

Ю.А. Ермолаева¹, Ю.Г. Самойлова¹, О.А. Олейник¹, В.Э. Юн¹, Д.А. Кудлай^{2,3}

COVID-19 У ДЕТЕЙ: ОБОБЩЕНИЕ МИРОВОГО ОПЫТА

¹ФГБОУ ВО СибГМУ МЗ РФ, г. Томск, ²ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России, г. Москва, ³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), г. Москва, РФ



Цель обзорной статьи – предоставить всеобъемлющий и актуальный обзор по COVID-19 у детей с описанием эпидемиологии, патогенеза, клинических особенностей и исходов заболевания. В данной статье проведен всесторонний анализ опубликованных материалов зарубежных и отечественных авторов по новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной возбудителем SARS-CoV-2, у детей. Дана полная клиническая характеристика течения COVID-19 у детей – от бессимптомного вирусонительства до развития тяжелой пневмонии, мультивоспалительного синдрома, полиорганной недостаточности и смерти. Среди клинических симптомов описаны респираторный синдром, поражение желудочно-кишечного тракта, проявления со стороны ЦНС, поражение кожи и слизистых оболочек, дана полная характеристика мультивоспалительного синдрома. В патогенезе рассмотрены изученные механизмы развития COVID-19, освещены вопросы роли вакцинация против туберкулеза, уровня сывороточного холекальциферола на степень тяжести и исходы заболевания COVID-19. Проанализированы публикации по изучению внутриутробного инфицирования плода и исследованию грудного молока на наличие SARS-CoV-2.

Ключевые слова: COVID-19, новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, дети, мультивоспалительный синдром.

Цит.: Ю.А. Ермолаева, Ю.Г. Самойлова, О.А. Олейник, В.Э. Юн, Д.А. Кудлай. COVID-19 у детей: обобщение мирового опыта. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2022; 101 (4): 80–87. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-4-80-87.

Yu.A. Ermolaeva¹, Yu.G. Samoiloova¹, O.A. Oleinik¹, V.E. Yun¹, D.A. Kudlay^{2,3}

COVID-19 IN CHILDREN: SUMMARIZING WORLDWIDE EXPERIENCE TO DATE

¹Siberian State Medical University, Tomsk, ²National Research Center Institute of Immunology of the Russian Federal Biomedical Agency, Moscow, ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The purpose of this bibliographical review is to provide an exceptional and up-to-date overview of COVID-19 infection in children describing its epidemiology, pathogenesis, clinical features and outcomes. The article provides a comprehensive analysis of publications by foreign and Russian authors on a new coronavirus infection (COVID-19) caused by SARS-CoV-2 in children. A complete clinical description of the course of COVID-19 in pediatric population is given: from asymptomatic virus carrying till the development of acute pneumonia, multi-inflammatory syndrome, multiple organ failure and death. Among the clinical manifestations there are described as follows: respiratory syndrome, gastrointestinal tract injury, manifestations in the central nervous system, lesions of the skin and mucous membranes and a complete characteristic of multi-inflammatory syndrome. The studied methods of development of COVID-19 are examined in pathogenesis. The issues of anti-tuberculosis vaccination, the impact of serum cholecalciferol level on the severity

Контактная информация:

Ермолаева Юлия Александровна – к.м.н., асс.

каф. детских болезней СибГМУ

Адрес: Россия, 634050, г. Томск,

ул. Московский тракт, 4

Тел.: (952) 804-04-54

euassmu@yandex.ru

Статья поступила 6.05.22

Принята к печати 23.07.22

Contact Information:

Ermolaeva Yuliya Alexandrovna – Candidate of Medical Sciences, Assistant with the Department of Children's Diseases of the Siberian State Medical University

Address: Russia, 634050, Tomsk,

Moskovsky Trakt ul., 4

Phone: (952) 804-04-54

euassmu@yandex.ru

Received on May 6, 2022

Submitted for publication on Jul. 23, 2022

and outcomes of COVID-19 disease are highlighted. The latest publications on intrauterine infection of the fetus and the breast milk research for the presence of SARS-CoV-2 were analyzed.

Keywords: COVID-19, new coronavirus infection, SARS-CoV-2, children, multi-inflammatory syndrome.

For citation: Yu.A. Ermolaeva, Yu.G. Samoiloa, O.A. Oleinik, V.E. Yun, D.A. Kudlay. COVID-19 in children: summarizing worldwide experience to date. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky. 2022; 101 (4): 80–87. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-4-80-87.*

Декабрь 2019 г. во всем мире ознаменован началом великой пандемии. Молниеносным распространением нового штамма вируса SARS-CoV-2 по всей планете, его тяжелыми последствиями, ограничениями и повсеместным введением карантинных мероприятий запомнится человечеству пандемия COVID-19.

С первых дней распространения новой коронавирусной инфекции (НКВИ) ученые всего мира сосредоточили все внимание на изучение COVID-19. Проведены многочисленные масштабные клинические и параклинические исследования, выполнен совместный анализ полученных данных. Результаты проделанной работы помогли в борьбе с новой инфекцией. Описаны основные клинические проявления COVID-19, изучены патогенетические механизмы развития и течения инфекционного процесса, разработаны протоколы лечения и диагностики НКВИ, которые постоянно обновляются на основании новых данных. Самое главное достижение в борьбе с данной инфекцией – начало вакцинопрофилактики.

В данной статье мы всесторонне проанализировали опубликованные материалы зарубежных и отечественных авторов. За 2019–2022 гг. накоплен колоссальный опыт о течении, диагностике и результатах лечения НКВИ COVID-19 в детском возрасте.

Эпидемиология

В начале пандемии предполагалось, что дети невосприимчивы к SARS-CoV-2 [1–6]. В дальнейшем большинство исследователей отмечали низкий удельный вес детей с COVID-19 среди заболевших в сравнении со взрослыми [3, 4, 7–14]. В многоцентровом анализе 44 672 случаев COVID-19, проведенном W. Liu и соавт. (2020), авторы определили встречаемость пациентов с COVID-19 среди детей в возрасте до 10 лет менее 1%, в 10–20 лет – 1,2% [15]. Схожие данные представили J.F. Ludvigsson и соавт. (2020) в систематическом обзоре 46 публикаций. По мнению авторов, заболеваемость COVID-19 в детском населении составляет 1–5% от всех заболевших [16].

Низкий удельный вес детей в структуре заболеваемости Mei-Ju Jenga и соавт. (2020) связывают с бессимптомным носительством, что в реальности ведет к искажению статистических данных [17]. По результатам исследования H. Aslaner и соавт. (2022), бессимптомное течение заболевания было выявлено у 46 (0,9%) здоровых школьников в Турции [18].

J.F. Chan и соавт. (2020) пришли к выводу, что численность заболевших детей возрастает с развитием пандемии [4]. Аналогичные данные представили K.J. Marks и соавт. (2022) после сравнения заболеваемости среди детей в период волн дельта (1 июля – 18 декабря 2021 г.) и омикрон (19 декабря 2021 г. – 22 января 2022 г.) в США. По мнению авторов, последняя волна характеризовалась увеличением случаев госпитализации среди детей в 4 раза по сравнению с предыдущей [19].

В то же время многие авторы отмечали большую роль детского населения в распространении НКВИ в популяции. При анализе семейных случаев в Кувейте выявлена большая распространенность COVID-19 среди взрослых, проживающих с детьми, в возрасте от 22 до 29 лет ($p=0,01$) [20].

Полученные данные свидетельствуют о необходимости высокой настороженности в плане COVID-19 у детей, несмотря на данные о низком удельном весе в структуре заболеваемости.

Клиническая картина

Одним из первых сообщений, содержащих данные по COVID-19, был опыт китайских коллег [15]. Ученые представили исследование первых случаев НКВИ. Оно включало 366 детей, получавших лечение в больницах г. Ухань. Основными жалобами данной группы пациентов были температура тела до 39° C и кашель, только в 1/4 случаев рвота. Среди рентгенологических находок отмечено наличие инфильтративных изменений в легких у 2/3 пациентов. Многие авторы сделали выводы об отсутствии специфической клинической симптоматики, легком преимущественно неосложненном течении COVID-19 у детей [4].

Аналогичные данные получили X. Lu и соавт. (2020), представившие личный опыт наблюдения за 171 ребенком с COVID-19-положительным статусом. По результатам исследования, 15,8% детей имели бессимптомное носительство, почти половина (41,5%) – лихорадку. В 1/3 случаев рентгенологически подтверждена пневмония с двусторонним характером поражения, но протекающая без признаков общинфекционного синдрома и дыхательной недостаточности. В клинической картине обследуемых детей отмечались кашель, гиперемия задней стенки глотки и только 3 пациентам с тяжелым преморбидным фоном потребовалась респираторная поддержка [10].

Описаны различия клинического течения COVID-19 в зависимости от штаммов вируса.

Так, по мнению А. Tagarro и соавт. (2022), для волны омикрон более характерны поражение верхних дыхательных путей, лихорадка и головная боль в отличие от предыдущих штаммов [21].

Легкое течение COVID-19 в детском возрасте Q. Сао и соавт. (2020) поясняют отсутствием снижения популяций Т- и В-лимфоцитов [22]. Особый интерес данной публикации связан с высказанным предположением о связи течения болезни с вакцинацией детей против туберкулеза. Ряд исследователей пришли к выводу, что именно иммунопрофилактика туберкулеза оказывает положительное влияние на формирование иммунитета и препятствует развитию тяжелых форм COVID-19 и осложнений в детской популяции [22, 23]. В качестве научного обоснования высказанного предположения можно привести экспериментальные работы, в которых доказано, что БЦЖ-вакцинация обеспечивает неспецифическую защиту мышей от заражения вирусом гриппа, вероятно, за счет индукции тренированного иммунитета [24].

В то же время Mei-Ju Jenga и соавт. (2020) отмечают случаи тяжелого течения заболевания COVID-19 [17]. Аналогичные данные получили S. Mamishi и соавт. (2022), зарегистрировавшие тяжелое течение заболевания у 50 (35%) пациентов младше 18 лет. Авторы отмечают корреляцию неблагоприятных исходов с наличием фоновой хронической патологии у пациентов [25]. В систематическом обзоре под руководством X. Cui и соавт. (2020), включающем 48 публикаций за период 2019–2020 гг. (5829 детей), выявлено повышение маркеров кардиотоксичности в 1/3 случаев, в частности КФК-МВ (37% детей), особенно у детей грудного возраста (88% случаев) [12].

Большой интерес представляют публикации, основанные на обосновании причин, определяющих тяжесть течения и развитие осложнений при НКВИ. Помимо возрастных особенностей и сопутствующей хронической патологии, в основу гипотезы положено использование вирусом SARS-CoV-2 ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ-2) в качестве рецептора для проникновения внутрь клетки и развития инфекции. Доказано, что вирус поражает в первую очередь дыхательные пути, но экспрессия гена АПФ-2 обнаружена во многих тканях и органах человека [9, 26]. Авторы под руководством M.Y. Li утверждают, что наиболее высокая активность гена представлена в тонком кишечнике, яичках, почках, сердце, щитовидной железе и жировой ткани, а низкая – в крови, селезенке, костном мозге, мышцах, кровеносных сосудах [27].

При изучении патогенетических механизмов течения COVID-19 ученые провели анализ влияния уровня витамина D (25-ОН-гидрокси-холекальциферол) на степень тяжести инфекционного процесса [11, 28, 29]. Исследование основано на изучении 212 случаев COVID-19,

авторы подтверждают роль витамина D как предиктора тяжелого течения с риском развития осложнений. Авторы объясняют патогенез непосредственным влиянием 25-ОН-гидрокси-холекальциферола на выработку цитокинов и формирование иммунного ответа на воздействие COVID-19 без предоставления доказательной базы [11]. Известны работы, в частности Y.F. Zhou и соавт. [30], в которых представлена положительная корреляция между дефицитом 25-ОН-гидроксихолекальциферола в сыворотке крови и частотой развития ОРВИ, в то же время M.T. Zdrenghea и соавт. [31] опубликовали данные, указывающие на отсутствие связи между сывороточным уровнем 25-ОН-гидрокси-холекальциферола с сезонными ОРВИ.

Результаты данных исследований свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения данной инфекции и обязательного и полного обследования сердечно-сосудистой системы у детей, более внимательного наблюдения за пациентами раннего возраста.

Мультисистемный воспалительный синдром

Первые предположения об участии коронавирусов в развитии болезни Kawasaki (БК) высказаны в начале XXI века [32–34]. В 2005 г. американские ученые опубликовали данные о штамме коронавируса Нью-Хейвена (HCoV-NH) в качестве пускового механизма в патогенезе БК [32]. Японские ученые K. Shirato и соавт. в 2014 г. также выдвинули гипотезу о роли коронавируса как триггера при БК [34].

В период пандемии итальянские исследователи Lucio Verdoni и соавт. (2020) в провинции Бергамо опубликовали данные о 30-кратном увеличении развития БК в детской популяции в сравнении с предыдущим периодом до появления SARS-CoV-2 [35]. Во время итальянской вспышки у 10 детей с БК был диагностирован COVID-19. Данные пациенты имели классическое течение воспалительного синдрома с развитием неэкссудативного конъюнктивита, эритемы, полиморфной сыпи, изменений со стороны сердца, появлением инфильтратов в легких на рентгенограмме органов грудной клетки в половине случаев. Ученые подтвердили более тяжелое течение БК у детей с подтвержденным COVID-19. Этот иммунокомплексный синдром у детей согласно оценке имеющихся случаев встречался достаточно редко – 1 на 1000 [35].

Данная иммунопатологическая реакция у детей, ассоциированная с COVID-19, отличалась по течению от БК и стала рассматриваться как мультисистемный воспалительный синдром (MIS-C). MIS-C развивается у генетически предрасположенных лиц вследствие гипервоспалительной реакции после перенесенного COVID-19. При изучении течения MIS-C у детей на фоне COVID-19 Francesca Sperotto и соавт. (2021) отметили поражение миокарда с развитием коронарной аневризмы в 6–24% случаях, а

также расширение коронарных сосудов у 7–60% пациентов и возникновение аритмии [36].

MIS-C сопровождается высокими уровнями воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок, СОЭ, фибриноген, D-димер, ферритин, IL-6 и прокальцитонин. Высокий уровень интерлейкинов и снижение популяции Т- и В-лимфоцитов отличают MIS-C от БК [32–40]. По мнению M. Noval Rivas и соавт. (2021), летальность при данном синдроме доходит до 28% случаев [38].

В научном сообществе активно ведутся споры о факторах, влияющих на развитие MIS-C. Так, по мнению Z. Belhadjer и соавт. (2020), пациенты с избыточным весом и ожирением имеют выше риск развития MIS-C [20]. В свою очередь, T. Ankermann и соавт. (2022) не связывают развитие данного осложнения с наличием у пациента хронических заболеваний [41].

Кожные проявления

До недавнего времени для семейства коронавирусов поражение кожи не было патогномичным признаком. Обобщенный клинический опыт позволяет с уверенностью утверждать о наличии морфологических изменений кожи во всех возрастных группах, в том числе у детей, независимо от тяжести течения болезни. Согласно первым данным из Китая, кожные симптомы были только в 0,2% из 1099 подтвержденных случаев COVID-19 [8]. Однако по результатам итальянских ученых позже выявлен более высокий процент кожных проявлений, присутствующих у 20,4% из 88 положительных пациентов с COVID-19 [42]. Ряд исследователей утверждают, что частота встречаемости морфологических изменений кожи у детей увеличивается с развитием MIS-C [43, 44].

Кожные проявления COVID-19 представлены двумя группами экзантем сосудистого и воспалительного характера. Наиболее распространена макулопапулезная сыпь, реже встречается везикулезная и уртикарная сыпь [43–45]. Последние морфологические элементы выявляются у пациентов старшего возраста и при тяжелом течении COVID-19. Китайские ученые во главе с H. Li (2022) проанализировали 57 исследований с участием 90 детей с кожными проявлениями COVID-19. По результатам в 72% случаев сыпь локализовалась в области лица, включая глаза, веки, конъюнктивы и язык. У 79% детей сыпь появилась после появления системных симптомов заболевания и в среднем соответствовала 4-му дню болезни, а у 4% больных первым проявлением заболевания стала сыпь. Важно отметить, что 4,7% детей с НКВИ не имели других симптомов, кроме экзантемы [46].

Несмотря на различия в распространенности изменений кожи, сообщения о кожных поражениях становятся все более частыми во многих возрастных группах, включая детей [43, 44, 46]. Хотя о патофизиологических механизмах этих

кожных проявлений известно немного, их идентификация может иметь важное значение для ранней диагностики COVID-19.

Неврологические проявления

Различные неврологические симптомы при COVID-19 широко описаны у взрослых и детей [8, 14, 22, 43, 44, 47]. В патогенезе неврологических симптомов основополагающими механизмами следует рассматривать течение острой воспалительной фазы и постинфекционного воспалительного синдрома. Выдвинуты версии о повреждении эндотелия вследствие взаимодействия вируса с рецепторами АПФ на эндотелиальных клетках сосудов с запуском воспалительной реакции, развитием васкулита, нарушением целостности сосудов и активацией каскада свертываемости крови. Кроме того, рецепторы АПФ регулируют симпатoadренальную систему и при взаимодействии с вирусом нарушают системное и внутричерепное давление [27, 48]. Проникновение вируса в обонятельные нервы ЦНС доказано экспериментальным путем. Предполагается распространение вируса через тройничный и блуждающий нервы, а также возможность прохождения через гематоэнцефалический барьер. Опытным путем продемонстрировано на мышах развитие энцефалита, вялого паралича при интраназальной инокуляции мышам штаммов коронавируса HCoV-OC43 и SARS-CoV-1 [49]. Авторы обращают внимание на возможность миграции иммунных клеток с частицами вируса через гематоэнцефалический барьер, в связи с чем возможно обнаружение вируса либо фрагментов его белка в люмбальной жидкости [26].

J.E. Lin и соавт. при изучении течения COVID-19 у детей обратили внимание на наличие в клинике заболевания, помимо респираторного синдрома, симптомов неврологического характера [46]. По результатам клинического наблюдения больных с COVID-19 по состоянию на сентябрь 2020 г. в США выявлено 8,4% детей среди заболевших. Авторами представлен краткий обзор наблюдения 82 детей (средний возраст – 9 лет) с подтвержденным COVID-19. Неврологические симптомы диагностированы у 43% детей с НКВИ. Наиболее частыми проявлениями были головная боль (34%), усталость и недомогание (25%), изменение психического статуса (23%) [27]. Аналогичные неврологические проявления описаны в публикации E.M. Dufort у 31–47% детей [37]. В работе N. Nathan и соавт. было 5 детей младше 3 мес. с атипичной картиной COVID-19. Причиной их госпитализации послужило развитие энцефалопатии, проявляющейся гипотонией, сонливостью, стопами на фоне нормальных показателей микроскопического и биохимического исследования цереброспинальной жидкости. У этих детей отмечена быстрая регрессия неврологического симптомокомплекса в течение 3 дней. SARS-CoV-2 при ПЦР-тестировании люмбальной жидкости

выделен не был [50]. Неврологические симптомы у детей с COVID-19 в возрасте от 8 до 15 лет описали O. Abdel-Mannan и соавт. (2020). Развитие энцефалопатии, дизартрии, дисфагии, мозжечковой атаксии, периферической невропатии диагностировано у 4 из 27 пациентов [51].

Интересные клинические случаи у детей с COVID-19 в сочетании с MIS-C представлены в публикации L.D. Verkuil и соавт.: развитие энцефалопатии у 3-летнего ранее здорового ребенка, а у 14-летней девочки – идиопатической внутричерепной гипертензии и псевдоопухоли головного мозга [40]. Наиболее тяжелые неврологические последствия дебютировали у 16-летнего мальчика – асептический менингит, сфеноидальный синусит, тромбоз кавернозного синуса, инсульт средней мозговой артерии. Летальный исход у этого ребенка был обусловлен развитием внутричерепной гипертензии на фоне стеноза всех церебральных артерий [52]. В наблюдениях H. Gu и соавт. также описан ишемический инсульт у молодых людей [48].

В исследовании K.L. La Rovere и соавт. (2021), в котором приняли участие 1695 пациентов с НКВИ в возрасте до 21 года, зарегистрировано 4 случая синдрома Гийена–Барре (2 школьника и 2 подростка) с типичной неврологической симптоматикой [53]. Аналогичные случаи были зарегистрированы M. Curtis и соавт. (2021) и S. Капои и соавт. (2022) [54, 55]. В основе развития синдрома Гийена–Барре, демиелинизирующих заболеваний периферической нервной системы лежат патофизиологические постинфекционные аутоиммунные механизмы. Развитие аутоиммунных реакций объясняется молекулярным сходством SARS-CoV-2 и ганглиозидами на периферических нервах [43]. Данное заключение основано на ранее проведенных исследованиях пациентов с рассеянным склерозом, в ходе которых лабораторно подтверждено наличие аутоантител против коронавируса человека (HCoV)-OC43 и HCoV-229E в цереброспинальной жидкости [47].

Ренальные изменения

Повреждение почек, как одно из проявлений острой фазы COVID-19 и постковидного синдрома, описано в многочисленных клинических наблюдениях. С. Huang и соавт. сообщают о развитии ренальной дисфункции у пациентов с COVID-19, которые были выписаны из больницы в Ухане [56]. В исследовании M. José, C. Jacobs-Sachá, включающем 1706 больных, выявлено острое повреждение почек во время острой фазы COVID-19 в 6% случаев [57]. В ходе последующего наблюдения данной группы пациентов диагностировано снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (<90 мл/мин/1,73 м²) через 6 мес. после появления симптомов COVID-19 у 35% всех участников, среди которых 13% пациентов имели нормальные значения СКФ во время острой фазы.

В работах W. Morello и соавт. продемонстрировано легкое течение COVID-19 для большинства детей с идиопатическим нефротическим синдромом [58]. Рецидив заболевания регистрировался лишь у 11,6% пациентов (5 детей) и имел хороший терапевтический эффект лечения стероидами. Авторы пришли к выводу о низком риске развития тяжелых форм инфекции SARS-CoV-2 у детей с нефротическим синдромом независимо от наличия курса иммуносупрессии.

Результаты патологоанатомических вскрытий в работе J. Jansen и соавт. демонстрируют усиление фиброза почек после заражения COVID-19 [59]. При изучении прямого воздействия вируса на почки независимо от системных эффектов COVID-19 путем инфицирования органоидов почек, полученных из плюрипотентных стволовых клеток человека, показано повреждение инфицированных клеток с активацией профибротических сигнальных путей. По итогам исследований объяснены патофизиологические механизмы развития острого повреждения почек у пациентов с COVID-19 и хронического заболевания почек при постковидном синдроме. L. Hassler подтверждает необходимость включения биопсии почек в сочетании с вирусологическими исследованиями мочи, окрашиванием клеток канальцев на нуклеокапсид SARS-CoV-2 или спайковый белок в перечень диагностических мероприятий у пациентов с НКВИ [60].

COVID-19 в неонатальной практике

В работе Mei-Ju Jenga и соавт. (2020) подтвержден COVID-19 у новорожденных в раннем и позднем неонатальном периодах, в связи с чем исследователи не исключают вертикальный путь передачи вируса [17]. В работе A.Л. Заплатникова и соавт. (2020) по итогам наблюдения за 45 новорожденными от матерей с позитивным по COVID-19 статусом сделан вывод о горизонтальном пути инфицирования и отвергнут вертикальный путь передачи вируса [2].

В литературе встречаются единичные работы по исследованию грудного молока на наличие SARS-CoV-2. В исследовании E. Centeno-Tablante и соавт. проведен анализ 68 образцов грудного молока от COVID-19-положительных матерей, в 9 образцах грудного молока выделен SARS-CoV-2, при обследовании младенцев у 4 детей получен положительный тест и у 2 – отрицательный на COVID-19 [61]. Эти работы не дают убедительных данных о передаче вируса через грудное молоко, вопрос о методах вскармливания детей от COVID-положительных матерей остается открытым. Требуются исследования с более длительным периодом наблюдения.

Профилактика

С момента начала пандемии остро стоял вопрос о разработке профилактических мер по борьбе с НКВИ. До недавнего времени неспецифические меры профилактики были единствен-

ными эффективными способами снижения заболеваемости COVID-19. Среди них наиболее распространены – карантин и использование средств индивидуальной защиты в общественных местах [62]. Так, итальянские исследователи выявили снижение распространенности НКВИ среди подростков в возрасте от 14 до 19 лет во время закрытия школ в период второй и третьей волн пандемии [63]. Однако опыт японских коллег не привел к желаемому эффекту [64]. В исследовании во главе с В. Krishnamachari и соавт. (2021) отмечена низкая эффективность данного метода и предпочтение отдается ношению медицинских масок [65]. Опыт ношения последних был положительно оценен и рядом других авторов [66–70]. В свою очередь, эффективность медицинских масок тоже была неоднозначной. Ряд авторов под руководством Н. Bundgaard (2021) утверждали, что ношение масок не ведет к снижению распространения НКВИ [71].

Новый этап в развитии профилактики COVID-19 у детей начался после разработки вакцины. В литературе описана 100% эффективность BNT162b2 у детей 12–15 лет [72], 98,8% мРНК-1273 в возрасте 12–17 лет [73]. Инактивированная вакцина CoronaVac также показала эффективность у детей в возрасте 3–17 лет [74]. В России для вакцинации детей в возрасте 12–17 лет используют комбинированную векторную вакцину Гам-КОВИД-Вак-М, зарегистрированную в конце 2021 г. [75, 76].

Заключение

COVID-19 активно изучают ученые всего мира с конца 2019 г., но пока нет четких ответов на многие вопросы. Многочисленные сообщения в отечественной и зарубежной литературе позволяют говорить о разнообразных вариантах течения COVID-19 у детей – от легких до тяжелых форм. Многообразный клинический симптомокомплекс COVID-19 у детей представлен вовлечением практически всех органов и систем организма. Более легкий вариант течения НКВИ у детей обусловлен меньшим количеством сопутствующих заболеваний у детей, низкой восприимчивостью к вирусу. Тяжелое течение COVID-19 у детей в отличие от взрослых опосредовано развитием MIS-C. Развитие неврологических проявлений у детей в виде головных болей, аносмии,

инсульта, энцефалопатии связано с поражением центральных и периферических отделов нервной системы. Дети – основной источник распространения COVID-19. Своевременная изоляция бессимптомных форм позволяет предупредить распространение НКВИ в популяции.

Несмотря на имеющиеся данные, многие аспекты патогенеза, течения болезни в значительной степени неясны. Механизмы инфекционного и постинфекционного вирусного повреждения остаются предметом дальнейшего изучения. Требуются фундаментальные исследования по изучению сложных патогенетических механизмов влияния SARS-CoV-2 на организм человека. Для расширения представлений, разработки схем лечения постинфекционных осложнений и понимания дальнейшего прогноза заболевания необходимо долгосрочное наблюдение пациентов в будущем. Одним из нерешенных вопросов остается разработка эффективных мер по профилактике заболевания, в том числе вакцинация детей различных возрастных групп.

Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Финансирование: все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

Конфликт интересов: все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

Примечание издателя: ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

Authors' contributions: all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

Funding: all authors received no financial support for this manuscript.

Conflict of Interest: the authors declare that they have no conflict of interest.


Publisher's Note: *Pediatrics LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.*

Ermolaeva Yu.A.  0000-0003-3043-9121

Samoilova Yu.G.  0000-0002-2667-4842

Oleinik O.A.  0000-0002-2915-384X

Yun V.E.  0000-0002-9127-8619

Kudlay D.A.  0000-0003-1878-4467

Список литературы

1. Заплатников А.Л., Свиницкая В.И. COVID-19 и дети. Русский медицинский журнал. 2020; 6: 20–22. https://www.rmj.ru/articles/pediatrics/COVID-19_i_deti/

2. Заплатников А.Л., Османов И.М., Горев В.В. и др. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 в практике неонатолога и педиатра. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020; 65 (3): 11–17. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-3-11-17>.

3. Методические рекомендации «Особенности клинических проявления и лечение заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей». Версия 2 (03.07.2020). Министерство здравоохранения Российской

Федерации/https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf.

4. Chan JF, Yuan S, Kok KH, 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*. 2020; 395 (10223): 514–523. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.

5. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Team Multi-system inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383: 334–346. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680.

6. *Hagmann SHF*. COVID-19 in children: More than meets the eye. *Travel. Med. Infect. Dis.* 2020; 34: 101649. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101649.
7. Методические рекомендации «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19». (Версия 3 от 25.01.2021). Министерство здравоохранения Российской Федерации. https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachs/000/053/987/original/25012021_B_COVID-19_3.pdf.
8. *Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al*. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
9. *Lee PI, Hu YL, Chen PY, et al*. Are children less susceptible to COVID-19? *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020; 53 (3): 371–372. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.02.011.
10. *Lu X, Zhang L, Du H, et al*. SARS-CoV-2 infection in children. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (17): 1663–1665. DOI: 10.1056/NEJMc2005073.
11. *Panfili FM, Roversi P, D'Argenio P, et al*. Possible role of vitamin D in Covid-19 infection 111 pediatric population. *J. Endocrinol. Invest.* 2021; 44 (1): 27–35. DOI: 10.1007/s40618-020-01327-0.
12. *Cui X, Zhao Z, Zhang T, et al*. A systematic review and metal analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J. Med. Virol.* 2021; 93 (2): 1057–1069. DOI: 10.1002/jmv.26398.
13. Постановление Правительства Российской Федерации от 31 января 2020 г. N 66 «О внесении изменения в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих». <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202002030005>.
14. Технические руководящие указания ВОЗ. Наименование заболевания, вызванного коронавирусом (COVID-19), и вирусного возбудителя. <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>.
15. *Liu W, Zhang Q, Chen J, et al*. Detection of COVID-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (14): 1370–1371. DOI: 10.1056/NEJMc2003717.
16. *Ludvigsson JF*. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020; 109 (6): 1088–1095. DOI: 10.1111/apa.15270.
17. *Jeng MJ*. Coronavirus disease 2019 in children: Current status. *J. Chin. Med. Assoc.* 2020; 83 (6): 527–533. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000323.
18. *Aslaner H, Benli AR, Şimşek E, Korkmaz Z*. Prevalence of COVID-19 infection in asymptomatic school children. *Turk. J. Pediatr.* 2022; 64 (1): 32–39. DOI: 10.24953/turkjped.2021.4608.
19. *Marks KJ, Whitaker M, Anglin O, et al*. Hospitalizations of Children and Adolescents with Laboratory-Confirmed COVID-19 – COVID-NET, 14 States, July 2021 – January 2022. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2022; 71 (7): 271–278. DOI: 10.15585/mmwr.mm7107e4.
20. *Behadjer Z, Méot M, Bajolle F, et al*. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation.* 2020; 142 (5): 429–436. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360.
21. *Tagarro A, Coja ON, Pérez-Villena A, et al*. Features of COVID-19 in Children During the Omicron Wave Compared With Previous Waves in Madrid, Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2022; 41 (5): e249–e251. DOI: 10.1097/INF.0000000000003482.
22. *Cao Q, Chen YC, Chen CL, et al*. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J. Formos. Med. Assoc.* 2020; 119 (3): 670–673. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.02.009.
23. *de Siqueira Alves Lopes A, Fontes Vieira SC, Lima Santos Porto R, et al*. Coronavirus disease-19 deaths among children and adolescents in an area of Northeast, Brazil: why so many? *Trop. Med. Int. Health.* 2021; 26 (1): 115–119. DOI: 10.1111/tmi.13529.
24. *Netea MG, Schlitzer A, Placek K, et al*. Innate and adaptive immune memory: an evolutionary continuum in the host's response to pathogens. *Cell Host. Microbe.* 2019; 25: 13–26. DOI: 10.1016/j.chom.2018.12.006.
25. *Mamishi S, Pourakbari B, Mehdizadeh M, et al*. Children with SARS-CoV-2 infection during the novel coronaviral disease (COVID-19) outbreak in Iran: an alarming concern for severity and mortality of the disease. *BMC. Infect. Dis.* 2022; 22 (1): 382. DOI: 10.1186/s12879-022-07200-0.
26. *Lin JE, Asfour A, Sewell TB, et al*. Neurological issues in children with COVID-19. *Neurosci. Lett.* 2021; 743: 135567. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.135567.
27. *Li MY, Li L, Zhang Y, et al*. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect. Dis. Poverty.* 2020; 9: 45. DOI: 10.1186/s40249-020-00662-x.
28. *Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, et al*. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *FEBS. J.* 2020; 287 (17): 3693–3702. DOI: 10.1111/febs.15495.
29. *Panagiotou G, Tee SA, Ihsan Y, et al*. Low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalized with COVID-19 are associated with greater disease severity. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2020; 93 (4): 508–511. DOI: 10.1111/cen.14276.
30. *Zhou YF, Luo BA, Qin LL*. The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (38): e17252. DOI: 10.1097/MD.00000000000017252.
31. *Zdrenghea MT, Makrmioti H, Bagacean C, et al*. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Rev. Med. Virol.* 2017; 27 (1): 10.1002/rmv.1909. DOI: 10.1002/rmv.1909.
32. *Esper F, Shapiro ED, Weibel C, et al*. Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease. *J. Infect. Dis.* 2005; 191: 499–502. DOI: 10.1086/428291.
33. *McIntosh K*. Coronaviruses in the limelight. *J. Infect. Dis.* 2005; 191 (4): 489–491. DOI: 10.1086/428510.
34. *Shirato K, Imada Y, Kawase M, et al*. Possible involvement of infection with human coronavirus 229E, but not NL63, in Kawasaki disease. *J. Med. Virol.* 2014; 86 (12): 2146–2153. DOI: 10.1002/jmv.23950.
35. *Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al*. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020; 395 (10239): 1771–1778. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
36. *Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, et al*. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur. J. Pediatr.* 2021; 180 (2): 307–322. DOI: 10.1007/s00431-020-03766-6.
37. *Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al*. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (4): 347–358. DOI: 10.1056/NEJMoa2021756.
38. *Noval Rivas M, Porritt RA, Cheng MH, et al*. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome 111 children (MIS-C): A novel disease that mimics toxic shock syndrome the superantigen hypothesis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021; 147 (1): 57–59. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.10.008.
39. *Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al*. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020; 395 (10237): 1607–1608. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
40. *Verkuil LD, Liu GT, Brahma VL, et al*. Pseudotumor cerebri syndrome associated with MIS-C: a case report. *Lancet.* 2020; 396: 532. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31725-6.
41. *Ankermann T, Brinkmann F*. Comorbidities in Children with COVID-19 and MIS-C/PIMS-TS and Risk Factors for Hospitalization, Severe Disease, Intensive Care and Death [published online ahead of print, 2022 Feb 3]. Komorbidität bei Kindern mit COVID-19 und MIS-C/PIMS-TS und Risikofaktoren für Hospitalisierung, schweren Krankheitsverlauf, Intensivtherapie und Tod [published online ahead of print, 2022 Feb 3]. *Klin. Padiatr.* 2022; 10.1055/a-1727-5895. DOI: 10.1055/a-1727-5895.
42. *Recalcati S*. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020; 34 (5): e212–e213. DOI: 10.1111/jdv.16387.
43. *Dalakas MC*. Guillain-Barre syndrome: the first documented COVID-19-triggered autoimmune neurological disease: more to come with myositis in the offspring. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2020; 7 (5): e781. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000781.
44. *Singh H, Kaur H, Singh K, et al*. Cutaneous Manifestations of COVID-19: A Systematic Review. *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. 2021; 10 (2): 51–80. DOI: 10.1089/wound.2020.1309.
45. *Gisoni P, Piaserico S, Bordin C, et al*. Cutaneous manifestations of SARS-CoV-2 infection: a clinical update. *J.*

- Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2020; 34 (11): 2499–2504. DOI: 10.1111/jdv.16774.
46. Li H, Zhao Y, Zhou L. Cutaneous manifestations in children with SARS-CoV-2 infection and/or COVID-19: what do we know after 10 months under this pandemic? Int. J. Dermatol. 2022; 61 (1): 39–45. DOI: 10.1111/ijd.15882.
47. Cataldi M, Pignataro G, Tagliatela M. Neurobiology of coronaviruses: potential relevance for COVID-19. Neurobiol. Dis. 2020; 143: 105007. DOI: 10.1016/j.nbd.2020.105007.
48. Gu H, Xie Z, Li T, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 inhibits lung injury induced by respiratory syncytial virus. Sci. Rep. 2016; 6: 19840. DOI: 10.1038/srep19840.
49. Jacomy H, Talbot PJ. Vacuolating encephalitis in mice infected by human coronavirus OC43. Virology. 2003; 315 (1): 20–33. DOI: 10.1016/S0042-6822(03)00323-4.
50. Nathan N, Prevost B, Corvol H. Atypical presentation of COVID-19 in young infants. Lancet. 2020; 395: 1481. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30980-6.
51. Abdel-Mannan O, Eyre M, Lobel U, et al. Neurologic and radiographic findings associated with COVID-19 infection in children. JAMA Neurol. 2020; 77 (11): 1440–1445. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2687.
52. Oualha M, Bendavid M, Berteloot L, et al. Severe and fatal forms of COVID-19 in children. Arch. Pediatr. 2020; 27 (5): 235–238. DOI: 10.1016/j.arcped.2020.05.010.
53. LaRovere KL, Riggs BJ, Poussaint TY, et al. Neurologic Involvement in Children and Adolescents Hospitalized in the United States for COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome. JAMA Neurol. 2021; 78 (5): 536–547. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.0504.
54. Curtis M, Bhumbra S, Felker MV, et al. Guillain-Barré Syndrome in a Child With COVID-19 Infection. Pediatrics. 2021; 147 (4): e2020015115. DOI: 10.1542/peds.2020-015115.
55. Kanou S, Wardeh L, Govindarajan S, et al. Guillain-Barré syndrome (GBS) associated with COVID-19 infection that resolved without treatment in a child. BMJ. Case Rep. 2022; 15 (3): e245455. DOI: 10.1136/ber-2021-245455.
56. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet. 2021; 397 (10270): 220–232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
57. Soler MJ, Jacobs-Cachá C. The COVID-19 pandemic: progress in nephrology. Nat. Rev. Nephrol. 2022; 18 (2): 80–81. DOI: 10.1038/s41581-021-00521-4.
58. Morello W, Vianello FAI, Proverbio E, et al. COVID-19 and idiopathic nephrotic syndrome in children: systematic review of the literature and recommendations from a highly affected area. Pediatr. Nephrol. 2022; 37(4): 757–764. DOI: 10.1007/s00467-021-05330-2.
59. Jansen J, Reimer K, Nagai J, et al. SARS-CoV-2 infects the human kidney and drives fibrosis in kidney organoids. Cell Stem. Cell. 2022; 29: 217–231.e8. DOI: 10.1016/j.stem.2021.12.010.
60. Hassler L. Potential SARS-CoV-2 kidney infection and paths to injury. Nat Rev Nephrol. 2022; 18 (5): 275–276. DOI: 10.1038/s41581-022-00551.
61. Centeno-Tablante E, Medina-Rivera M, Finkelstein JL, et al. Transmission of SARS-CoV-2 through breast milk and breastfeeding: a living systematic review. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2021; 1484 (1): 32–54. DOI: 10.1111/nyas.14477.
62. Qian M, Jiang J. COVID-19 and social distancing. Z. Gesundh. Wiss. 2022; 30 (1): 259–261. DOI: 10.1007/s10389-020-01321-z.
63. Bassi F, Doria M. Diffusion of COVID-19 among children and adolescents during the second and third waves of the pandemic in Italy. Eur. J. Pediatr. 2022; 181 (4): 1619–1632. DOI: 10.1007/s00431-021-04330-6.
64. Iwata K, Doi A, Miyakoshi C. Was school closure effective in mitigating coronavirus disease 2019 (COVID-19)? Time series analysis using Bayesian inference. Int. J. Infect. Dis. 2020; 99: 57–61. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.07.052.
65. Krishnamachari B, Morris A, Zastrow D, et al. The role of mask mandates, stay at home orders and school closure in curbing the COVID-19 pandemic prior to vaccination. Am. J. Infect. Control. 2021; 49 (8): 1036–1042. DOI: 10.1016/j.ajic.2021.02.002.
66. Andrejko KL, Pry JM, Myers JF, et al. Effectiveness of Face Mask or Respirator Use in Indoor Public Settings for Prevention of SARS-CoV-2 Infection – California, February–December 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022; 71 (6): 212–216. DOI: 10.15585/mmwr.mm7106e1.
67. Tabatabaeizadeh SA. Airborne transmission of COVID-19 and the role of face mask to prevent it: a systematic review and meta-analysis. Eur. J. Med Res. 2021; 26 (1): 1. DOI: 10.1186/s40001-020-00475-6.
68. Riley J, Huntley JM, Miller JA, et al. Mask Effectiveness for Preventing Secondary Cases of COVID-19, Johnson County, Iowa, USA. Emerg. Infect. Dis. 2022; 28 (1): 69–75. DOI: 10.3201/eid2801.211591.
69. Abaluck J, Kwong LH, Styczynski A, et al. Impact of community masking on COVID-19: A cluster-randomized trial in Bangladesh. Science. 2022; 375 (6577): eabi9069. DOI: 10.1126/science.abi9069.
70. Talic S, Shah S, Wild H, et al. Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of COVID-19, SARS-CoV-2 transmission, and COVID-19 mortality: systematic review and meta-analysis [published correction appears in BMJ. 2021 Dec 3;375:n2997]. BMJ. 2021; 375: e068302. DOI: 10.1136/bmj-2021-068302.
71. Bundgaard H, Bundgaard JS, Raaschou-Pedersen DET, et al. Effectiveness of Adding a Mask Recommendation to Other Public Health Measures to Prevent SARS-CoV-2 Infection in Danish Mask Wearers: A Randomized Controlled Trial. Ann. Intern. Med. 2021; 174 (3): 335–343. DOI: 10.7326/M20-6817.
72. Frenck RW Jr, Klein NP, Kitchin N, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 COVID-19 Vaccine in Adolescents. N. Engl. J. Med. 2021; 385 (3): 239–250. DOI: 10.1056/NEJMoa2107456.
73. Ali K, Berman G, Zhou H, et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. N. Engl. J. Med. 2021; 385 (24): 2241–2251. DOI: 10.1056/NEJMoa2109522.
74. Han B, Song Y, Li C, 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. 2021; 21 (12): 1645–1653. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00319-4.
75. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022). https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/059/392/original/D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf.
76. Козлов В.А., Тихонова Е.П., Савченко А.А., и др. Клиническая иммунология. Практическое пособие для инфекционистов. Красноярск: Поликор, 2021. 563. DOI: 10.17513/np.438.