

Антипкин Ю.Г.¹, Подольский В.В.¹, Подольский Вл.В.¹, Лапшин В.Ф.¹, Уманец Т.Р.¹,
Каминская Т.М.², Лившиц Л.А.³, Гарашенко Т.А.¹

¹ Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой
Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, Украина

² Киевская городская детская клиническая инфекционная больница, Киев, Украина

³ Институт молекулярной биологии и генетики Национальной академии наук Украины, Киев,
Украина

Antipkin Yu.¹, Podolskiy V.¹, Podolskiy Vl.¹, Lapshyn V.¹, Umanets T.¹, Kaminska T.², Livshits L.³,
Harashchenko T.¹

¹ Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Kyiv City Children's Clinical Hospital of Infectious Diseases, Kyiv, Ukraine

³ Institute of Molecular Biology and Genetics of the National Academy of Sciences of Ukraine,
Kyiv, Ukraine

COVID-19 у детей: клинко- эпидемиологические данные

COVID-19 in Children: Clinical and Epidemiological Data

Резюме

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) – острое инфекционное заболевание дыхательных путей, возбудителем которого является новый коронавирус 2 (SARS-CoV-2). COVID-19 поражает детей разных возрастных групп, даже новорожденных и детей до года. Не существует достоверных данных о факторах риска инфицирования SARS-CoV-2 у детей, хотя семейные случаи хорошо задокументированы. Большинство детей имеют более легкое клиническое течение с такими распространенными симптомами, как лихорадка, кашель, слабость, миалгия, рвота и диарея. Увеличение маркеров воспаления и радиологические изменения менее распространены и выражены, чем у взрослых. Отсутствуют достоверные данные о связиотягающих коморбидных состояний у детей и степени тяжести течения COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, дети, распространение, симптомы.

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an acute infectious disease of the respiratory system caused by the new coronavirus 2 (SARS-CoV-2). COVID-19 affects children of all ages, even newborns and children under one year. There are no reliable data on risk factors of SARS-CoV-2 infection in children, although family cases are well documented. Most children have a mild clinical course with common symptoms such as fever, cough, fatigue, myalgia, vomiting, and diarrhea. Elevated markers of inflammation and radiological changes are less common and pronounced than in adults. There are no reliable data on the relationship between aggravating comorbid conditions in children and the severity of COVID-19.

Keywords: COVID-19, children, spread, symptoms.

Пандемия коронавирусного заболевания 2019 (coronavirus disease 2019 (COVID-19)), вызванная вирусом SARS-CoV-2, началась в декабре 2019 года в провинции Хубэй Китайской Народной Республики, а 30 января 2020 г. Чрезвычайный комитет ВОЗ объявил глобальную чрезвычайную ситуацию в области здравоохранения [1].

С бронхоальвеолярного лаважа, полученного от пациентов, был выделен и описан новый вирус – 2019-nCoV [2]. Международным комитетом по таксономии вирусов ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses) на основании анализа нуклеиновой кислоты был сделан вывод, что различий 2019-nCoV с уже описанным коронавирусом, вызывающим тяжелый острый респираторный синдром – SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus), недостаточно для классификации нового вида [3]. Геном вируса SARS-CoV-2 оказался гомологичным с геномом вируса SARS-CoV [4].

Возбудителем коронавирусной инфекции COVID-19 (от англ. Corona Virus Disease 2019) является вирус SARS-CoV-2, который относится к роду бета-коронавирусов, подсемейство Orthocoronavirinae, семейство одноцепочечных РНК-вирусов Coronaviridae [5]. По состоянию на 2020 год это седьмой известный коронавирус, который способен вызвать инфекцию у людей [6].

Последовательность одноцепочечной молекулы РНК SARS-CoV-2 составляет примерно 30 000 нуклеотидов [7]. Вирион имеет диаметр примерно 50–200 нанометров [8]. Вирус включает четыре структурных белка: многочисленные шипы (S), оболочка (E), мембрана (M), нуклеокапсид (N) [9]. Из них N содержит вирусную РНК, тогда как S, E и M формируют вирусную оболочку. Помимо формирования соответствующей шиповатой формы, благодаря S-белку (spike) вирус имеет значительную аффинность к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (ACE-2), через который проникает в клетки организма [10].

На момент регистрации первых случаев заболевания большинство пациентов посещали стихийные рынки с живыми животными и морепродуктами, в результате чего встал вопрос о зоонозном происхождении данного вируса и инфекции [8]. На сегодня достоверно неизвестно, какие из животных потенциально являются резервуаром и промежуточным хозяином для вируса. При проведении филогенетического анализа полного генома SARS-CoV-2 было установлено, что подобные вирусы циркулировали среди летучих мышей, а одним из возможных потенциальных промежуточных хозяев для вируса, который передавался человеку, могут быть панголины [11]. По мере прогрессирования вспышки распространение от человека к человеку стало основным способом передачи [12].

Во время анализа 103 штаммов в КНР было обнаружено два различных типа SARS-CoV-2: тип L, который составлял около 70,0% выделенных штаммов и преобладал в первые дни после начала эпидемии, и тип S (составлял около 30,0%) [13]. Различий в клиническом течении заболевания, вызванного разными типами вируса, не установлено.

Источником инфекции при COVID-19 является больной человек [14]. Вирус попадает в окружающую среду в составе аэрозольных капель во время разговора, кашля, чихания. Особенно опасным для окружающих является проведение аэрозоль-продуцирующих процедур у больных

лиц [15]. Главным механизмом передачи инфекции считается капельный и контактный.

При капельном пути передачи SARS-CoV-2 люди инфицируются во время тесного контакта с больным человеком, который выделяет инфекционный аэрозоль в составе секретов из дыхательных путей. Капли обычно не распространяются более чем на 2 метра и не задерживаются в воздухе в условиях адекватной вентиляции. В настоящее время нет достоверных данных о воздушном механизме передачи с преодолением значительного расстояния. Инфицирование может также происходить в случае, когда человек касается загрязненных вирусом поверхностей с последующим касанием глаз, носа и рта.

Существуют исследования, результаты которых демонстрируют выявление РНК вируса SARS-CoV-2 в кале, в частности у детей, имевших отрицательные результаты тестирования мазков из носоглотки. Впрочем, доказательств относительно фекально-орального пути передачи инфекции на данный момент недостаточно [16]. Не существует прямых доказательств того, что SARS-CoV-2 может передаваться с грудным молоком [17].

Несмотря на существующие случаи COVID-19 среди новорожденных детей, нет четких доказательств вертикальной передачи инфекции [18, 19].

Согласно клинико-эпидемиологическим исследованиям, инкубационный период коронавирусной инфекции составляет от 4 до 14 дней с медианой 5–7 дней, но может быть и более длительным – до 24 дней [20]. Средний инкубационный период SARS-CoV-2 инфекции у детей составляет от 3 до 7 дней. Уже в инкубационном периоде зараженный человек представляет опасность для окружающих [21].

До настоящего времени окончательно непонятен потенциал передачи SARS-CoV-2 от детей к взрослым и к другим детям, особенно при бессимптомном течении, в то время как семейные случаи хорошо задокументированы [22, 23]. В исследовании Dan Sun и соавт. (2020) при анализе эпидемической ситуации было установлено, что среди 74 детей, инфицированных COVID-19 с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, все были заражены одним из членов семьи [24]. Хотя дети могут быть источником передачи SARS-CoV-2 инфекции, но дети раннего возраста имеют меньшую вероятность инфицировать, чем дети старше 10 лет [25].

Несмотря на то, что распространенность COVID-19 среди детей ниже, чем среди взрослых, заболевание регистрируется в разных возрастных группах, даже у новорожденных и детей до года [26]. Согласно обзору Центра по контролю и профилактике заболеваний в Китае среди подтвержденных случаев COVID-19 2,0% составили дети и подростки в возрасте 0–19 лет [27].

В системном обзоре и метаанализе Catherine R. Jutzeler и соавт. [28] из общего количества 12 149 пациентов дети составили 8,7% (1056 пациентов, включая новорожденных), а их средний возраст составлял 10,0 [2,0–13,0] года.

Подобно взрослой когорте, в данном исследовании соотношение между девочками и мальчиками были почти одинаковым. У 14,0% детей и новорожденных не регистрировались симптомы, а сопутствующие

заболевания отмечены только у 2 детей. Среди симптомов COVID-19 у детей и новорожденных часто наблюдалась лихорадка (53,1%), кашель (47,9%) и выделение мокроты (27,5%). У 65,0% детей и новорожденных с COVID-19 определялись изменения на компьютерной томографии (КТ), которые включали пневмонию, симптом «матового стекла» и очаговую инфильтрацию. Поскольку референтные значения значительно варьировали у детей, определить особенности результатов лабораторных параметров авторам не удалось. В данном исследовании был зарегистрирован лишь один летальный случай у 10-месячного ребенка, который умер через 4 недели в результате полиорганной недостаточности.

В отличие от взрослых, большинство детей имеют более легкое клиническое течение с такими распространенными симптомами, как: лихорадка, кашель, слабость, миалгия, рвота и диарея, которые обычно исчезают в течение 7–10 дней. В обзоре, который включал 49 исследований с 1667 детьми, отмечено, что 48,0% детей имели лихорадку, 39,0% – кашель, 30,0% – как лихорадку, так и кашель, 7,0% – диарею, 6,0% – тошноту или рвоту, 19,0% были бессимптомными. Лишь у 3,0% детей наблюдались тяжелые симптомы COVID-19 [23].

Клинические проявления SARS-CoV-2 инфекции у детей могут быть экстрапульмональными: желудочно-кишечные – у 32,5%, ренальные – у 13,9%, сердечно-сосудистые – у 11,4%, Kawasaki-подобная болезнь – у 10,9%, мультисистемный воспалительный синдром – у 9,5%, неврологические – у 9,2%, гематологические и лимфатические изменения (лимфаденопатия, лейкопения, нейтрофилия, нейтропения, моноцитоз, лейкоцитоз, эозинопения, повышенная скорость оседания эритроцитов) – у 6,1%, кожные – у 3,4%, поражения печени – у 1,9%, глазные симптомы – у 0,6%, нарушение вкуса и anosmia – у 0,5% пациентов [24]. В исследовании Lael M. и соавт. (2020) установлено, что проявления тяжелого постинфекционного мультисистемного воспалительного синдрома имели 9,0% госпитализированных детей [25].

Повышение маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин, а также лимфопения менее распространены у детей [26]. Хотя рентгенологические данные у больных детей подобны взрослым, но изменения менее выражены. У детей отмечается длительное, до 5 недель, определение вирусных частиц в фекалиях [27].

К сожалению, отсутствуют достоверные данные о связи отягчающих коморбидных состояний у детей и степени тяжести течения COVID-19. Так, среди сопутствующих заболеваний, по данным Dan Sun и соавт. (2020), у 18,9% детей регистрировались в анамнезе бронхиальная астма, язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, эпилепсия, гепатолентикулярная дегенерация, острый лимфолейкоз и рекуррентные респираторные заболевания. Однако не было установлено различий между детьми, которые имели симптомы COVID-19, и бессимптомными детьми относительно среднего возраста, соотношения полов или состояния сопутствующих заболеваний [21].

В многоцентровом когортном исследовании, в котором принимали участие 82 учреждения здравоохранения из 25 европейских стран, среди 582 детей от 0 до 18 лет с подтвержденной SARS-CoV-2 инфекцией со средним возрастом 5,0 года (IQR 0,5–12,0) и гендерным соотношением 1,15 мальчика на одну девочку, 145 (25,0%) имели сопутствующие

заболевания, среди которых преобладали хронические заболевания легких, сердечно-сосудистой системы, неврологическая и онкологическая патология. Значимыми факторами риска, которые ассоциировались с искусственной вентиляцией легких, были: возраст до 1 месяца, мужской пол, сопутствующие существующие заболевания, наличие начальных симптомов инфекции со стороны нижних дыхательных путей и вирусная коинфекция [29].

В настоящее время нет достоверных данных относительно сопутствующих заболеваний как факторов риска инфицирования SARS-CoV-2 у детей, однако подчеркивается возможность повышенного риска тяжелого течения COVID-19 [30]. Это касается и общих биомаркеров воспаления, большинство которых учитываются по анализу исследований взрослой популяции [30].

Согласно обзору Tezer H. и соавт. (2020) среди инфицированных SARS-CoV-2 детей преобладали дети школьного возраста и мальчики, у 91,0% регистрировался контакт с больными. Среди лиц, которые заболели COVID-19, 1,0% составили дети со средним возрастом 8 лет, в 50,4% случаев отмечалось легкое течение и только у 0,8% – тяжелое течение. Среди сопутствующих заболеваний, которые рассматривались как факторы риска тяжелого течения SARS-CoV-2 инфекции, у детей были: хронические заболевания легких (включая бронхиальную астму), сердечно-сосудистые заболевания и иммуносупрессивные состояния (связанные с раком, химиотерапией, лучевой терапией, трансплантацией гемопоэтических клеток или паренхиматозных органов, применение высоких доз глюкокортикоидов) [35].

Согласно другому исследованию, ни один из инфицированных SARS-CoV-2 детей, даже с мультисистемным воспалительным синдромом, не имел сердечно-сосудистых заболеваний, гипертонии или диабета, однако регистрировалось ожирение (у 27,0% и 11,0% детей соответственно) и 53,0% из них имели контакт в школе [37].

Семейная кластерная инфекция, высокий уровень лейкоцитов и увеличение протромбинового времени были ранними факторами риска развития длительного клиренса SARS-CoV-2 у детей реконвалесцентов, что было ассоциировано с изменениями количества и соотношения CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов [38].

Таким образом, существующие литературные данные свидетельствуют о склонности к инфицированию SARS-CoV-2 всех возрастных категорий детей, семейной кластерной инфекции, преимущественно асимптомном и легком течении, отсутствии достоверных данных о факторах риска инфицирования SARS-CoV-2 у детей. Возрастная категория до года, наличие сопутствующих хронических заболеваний у детей может повышать риск тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Velavan T.P., Meyer C.G. (2020) The COVID-19 epidemic. *Tropical Medicine and International Health*, 25 (3). DOI/10.1111/tmi.13383.
2. Ren L.L., Wang Y.M., Wu Z.Q. (2020) Identification of novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chinese Medical Journal*, 133 (9), pp. 1015–1024. doi: 10.1097/CM9.0000000000000722.
3. Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S. (2020) The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying SARS-CoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, 5 (4), pp. 536–544. Doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z
4. Singhal T.A. (2020) Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *The Indian Journal of Pediatrics*, 87 (4), pp. 281–286. doi: 10.1007/s2098-020-03263-6.
5. Sahu K.K., Mishra A.K., Lal A. (2020) COVID-2019: update on epidemiology, disease spread and management. *Monaldi Archives for Chest Disease*, 90 (1). doi: 10.4081/monaldi.2020.1292.
6. Zhu N., Zhang D., Wang W. (2020) A novel Coronavirus from patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*, 382 (8), pp. 727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
7. Yin C. (2020) Genotyping coronavirus SARS-CoV-2: methods and implications. *Genomics*, 112 (5), pp. 3588–3596. doi: 10.1016/j.ygeno.2020.04.016
8. Chen N., Zhou M., Dong X. (2020) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 395 (10223), pp. 507–513. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30078-X
9. Wu C., Liu Y., Yang Y. (2020) Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drug by computational methods. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. doi: 10.1016/j.apsb.2020.02.008
10. Xu X., Chen P., Wang J. (2020) Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Science China Life Sciences*, 63 (3), pp. 457–460. doi: 10.1007/s11427-020-1637-5
11. Zhang C., Zheng W., Huang X. (2020) Protein Structure and Sequence Reanalysis of 2019-nCoV Genome Refutes Snakes at Its Intermediate Host and the Unique Similarity between Its Spike protein Insertions and HIV-1. *J. Proteome Res.*, 19 (4), pp. 1351–1360. doi: 10.1021/acs.jproteome.0c00129
12. Meyerowitz E., Richterman A., Ganhdri R. (2021) Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Annals of Internal Medicine*, 174 (1), pp. 69–79. doi: 10.7326/M20-5008.
13. Tang X., Wu C., Li X., Song Y. *On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2*. *National Science Review*, nwa036. doi.org/10.1093/nsr/nwaa036.
14. Li Q., Guan X., Wu P. (2020) Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N. Eng J Med.*, 382913, pp. 1199–207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316
15. Tran K., Cimon K., Severn M. (2012) Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to: healthcare workers: a systematic review. *PLoS One*, 7 (4): e35797. doi: 10.1371/journal.pone.0035797
16. Xu Y., Li X., Zhu B. (2020) Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med*. doi: 10.1038/s41591-020-0817-4
17. Yang N., Che S., Zhang J. (2020) Breastfeeding of infants born to mothers with COVID-19: a rapid review. *Ann Transl Med*, 8: 618.
18. Wang S., Guo L., Chen L. (2020) A case report of neonatal COVID-19 infection in China. *Clin Infect Dis*. pii: ciaa225. doi:10.1093/cid/ciaa225.
19. Zhu H., Wang L., Fang C. (2020) Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr.*, 9 (1), pp. 51–60. doi: 10.21037/tp.2020.02.06
20. Lauer S.A., Grantz K.H., Bi Q. (2020) The incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) from Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. doi: 10.7326/M20-0504
21. Jin Y., Yang H., Ji W. (2020) Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*, 12 (4): 372. doi: 10.3390/v12040372
22. Chan J.F., Yuan S., Kok K.H. (2020) A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*, 395 (10223), pp. 514–523.
23. Wang Z., Zhou Q., Wang C. (2020) Clinical characteristics of children with COVID-19: a rapid review and meta-analysis. *Ann Transl Med*, 8: 620.10.21037/atm-20-3302
24. Dan Sun, Feng Zhu, Cheng Wang, Children Infected With SARS-CoV-2 From Family Clusters. *Front. Pediatr.*, 8: 386. doi: 10.3389/fped.2020.00386
25. Goldstein E., Lipsitch M., Cevik M. (2020) On the effect of age on the transmission of SARS-CoV-2 in households, schools, and the community. *J Infect Dis*. (jiaa691). 10.1093/infdis/jiaa691
26. Ludvigsson J. (2020) Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica*, 109 (6), pp. 1088–1095. doi: 10.1111/apa.15270.
27. Wu Z., McGoogan J.M. (2020) Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323 (13), pp. 1239–1242.
28. Jutzeler C.R., Bourguignon L., Weis C.V. (2020) Comorbidities, clinical signs and symptoms, laboratory findings, imaging features, treatment strategies, and outcomes in adult and pediatric patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 37, 101825. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101825>
29. Pousa P.A., Mendonça T.S.C., Oliveira E.A. (2020) Extrapulmonary manifestations of COVID-19 in children: a comprehensive review and pathophysiological considerations. *J Pediatr (Rio J)*, S0021-7557(20)30208-4. doi: 10.1016/j.jpmed.2020.08.007. Epub ahead of print. PMID: 32980319; PMCID: PMC7508521.
30. Yonker L.M., Neilan A.M., Bartsch Y. (2020) Pediatric Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Clinical Presentation, Infectivity, and Immune Responses. *J Pediatr*, 227, pp. 45–52. e5. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.08.037. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32827525; PMCID: PMC7438214.
31. Henry B.M., Benoit S.W., de Oliveira M.H.S. *Laboratory abnormalities in children with mild and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis and review*. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2020.05.012
32. Lu X., Xiang Y., Du H. (2020) SARS-CoV-2 infection in children – Understanding the immune responses and controlling the pandemic. *Pediatr Allergy Immunol*, 00, pp. 1–5. doi: 10.1111/pai.13267
33. Götzinger F., Santiago-García B., Noguera-Julian A. (2020) COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*, 4 (9), pp. 653–661. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30177-2
34. Sinha I.P., Harwood R., Semple M.G. COVID-19 infection in children. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8 (5), pp. 446–447. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30152-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30152-1)
35. Tezer H., Bedir Demirdağ T. (2020) Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. *Turkish journal of medical sciences*, 50 (SI-1), pp. 592–603. Available at: <https://doi.org/10.3906/sag-2004-174>
36. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. (2020) Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 382, pp. 1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
37. Peng D., Zhang J., Ji Y., Pan D. (2020) Risk factors for re-detectable positivity in recovered COVID-19 children. *Pediatric Pulmonology*, 55, pp. 3602–3609. doi: 10.1002/ppul.25116
38. Chan J.F., Yuan S., Kok K.H. (2020) A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*, 395 (10223), pp. 514–523.

Подана/Submitted: 23.03.2021

Принята/Accepted: 24.05.2021

Контакты/Contacts: tetiana.umanets@gmail.com