and Diagnostic Utility of NLR, LMR, PLR and SII in the Course of COVID-19: A Literature Review. *J Inflamm Res*. 2023 Feb;Volume 16:539–62.
213. Waris A, Din M, Khalid A, Abbas Lail R, Shaheen A, Khan N, et al. Evaluation of hematological parameters as an indicator of disease severity in Covid-19 patients: Pakistan’s experience. *J Clin Lab Anal*. 2021 Jun 24;35(6).
214. Han MS, Kim KM, Oh KJ, Chang JY, Lee SY, Choi JE, et al. Distinct Clinical and Laboratory Features of COVID-19 in Children During the Pre-Delta, Delta and Omicron Wave. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2023 May 14;42(5):423–8.
215. Garazzino S, Lo Vecchio A, Pierantoni L, Calò Carducci FI, Marchetti F, Meini A, et al. Epidemiology, Clinical Features and Prognostic Factors of Pediatric SARS-CoV-2 Infection: Results From an Italian Multicenter Study. *Front Pediatr*. 2021 Mar 16;9.
216. Alvares PA. SARS-CoV-2 and Respiratory Syncytial Virus Coinfection in Hospitalized Pediatric Patients. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2021 Apr 12;40(4):e164–6.

217. Westbrook A, Wang T, Bhakta K, Sullivan J, Gonzalez MD, Lam W, et al. Respiratory Coinfections in Children With SARS-CoV-2. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2023 Sep 30;42(9):774–80.
218. Taytard J, Prevost B, Schnuriger A, Aubertin G, Berdah L, Bitton L, et al. SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Causes an Unprecedented Surge in Children Hospitalizations and Distinct Clinical Presentation Compared to the SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant. *Front Pediatr*. 2022 Jun 27;10.
219. Wang J, Tang Y, Ma Y, Zhou Q, Li W, Baskota M, et al. Efficacy and safety of antibiotic agents in children with COVID-19: a rapid review. *Ann Transl Med*. 2020 May;8(10):619–619.
220. Murillo-Zamora E, Trujillo X, Huerta M, Ríos-Silva M, Lugo-Radillo A, Mendoza-Cano O. Decreased survival in children inpatients with COVID-19 and antibiotic prescription. *BMC Infect Dis*. 2022 Dec 10;22(1):532.
221. Brown CM, Williams DJ, Hall M, Freundlich KL, Johnson DP, Lind C, et al. Trends in Length of Stay and Readmissions in Children’s Hospitals. *Hosp Pediatr*. 2021 Jun 1;11(6):554–62.
222. Baniasadi T, Kahnouji K, Davaridolatabadi N, Hosseini Teshnizi S. Factors affecting length of stay in Children Hospital in Southern Iran. *BMC Health Serv Res*. 2019 Dec 10;19(1):949.
223. Ward JL, Harwood R, Kenny S, Cruz J, Clark M, Davis PJ, et al. Pediatric Hospitalizations and ICU Admissions Due to COVID-19 and Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2 in England. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2023 Jul 31; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37523172>
224. Kitano T, Kitano M, Krueger C, Jamal H, Al Rawahi H, Lee-Krueger R, et al. The differential impact of pediatric COVID-19 between high-income countries and low- and middle-income countries: A systematic review of fatality and ICU admission in children worldwide. *PLoS One* [Internet]. 2021 Jan 29;16(1):e0246326–e0246326. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33513204>
225. Recher M, Leteurtre S, Javouhey E, Morin L, Baudin F, Rambaud J, et al. Risk of Admission to the Pediatric Intensive Care Unit for SARS-CoV-2 Delta and Omicron Infections. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2023 Apr 28;12(4):189–97.
226. Sigal A, Milo R, Jassat W. Estimating disease severity of Omicron and Delta SARS-CoV-2 infections. *Nat Rev Immunol*. 2022 May 12;22(5):267–9.
227. Hani E, Bertran M, Powell A, Williams H, Birrell P, DeAngelis D, et al. Significantly lower infection fatality rates associated with SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) infection in children and young people: Active, prospective national surveillance, January-March 2022, England. *Journal of Infection*. 2023 Apr;86(4):397–8.

Корекции, извършени във връзка с критичните бележки на научното жури

1. Коригирани са имената на авторите в библиографските заглавия на кирилица, като е допълнена липсваща част от заглавията на източници 42 и 43.
2. Изводите са преработени с цел по-ясно и точно отразяване на заключенията от проведените изследвания.
3. Извършени са корекции на правописни и стилистични неточности във всички раздели на дисертационния труд.
4. Фигурите и таблиците са преработени така, че да не се припокриват и да са визуално по-достъпни.
5. Формулировките на задачите са прецизирани, така че да съответстват на реално извършените анализи.
6. Методът „литературен обзор“ е премахнат от методологичната част.
7. Научно-теоретични приноси №2 и №3 са обединени; принос №5 е премахнат поради припокриване със съдържанието на принос №2; потвърдителен принос №3 е заличен поради постигната яснота в другите формулировки.