



ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

© Н.А. Белых, О.А. Соловьева, Н.А. Аникеева

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия

Для цитирования: Белых Н.А., Соловьева О.А., Аникеева Н.А. Эпидемиологические и клинико-лабораторные особенности COVID-19 у пациентов детского возраста // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 6. – С. 63–76. <https://doi.org/10.17816/PED12663-76>

Поступила: 21.10.2021

Одобрена: 15.11.2021

Принята к печати: 29.12.2021

В статье представлены современные данные об основных патогенетических механизмах и особенностях новой коронавирусной инфекции, обусловленной вирусом SARS-CoV-2. В обзоре выделены основные эпидемиологические особенности инфицирования SARS-CoV-2 детей в различные возрастные периоды, особенности иммунного ответа и варианты течения заболевания с поражением легких, а также других органов и систем. Освещены клинико-лабораторные особенности течения новой коронавирусной инфекции у детей. Установлено, что у детей реже, чем у взрослых, развивается тяжелое течение COVID-19. Более 95 % всех случаев заболевания варьируют от бессимптомного течения до клинических проявлений легкой и средней степени тяжести. Около 2 % пациентов детского возраста нуждаются в госпитализации, в том числе в отделение интенсивной терапии, и проведении искусственной вентиляции легких. Однако у детей чаще, чем у взрослых, регистрируются внелегочные проявления, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта и органов кровообращения. По данным многочисленных авторов, особенности клинико-лабораторного течения COVID-19 у пациентов детского возраста, вероятно, связаны с целым рядом факторов, среди которых указаны возрастные особенности иммунного ответа, функционирования ангиотензин-превращающего фермента-2 (ACE-2), используемого коронавирусами в качестве клеточного рецептора. Важно понимание роли детской популяции в динамике передачи инфекции, поскольку дети значимо влияют на темпы ее распространения.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция; острый респираторный дистресс-синдром; патогенез; иммунный ответ; дети.

EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF COVID-19 IN PEDIATRIC PATIENTS

© Natalya A. Belykh, Olga A. Solovyova, Natalya A. Anikeeva

I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

For citation: Belykh NA, Solovyova OA, Anikeeva NA. Epidemiological and clinical and laboratory features of COVID-19 in pediatric patients. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(6):63-76. <https://doi.org/10.17816/PED12663-76>

Received: 21.10.2021

Revised: 15.11.2021

Accepted: 29.12.2021

The article presents up-to-date data on the main pathogenetic mechanisms and features of the new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus. The review highlights the main epidemiological features of infection with SARS-CoV-2 in children at various age periods, features of the immune response and variants of the course of the disease with lung damage, as well as other organs and systems. The clinical and laboratory features of the course of a new coronavirus infection in children are highlighted. It was found that children are less likely to develop severe COVID-19 than adults. More than 95% of all cases of the disease range from asymptomatic course to clinical manifestations of mild and moderate severity. About 2% of children's patients need hospitalization, including in the intensive care unit and ventilator. However, extrapulmonary manifestations are registered in children more often than in adults, especially from the gastrointestinal tract and circulatory organs. According to numerous authors, the features of the clinical and laboratory course of COVID-19 in pediatric patients are probably associated with a number of factors, among which age-related features of the immune response, the functioning of angiotensin-converting enzyme-2 (ACE-2) used by coronaviruses as a cellular receptor are indicated. Understanding the role of the child population in the dynamics of transmission of infection is important, since children significantly affect the rate of infection spread.

Keywords: coronavirus infection; acute respiratory distress syndrome; pathogenesis; immune response; children.

За последние 20 лет человечество стало свидетелем трех эпидемий, вызванных коронавирусами: тяжелого острого респираторного синдрома (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS-2003), ближневосточного респираторного синдрома (Middle East respiratory syndrome, MERS-2012) и новой коронавирусной инфекции (n-CoV) [33]. В начале января 2020 г. в Китае в образце бронхоальвеолярного лаважа пациента, страдающего пневмонией неизвестного происхождения, был выявлен новый тип коронавируса (CoV), который условно назвали новым коронавирусом (2019-nCoV), чтобы отличить его от SARS-CoV и MERS-CoV, ответственных за предыдущие вспышки. В последующем Международный комитет по систематике вирусов определил его как SARS-CoV-2, а связанное с ним заболевание было названо коронавирусной болезнью 2019 г. (COVID-19) [11].

SARS-CoV-2 быстро распространился по всему миру, в связи с чем Всемирная организация здравоохранения 30 января 2020 г. объявила вспышку заболевания, вызванного новым коронавирусом 2019-nCoV, чрезвычайной ситуацией общественного здравоохранения, имеющей международное значение [50].

Первый подтвержденный случай заражения SARS-CoV-2 у детей был зарегистрирован в г. Шэньчжэне (провинция на юге Китая) 20 января 2020 г. [10]. Уже 10 февраля 2020 г. в Китае было зарегистрировано 398 случаев COVID-19 у детей, за исключением провинции Хубэй, где первоначально детей очень редко обследовали на SARS-CoV-2. При анализе 44 672 лабораторно подтвержденных случаев COVID-19 со всего Китая, уже по состоянию на 11 февраля 2020 г. было установлено, что среди заболевших 0,9 % были пациенты младше 10 лет, а в возрасте от 10 до 20 лет — 1,2 % [37]. На сегодняшний день нам известно, что дети гораздо реже болеют клиническими формами данной инфекции, особенно с тяжелым ее течением, по сравнению со взрослыми. Однако данные об эпидемиологических характеристиках и клинических особенностях течения COVID-19 в детском возрасте все еще скудны. В отчете Китайского центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) о 72 314 случаях значителен, что около 2 % всех больных были представлены пациентами в возрасте <19 лет [51]. В Италии, одной из первых стран, пострадавших от пандемии COVID-19, среди всех пациентов 1,2 % были представлены детьми [29]. В США по данным на 22 октября 2020 г. было зарегистрировано 7 207 186 случаев COVID-19, из них детей — 11 % (1053 случая на 100 000 детского населения).

Нуждались в госпитализации 0,6–6,9 % пациентов с выявленными случаями заражения, что составило 1–3,6 % всех госпитализированных пациентов. Летальные исходы среди госпитализированных детей составляли 0,23 % [6, 15].

В Китае у 94 % детей заболевание протекало бессимптомно либо в легкой/умеренной степени тяжести, около 5 % пациентов детского возраста имели тяжелое течение, а у 1 % заболевание протекало крайне тяжело [36]. Наиболее часто COVID-19 выявлялся в возрасте до 5 лет и старше 10 лет, однако тяжелое течение заболевания чаще встречалось у детей в возрасте от 5 до 10 лет. Мальчики болели несколько чаще, чем девочки (52 % против 48 %). Большинство подтвержденных случаев (68,6 %) имели контакты с членами семьи, инфицированными COVID-19. Более 90 % пациентов имели бессимптомное, легкое и среднетяжелое течение. Тяжелое течение регистрировалось у 10,6 % детей в возрасте до 1 года, у 7,3 % — от 1 до 5 лет, у 4,2 % — от 6 до 10 лет, у 4,1 % — от 11 до 15 и у 3,0 % — ≥ 16 лет [17].

По данным Роспотребнадзора всего в Российской Федерации в 2020 г. было выявлено более 3159 млн случаев коронавирусной инфекции в 85 регионах. Показатель заболеваемости составил 2152,63/100 тыс. населения. Динамика числа заболевших COVID-19 в России в 2020 г. характеризовалась двумя подъемами заболеваемости. Среди всех заболевших на долю школьников приходилось 5,1 %, студентов — 1,8 %, а дети дошкольного возраста в общей структуре больных COVID-19 составили 3,3 %. Преимущественно тяжелые формы инфекции отмечались в возрастной группе старше 55 лет (77,6 %) [2].

Патогенез SARS-CoV-2 на сегодняшний день уже достаточно изучен. Филогенетический анализ показал, что генетический код SARS-CoV-2 на 70 % аналогичен SARS-CoV и, соответственно, вирус способен использовать тот же рецептор для проникновения в клетку. Однако сродство S-пептида к ангиотензинпревращающему ферменту-2 (angiotensin converting enzyme-2, ACE 2) человека у SARS-CoV-2 в 10–20 раз выше, чем у шипа SARS-CoV, что облегчает его передачу от человека к человеку [56]. Восприимчивость к коронавирусу связана с наличием рецепторов дипептидилпептидазы-4 и ACE 2 в нижних дыхательных путях, которые являются основными рецепторами для S-пептида SARS-CoV [33]. Существуют данные, свидетельствующие, что экспрессия ACE2 наиболее высока у детей, подростков и молодых женщин, а самая низкая — у пожилых мужчин.

ACE2 — это часть системы ACE2/ангиотензин-(1–7)/MAS, которая противодействует провоспалительным эффектам оси ACE/ангиотензин II. Он катализирует переработку ангиотензина II в ангиотензин I, 3–7, который модулирует сужение сосудов, миграцию лейкоцитов, экспрессию воспалительных цитокинов и активацию фибриногена [26]. То есть «высокая» экспрессия ACE2 может быть полезной, поскольку вирионы конкурируют за связывание рецептора с ангиотензином II. Дети способны поддерживать достаточно высокие уровни ангиотензина I, 3–7, уравнивающие провоспалительные эффекты ангиотензина-II. Таким образом, переменная экспрессия ACE 2 в разных возрастных группах может объяснить, почему большинство детей и лиц молодого возраста освобождается от инфекции SARS-CoV-2 без развития тяжелых симптомов или осложнений, а также опровергнуть гипотезу, что дети не являются источником инфекции, поскольку у них нет тяжелых симптомов заболевания.

Существует несколько механизмов иммунной защиты, способных элиминировать вирусы из организма хозяина. Антигенпрезентирующие клетки, такие как дендритные клетки и макрофаги, фагоцитируют антигены и расщепляют их на фрагменты с помощью лизосом. Эти фрагменты загружаются на основные молекулы комплексов гистосовместимости класса I или класса II и транспортируются на поверхность клетки для презентации антигена. Toll-подобные рецепторы на T-клетках вместе с корецепторами связываются с представленным антигеном. Т-хелперы секретируют цитокины, которые активируют цитотоксические T-клетки (T_C) и В-клетки. T_C уничтожают инфицированные клетки с помощью клеточно-опосредованного иммунитета, а В-клетки, секретирующие антитела, осуществляют гуморальный иммунитет. По данным G. Li и соавт. [26], врожденная иммунная система человека обнаруживает вирусные патоген-ассоциированные молекулярные паттерны при помощи образ-распознающих рецепторов, представленных Toll-подобными (TLR), RIG-I-подобными (RLR), NOD-подобными (NLR), цитоплазматическими и лектиноподобными рецепторами типа C (CLmin). При этом TLR, распознав S-белок вируса SARS-CoV-2, активирует продукцию многочисленных провоспалительных цитокинов эпителиальными клетками и макрофагами. Высвобождение активного зрелого интерлейкина 1, бета ($IL-1\beta$) рекрутирует нейтрофилы в ткань легких и повышает теплопродукцию, активирует продукцию интерферона I типа (IFN-I). Эпителиальные клетки дыхательных путей секретируют

также множество цитокинов, хемокинов, анти-микробных пептидов и других факторов в ответ на вирусную инфекцию [26, 54].

COVID-19 сопровождается чрезвычайно высоким уровнем продукции провоспалительных цитокинов (IFN- α , IFN- γ , $IL-1\beta$, $IL-6$, $IL-12$, $IL-18$, $IL-33$, TNF- α , GM-CSF и др.) и хемокинов, в связи с чем цитокиновая реакция, наблюдаемая у инфицированных больных, получила название «цитокиновый шторм» («cytokinestormsyndrome», CSS). Данные цитокины и хемокины рекрутируют эффекторные иммунocyты, обуславливая развитие местного воспалительного ответа. CSS лежит в основе развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и полиорганной недостаточности, которые в тяжелых случаях приводят к летальному исходу [54]. Установлено, что летальность при COVID-19 ассоциирована именно с высоким уровнем $IL-6$ и снижением $IL-10$ в сыворотке крови [39]. SARS-CoV-2 высоко чувствителен к действию интерферона, однако кодирует протеины, противодействующие врожденной иммунной защите, в том числе подавляющие активность продукции IFN-I (механизм иммунного уклонения). Отсутствие IFN-I приводит к дефекту выработки антител [46].

Развитие COVID-19 сопровождается чрезмерной активацией клеточного иммунитета, о чем свидетельствует резкое повышение представительности клеток, экспрессирующих HLA-DR и CD38, на фоне достоверного снижения популяции $CD4^+$ и NK-клеток в периферической крови. Цитотоксические $CD8^+$ -T-клетки при COVID-19 продуцируют большое количество гранзимов A и B и перфорина. У больных наблюдается высокое содержание провоспалительных $CCR6^+$ -Th17-клеток. Считают, что чрезмерная активация Th17-клеток и чрезвычайно высокий уровень цитотоксичности $CD8^+$ -T-клеток лежат в основе тяжести иммунного повреждения легочной ткани. При COVID-19 также наблюдается истощение пула Treg-клеток, предопределяющее неограниченную активацию механизмов воспаления и отдаляющее процесс разрешения воспалительного процесса [54]. Активация вирус-специфических В-клеток приводит к их дифференциации в плазматические клетки, которые последовательно продуцируют специфические антитела класса IgM и IgG. Антителопродуцирующие клетки при COVID-19 в периферическом русле крови появляются на 7-е сутки. Постепенное увеличение концентрации антител класса IgM и IgG в сыворотке крови наблюдается с 7-го по 20-й день заболевания. Специфические IgM исчезают в конце 12-й недели от начала

заболевания, а IgG сохраняются на протяжении длительного периода времени, определяя уровень защиты от повторного инфицирования [1, 54].

В ранней фазе заболевания, которая, как правило, протекает легко, основную роль играют неспецифические механизмы защиты и специфический адаптивный иммунный ответ, позволяющие элиминировать коронавирус из организма [1]. Однако при неэффективности иммунного ответа развивается поздняя фаза, в основе которой лежит суперрепликация вируса SARS-CoV-2 и CSS. Масштабная вирусная репликация сопровождается генерацией большого количества вирионов, что приводит к массивному поражению целевых тканей организма, в том числе легких. Поврежденные ACE-2-экспрессирующие клетки продуцируют провоспалительные цитокины, которые рекрутируют эффекторные клетки (макрофаги, нейтрофилы), высвобождают еще больший объем провоспалительных цитокинов и формируют развитие CSS. Если иммунная функция пациентов в острой фазе эффективна, отсутствуют коморбидные заболевания и проводится оптимальное лечение, вирус может быть элиминирован с переходом в фазу восстановления [46].

Поражение легких при COVID-19 — основная причина тяжелого течения заболевания и летальных исходов [54]. После проникновения SARS-CoV-2 в организм человека происходит ингибирование продукции протеина ACE-2, что приводит к снижению уровня его представительности, особенно в тканях легкого, повышению концентрации ангиотензина II, увеличению проницаемости капилляров, развитию отека легких, активации апоптоза и развитию воспалительной реакции в ткани легкого. Снижение концентрации ACE2 также приводит к активации сигнальных путей, ассоциированных с индуцибельным V1-рецептором Des-Arg9 брадикинина, что дополнительно усиливает воспаление и способствует повреждению ткани легких. На первом этапе поражения легких альвеолярные макрофаги, распознав вирус SARS-CoV-2, начинают продуцировать провоспалительные интерлейкины и хемокины, которые рекрутируют эффекторные Т-лимфоциты. В позднем периоде чрезвычайно высокий уровень продукции IL-6, IL-1 β , TNF- α и других провоспалительных цитокинов обеспечивает приток большого количества моноцитов и нейтрофилов, которые усиливают явления воспаления и способствуют развитию отека легких. IL-1 β и TNF- α индуцируют активность гиалуронан-синтазы 2 в эндотелиальных клетках, альвеолярных эпителиальных клетках легких и фибробластах, что приводит к избытку

продукции гиалуроновой кислоты и накоплению жидкости в альвеолярном пространстве [23, 24].

При COVID-19 поражаются также другие органы и системы. Инфицирование вирусом SARS-CoV-2, подавляя активность экспрессии ACE2, может приводить к избыточному накоплению ангиотензина II, что вызывает развитие молниеносного миокардита и ОРДС. У 2/3 больных, которые умерли от COVID-19, в анамнезе отмечались артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания или сахарный диабет [1, 20]. Предполагают, что течение COVID-19 на фоне сердечно-сосудистых заболеваний предопределено состоянием ренин-ангиотензиновой системы. Механизм острого повреждения миокарда, вызванного вирусом SARS-CoV-2, может быть связан с повышенной экспрессией протеина ACE-2, CSS и гипоксемией [55]. При этом выдвигаются две конкурирующие гипотезы: одна из них заключается в том, что блокада ренин-ангиотензиновой системы снижает провоспалительную активность ангиотензина II, уменьшая риск развития ОРДС, миокардита или летальности; согласно другой — блокада ренин-ангиотензиновой системы увеличивает экспрессию ACE2, способствуя интернализации вируса SARS-CoV-2 в клетки легких и сердца, что приводит к развитию ОРДС, миокардиту и смерти [20].

Почки так же становятся специфической мишенью для SARS-CoV-2, так как ACE2 активно экспрессируется в эпителиальных клетках проксимальных канальцев [52]. При COVID-19 в тубулоинтерстиций рекрутируются провоспалительные макрофаги и происходит выраженное отложение компонента C5b-9 в канальцах почек, что может вызвать развитие острой почечной недостаточности. Кроме того, у 78–88 % больных тяжелыми формами COVID-19 отмечаются признаки поражения центральной нервной системы в виде нарушения сознания и цереброваскулярных расстройств, пониженной вкусовой (гипогевзии) и обонятельной чувствительности (гипосмии) [31]. Предполагают, что SARS-CoV-2, как и другие коронавирусы, первоначально инфицирует периферические нервные окончания, а затем с помощью механизма трансинаптического переноса проникает в ткань центральной нервной системы, преимущественно поражая клетки таламуса и ствола головного мозга [27].

В настоящее время известно, что у детей обычно заболевание протекает в легкой/средней степени тяжести и лишь в редких случаях имеет место CSS. Высказываются предположения о существовании различных факторов, обуславливаю-

ших эти особенности: дети меньше путешествуют, что снижает риск общения, и, возможно, это сыграло определенную роль в начале пандемии; у взрослых, особенно у лиц группы риска (пожилых пациентов), может быть снижен клиренс патогена [1]; у детей имеет место меньшее бремя коморбидной патологии. Некоторые авторы также говорят об особенностях иммунного ответа у детей, по сравнению со взрослыми, в том числе о наличии сильных врожденных и более слабых адаптивных иммунных реакций. Эти особенности способствуют более эффективному сдерживанию вируса и/или уменьшению вторичного воспаления, опосредованного лимфоцитами. Обсуждается также роль местного микробиома, наличия сопутствующих вирусных инфекций (в том числе совместной санации), что способствует более легкому течению COVID-19 у детей [15, 17].

Рассматривается также протекторная роль плановой вакцинации против бактериальных и вирусных инфекций в формировании резистентности в отношении SARS-CoV-2. Доказано, что живые аттенуированные вакцины (например, против кори или БЦЖ) обеспечивают защиту, выходящую за рамки предполагаемого целевого антигена. Этот «гетерологичный иммунный ответ», вероятно, опосредован изменениями врожденных иммунных механизмов. Так, по некоторым данным, у лиц, получивших вакцину БЦЖ, увеличивается продукция IL-1 β и TNF- α в ответ на инвазию *S. aureus* или *Candida spp.* Кроме того, у детей, вакцинированных БЦЖ, наблюдается снижение смертности от сепсиса [13]. Таким образом, недавно полученные прививки у детей могут защитить от COVID-19, а иммунное старение и связанное с ним снижение клональности Т-клеток у пожилых людей предрасполагает к тяжелому течению заболевания. Еще высказывается предположение, что из-за структурного сходства коронавирусов и SARS-CoV-2 (например, общие вирусные белки S), адаптивный иммунный ответ против коронавирусов может обеспечить защиту и от SARS-CoV-2 [19]. То есть высокая частота рецидивов инфекций дыхательных путей у детей в сочетании с неспецифическими эффектами обязательных вакцинаций может также защитить от SARS-CoV-2.

Другими возможными защитными механизмами являются различия в повреждении эндотелия из-за возрастных изменений концентрации белка в системе свертывания крови. Кроме того, количественные и, почти наверняка, качественные различия возникают в системе гемостаза с возрастом. И наконец, дети, особенно младшего возраста, имеют «более здоровые» дыхательные

пути, чем люди старшего возраста, они не подвержены влиянию сигаретного дыма и загрязнений, что может снизить риск развития тяжелой COVID-19. Вопрос, влияет ли на уровень заболеваемости географическое расположение регионов, остается дискутабельным, поскольку существует множество других факторов, включая миграцию, плотность населения и т. д.

Роль детей в передаче инфекции в домашних условиях и организованных коллективах в настоящее время по-прежнему остается в центре дискуссий. Возможные объяснения противоречивых сообщений о заболеваемости и распространенности инфекции SARS-CoV-2 среди детей и подростков обусловлены использованием различных методов тестирования — полимеразной цепной реакции (ПЦР), серологии. По данным S. Stringhini и соавт. [43], контакт в домашних условиях с инфицированным SARS-CoV-2 пациентом приводит к сероконверсии у 17,9 % детей, что сопоставимо со взрослыми, а более низкие показатели серопозитивности отмечаются у детей младшего возраста (0,8 %) и пожилых людей (4,1 %), при самых высоких показателях сероконверсии у лиц среднего возраста (9,9 %).

Пути передачи SARS-CoV-2 в детской популяции аналогичны взрослой: воздушно-капельный, воздушно-аэрозольный, фекально-оральный, контактно-бытовой. Выявлено, что вирус способен сохраняться в аэрозольной форме до двух часов, а на пластиковых/металлических поверхностях — до 6–8 ч, на волосах — до трех дней, в помещении, где находился пациент, — до нескольких суток [3].

По данным разных авторов, от 7,5 до 86,4 % детей с подтвержденным диагнозом COVID-19 имели тесный контакт с больными во внутрисемейных очагах [16]. Наиболее распространенным источником инфицирования детей и подростков был один из родителей или брат/сестра, за которыми следует контакт с человеком вне семьи или неизвестным субъектом. В исследовании Posfay-Barbe К.М. и соавт. [34] у 40 детей с COVID-19 описано начало клиники заболевания после или одновременно с заболеванием взрослых членов семьи, авторы предположили, что дети, вероятно, не были источником инфекции. Более того, взрослые пациенты остаются ПЦР-положительными в течение более длительного времени, чем дети [42]. Тесный контакт (например, сон в одной комнате с пациентом) или даже случайный контакт (прием пищи в одной комнате с пациентом) увеличивают риск передачи инфекции. Выделение вируса может предшествовать появлению симптомов,

что способствует распространению инфекции. Учитывая, что не все члены семьи кашляли, вполне возможно, что большая часть передачи была через слюну, так как SARS-CoV-2 обнаружен в слюне [45]. На сегодняшний день описаны неоднократные случаи диагностики заболевания у детей, предшествующие появлению симптомов у родителей на 6–8-й день [7, 57]. Отсюда возникает вопрос, инкубационный период у детей более короткий, по сравнению со взрослыми, или же родители инфицировались в результате контакта с ребенком? Опубликованные результаты немецкого исследования свидетельствуют, что вирусная нагрузка у детей в возрасте до 6 лет существенно не отличается от таковой у взрослых [38]. Это означает, что даже если у детей реже проявляются симптомы, они могут так же заражать окружающих, как и взрослые.

У инфицированных детей обычно проявляются типичные симптомы острых респираторных инфекций: лихорадка (95 %), головная боль (60,3 %), слабость (57,8 %). Кашель, тахипноэ, гипоксия и диарея присутствовали у 39, 41,7, 34,2 и 34,7 % соответственно, ринорея и боль в горле — у 18,3 % [21]. Выраженность клинических симптомов при COVID-19 у детей зависела от возраста ребенка и наличия следующих факторов риска: неблагоприятного преморбидного фона, коморбидной патологии (заболевания легких и сердечно-сосудистой системы, нейромышечная патология, анемия, сахарный диабет 1-го типа); иммунодефицитных состояний различного генеза; коинфекции респираторно-синтициального и других вирусов на момент заражения или на фоне инфицирования SARS-CoV-2 [30].

В США частота тяжелого течения COVID-19 у детей была невысокой. Анализ медицинской документации 177 детей и подростков с COVID-19, проходивших лечение в период с 15 марта по 30 апреля 2020 г. в медицинском центре в г. Вашингтоне, показал, что среди заболевших 25 % пациентов были госпитализированы, в том числе 20,5 % из них нуждались в неотложной помощи (89 % пациентам требовалась респираторная поддержка, у одного ребенка развился Kawasaki-подобный синдром) [14]. Среди детей, госпитализированных в детский госпиталь г. Нью-Йорка, у 80 % пациентов была лихорадка, у 64 % — респираторные симптомы, а у 6 % присутствовали только симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта. Наиболее распространенной сопутствующей патологией было ожирение (22 %). При этом авторы отмечают, что ожирение ассоциировалось с необходимостью искусственной

вентиляции легких (ИВЛ) у детей старше 2 лет. У пациентов с тяжелым течением заболевания отмечались значительно более высокие уровни С-реактивного белка, прокальцитонина, а также IL-6, ферритина и D-димера. Лимфопения обычно наблюдалась при поступлении, но показатели не зависели от тяжести течения заболевания. Длительный положительный результат ПЦР-теста (максимум 27 дней) наблюдался у 8 % пациентов [55].

В Египте среди госпитализированных 398 детей с COVID-19 у 25,9 % пациентов заболевание протекало тяжело. При этом 41,7 % тяжелобольных детей нуждались в ИВЛ, из них 20,4 % случаев закончились летально. У 3,5 % детей наблюдались атипичные проявления, в том числе острый панкреатит и тромбоз глубоких вен, мультисистемный воспалительный синдром (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C) [40]. Авторы констатировали, что тяжесть течения COVID-19 была значительно выше у пациентов с высоким уровнем D-димера, гипоксией, шоком и ИВЛ.

Примерно с 7-го по 14-й день заражения COVID-19 начинает поражать легкие, сердце, желудочно-кишечный тракт с характерными клиническими симптомами и повышением уровней медиаторов воспаления и цитокинов [26]. На этой стадии заболевания развиваются гематологические изменения, в частности значительная лимфопения. Это можно объяснить несколькими механизмами: а) воздействием инфекционного агента SARS-CoV-2, вызывающим лизис лимфоцитов, поскольку лимфоциты имеют рецепторы ACE2 на своей поверхности; б) апоптозом лимфоцитов, вызванным системным воспалительным процессом с последующей продукцией цитокинов; в) атрофией лимфоидных органов, таких как селезенка, ухудшающей оборот лимфоцитов [35].

У 28,9 % педиатрических пациентов при COVID-19 происходили гематологические изменения в виде лейкопении/лимфопении [16, 22], повышения уровня С-реактивного белка [40], скорости оседания эритроцитов и D-димера у тяжелобольных детей [35, 44]. При этом отмечено, что уровень скорости оседания эритроцитов и D-димера напрямую коррелировал с тяжестью состояния пациента [35].

Изменения на компьютерной томографии (КТ) грудной клетки у детей с COVID-19 регистрируются с различной частотой в зависимости от тяжести поражения. Тяжелобольные дети с поражением легких имели изменения на КТ в виде «матового стекла» в 68 % и «бульжной мостовой»

(сочетания матового стекла с утолщенными междольковыми перегородками, англ. — *crazy paving patterns*) — в 16,5 % [40]. При бессимптомном течении COVID-19 изменения на КТ отсутствовали более чем у 1/3 детей, у 50 % детей со средне-тяжелым или тяжелым течением COVID-19 отмечались двусторонние многодольчатые диффузные помутнения в виде «матового стекла» и «булыжной мостовой», уплотнения легочной ткани («консолидация», симптом «ореола»). Консолидация легких является результатом сочетания большого количества десквамированных и эксудатных клеток и белков, которые заполняют ткани легких с образованием гиалиновых мембран в альвеолах. В систематическом обзорном исследовании 674 детей с COVID-19 продемонстрировано наличие отклонений от нормы у 50 % пациентов. Среди 605 детей, которым была проведена КТ грудной клетки, у 29 % имел место симптом «матового стекла», у 27 % — неспецифические односторонние поражения и у 23 % — двусторонние [59].

В отличие от взрослых, у детей чаще наблюдаются экстрареспираторные симптомы. Наиболее часто регистрируются диарея (9,4 %) и рвота (7,3 %), обычно предшествовавшие появлению типичной дыхательной симптоматики [59]. Предыдущие исследования продемонстрировали наличие вируса в биоптатах кишечника и кале выздоровевших пациентов, что указывает на возможный тропизм SARS-CoV к рецепторам клеток желудочно-кишечного тракта [25]. Этим частично объясняются экстрареспираторные симптомы и стойкое вирусовыделение с фекалиями [54]. Сегодня появляется все больше свидетельств того, что этот механизм выведения может быть характерен также и для SARS-CoV-2. У 10 инфицированных детей SARS-CoV-2 выявляли в мазках из прямой кишки после того, как результаты исследования ПЦР из носоглотки стали отрицательными [32, 53].

Некоторые исследователи отмечают у детей абдоминальный болевой синдром и снижение аппетита при COVID-19. Описаны случаи некротизирующего панкреатита, в том числе у семилетней девочки, когда помимо респираторной симптоматики у ребенка имели место анорексия, боль в животе, лихорадка и высокий уровень липазы в сыворотке крови (1672 Ед/л) [4]. Вероятно, это обусловлено патофизиологией поражения поджелудочной железы SARS-CoV-2 в результате экспрессии ACE 2 как в островковых, так и в экзокринных клетках. Повреждение поджелудочной железы при COVID-19 является вторичным по отношению к иммунно-опосредованному процессу.

Хотя у большинства детей и лиц молодого возраста наблюдаются легкое или бессимптомное течение COVID-19, в последнее время сообщается и о тяжелых случаях. В литературе «детский воспалительный мультисистемный синдром, временно связанный с SARS-CoV-2» (*Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2, PIMS-TS*) и «мультисистемный воспалительный синдром у детей» (*Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C*) используют для описания фенотипов гипервоспалительных заболеваний, ассоциированных с инфекциями SARS-CoV-2 у детей [12]. Проявления PIMS-TS/MIS-C значительно различаются и включают клинические и лабораторные признаки системного воспаления. Широкий спектр симптомов варьирует от лихорадки и системного воспаления до поражения миокарда, приводящего к повреждению тканей и шоку, а у некоторых пациентов — к развитию дилатации/аневризмы коронарной артерии [32]. Однако пока еще остается неясным, связаны ли избыточные воспалительные проявления у детей непосредственно с активной инфекцией SARS-CoV-2 или они становятся результатом активации иммунитета на присутствие вируса. Некоторые авторы поддерживают гипотезу, что PIMS-TS/MIS-C вызывается не самим патогеном, а иммунными механизмами хозяина в контексте борьбы с инфекцией [38]. Аргументы в пользу этой гипотезы включают наблюдение, что PIMS-TS/MIS-C впервые появляются через несколько недель после «первого пика» COVID-19 у взрослых, и что большинство людей с PIMS-TS/MIS-C имеют отрицательные результаты ПЦР при исследовании материала из носоглотки и/или кала. У значительной части детей и лиц молодого возраста с PIMS-TS/MIS-C имеют место желудочно-кишечные симптомы. Антитела IgG против SARS-CoV-2 имеет значительная часть пациентов с PIMS-TS/MIS-C на момент постановки диагноза. Поскольку сероконверсия обычно происходит примерно через 14 дней после заражения, это свидетельствует о пара/постинфекционной иммунной активации, лежащей в основе PIMS-TS/MIS-C [18]. Другое возможное объяснение развития PIMS-TS/MIS-C тесно связано с наличием лабораторных признаков CSS. Беспрепятственная репликация вируса на ранних стадиях заболевания, например в респираторном эпителии, приводит к гибели клеток и высвобождению вируса и внутриклеточных компонентов во внеклеточное пространство. Это активирует систему комплемента, приводит к мобилизации иммунных клеток в очаг инфекции, их активации,

местному воспалению и повреждению тканей и, наконец, системным воспалительным реакциям. Переменная активация Т-клеток и их реакция способствуют различным исходам заболевания [38]. Временно-пространственный состав иммунных реакций, вероятно, играет ключевую роль в определении прогрессирования заболевания и исходов [31]. Возможно, гиперовоспалительный синдром, наблюдаемый у детей, обусловлен неконтролируемой репликацией вируса в контексте нарушения противовирусного ответа (PIMS-TS/MIS-C), например, в результате снижения выработки INF-I, что может способствовать развитию CSS. Скорее всего, в настоящее время пока еще не распознаны механизмы, играющие ведущую роль в определении восприимчивости и тяжести заболевания, включая повышенный риск неблагоприятных исходов.

Описан обширный венозный тромбоз и тяжелая обструкция венозного оттока с гангреной конечности, связанными с COVID-19 у 12-летней девочки [47]. Хотя ранее считалось, что венозная тромбоэмболия встречается при COVID-19 только у взрослых [48].

В Бергамо, наиболее пострадавшей от эпидемии провинции Италии, за период с 18 февраля по 20 апреля 2020 г. в отделение интенсивной терапии городского госпиталя поступили 10 детей с Kawasaki-подобным синдромом. При этом у 5 детей была классическая форма болезни Kawasaki, а у 5 пациентов — MIS-C с неэкссудативным бульбарным конъюнктивитом, изменениями губ и/или полости рта и полиморфной сыпью, изменениями на электрокардиограмме [47]. В Великобритании за период вспышки COVID-19 только в течение 10 дней в клинику поступили 8 детей с «гиперовоспалительным шоком», хотя обычно частота госпитализации таких пациентов составляет 1–2 человека в неделю. Среди больных преобладали мальчики (5 из 8), избыточная масса тела имела место у 7 из 8 детей, но поражений легких не было ни у одного ребенка. При этом у всех больных первичный ПЦР-тест на SARS-CoV-2 был отрицательным, повторный тест был положительным у 2 из 8, однако спустя неделю антитела к SARS-CoV-2 были обнаружены у всех пациентов. Один пациент афро-карибского происхождения, 15 лет, с ожирением умер от острой сердечной недостаточности, несмотря на проводимую терапию [47].

В Индии среди госпитализированных в отделение интенсивной терапии детей 7 пациентов (36,8 %) находились в критическом состоянии, четверем из них (21 %) потребовалась ИВЛ со

средней продолжительностью 14,1 дня, а один случай закончился летально [5]. Авторы отмечают, что дети старшего возраста, афроамериканцы или латиноамериканцы, а также мальчики составляют группу риска тяжелого течения COVID-19, а такие признаки, как гипоксия, тромбоцитопения и повышенный уровень С-реактивного белка, могут быть полезными маркерами прогноза тяжелого течения заболевания.

На сегодняшний день по-прежнему обсуждается роль внутриутробного инфицирования плода при наличии COVID-19 у беременной. Обследование девяти детей, родившихся у женщин с лабораторно подтвержденным COVID-19 путем кесарева сечения, показало, что у всех новорожденных позже были получены отрицательные результаты ПЦР-тестов на COVID-19 [41]. Однако авторы предполагают, что новорожденные, рожденные от инфицированных матерей естественным путем, все еще могут подвергаться риску заражения из-за тесного контакта во время родов. Результаты исследования на SARS-CoV-2 амниотической жидкости, пуповинной крови, мазка из носоглотки новорожденных и образцов молозива, взятых у инфицированных матерей, были отрицательными. По мнению некоторых исследователей, SARS-CoV-2 может передаваться вертикально от инфицированной матери к ее младенцу, хотя и крайне редко. Однако этот вопрос остается дискуссионным, поскольку антитела IgM обнаруживаются у новорожденных от матерей с COVID-19 [9]. У трех из 91 новорожденного, родившихся от матерей, инфицированных SARS-CoV-2, при рождении был выявлен повышенный уровень IgM в сыворотке крови. В систематическом обзоре 65 публикаций прослеживается мнение, что у новорожденных клиническая картина может несколько отличаться от таковой у детей старшего возраста, причем у 12 % наблюдается тяжелое течение COVID-19 [28]. С целью минимизации инфицирования в период новорожденности в Китае все дети разлучаются с инфицированными матерями не менее чем на 14 дней [37, 49]. Однако Центр по контролю и профилактике заболеваний в США (Center for Disease Control, CDC) рекомендует решать вопрос временного разделения инфицированной матери с ее ребенком в каждом конкретном случае [8].

Таким образом, на сегодняшний день известно, что у детей реже развивается тяжелое течение COVID-19, чем у взрослых, а 95 % всех случаев варьируют от бессимптомных до клинических проявлений легкой и средней степени тяжести, около 2 % пациентов детского возраста нуждаются в госпитализации в отделение реанимации

и интенсивной терапии или в проведении ИВЛ. Понимание роли детской популяции в динамике передачи инфекции является важным, поскольку дети значительно влияют на распространение инфекции. Остается мало изученным вопросом реакция врожденной иммунной системы у больных. Поэтому необходимы более обширные эпидемиологические и клинические когортные исследования для глубокого понимания особенностей течения и возможных последствий COVID-19 для детей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Кривуша Е.Л., и др. Патогенез COVID-19 // *Здоровье ребенка*. 2020. Т. 15, № 2. С. 133–144. DOI: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2021. 256 с. Режим доступа: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18266. Дата обращения: 02.10.2021.
- Рекомендации ВОЗ для населения в связи с распространением нового коронавируса (2019-nCoV): мифы и ложные представления. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Дата обращения: 02.10.2021.
- Alloway B.C., Yaeger S.K., Mazzaccaro R.J., et al. Suspected case of COVID-19-associated pancreatitis in a child // *Radiol Case Rep*. 2020. Vol. 15, No. 8. P. 1309–1312. DOI: 10.1016/j.radcr.2020.06.009
- Bhumra S., Malin S., Kirkpatrick L., et al. Clinical features of critical coronavirus disease 2019 in children // *Pediatr Crit Care Med*. 2020. Vol. 21, No. 10. P. e948–e953. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002511
- Bialek S., Gierke R., Hughes M., et al. Coronavirus disease 2019 in children United States, 2020 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020. Vol. 69, No. 14. P. 422–426. DOI: 10.15585/mmwr.mm6914e4
- Cai J.H., Wang X.S., Ge Y.L., et al. First case of 2019 novel coronavirus infection in children in Shanghai // *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020. Vol. 58, No. 2. P. 86–87. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.02.002
- CDC (2020) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). In: Centers for Disease Control and Prevention. Режим доступа: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hc/inpatient-obstetric-healthcare-guidance.html>. Дата обращения: 02.10.2021.
- Simões e Silva A.C., Leal C.R. Is SARS-CoV-2 vertically transmitted? *Front Pediatr*. 2020. Vol. 8. P. 276. DOI: 10.3389/fped.2020.00276
- Chan J.F., Yuan S., Kok K.H., 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. Vol. 395, No. 10223. P. 514–523. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9
- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses (2020). The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 // *Nat Microbiol*. 2019. Vol. 5. P. 536–544. DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z
- Davies P., Evans C., Kanthimathinathan H.K., et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study // *Lancet Child Adolesc Health*. 2020. Vol. 4, No. 9. P. 669–677. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30215-7
- de Bree L.C.J., Koeken V., Joosten L.A.B., et al. Non-specific effects of vaccines: Current evidence and potential implications // *Semin Immunol*. 2018. Vol. 39. P. 35–43. DOI: 10.1016/j.smim.2018.06.002
- DeBiasi R.L., Song X., Delaney M., et al. Severe Coronavirus Disease-2019 in children and young adults in the Washington, DC Metropolitan Region // *J Pediatr*. 2020. Vol. 223. P. 199–203.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.05.007
- Desai A., Mills A., Delozier S., et al. Pediatric patients with SARS-CoV-2 infection: clinical characteristics in the US from a large Global Health Research Network // *Cureus*. 2020. Vol. 12, No. 9. P. 210413. DOI: 10.7759/cureus.10413
- Ding Y., Yan H., Wenbin G.W. Clinical characteristics of children with COVID19: a meta-analysis // *Front Pediatr*. 2020. Vol. 8. P. 431. DOI: 10.3389/fped.2020.00431
- Dong Y., Mo X., Hu Y., et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China // *Pediatrics*. 2020. Vol. 145, No. 6. P. e20200702. DOI: 10.1542/peds.2020-0702

18. Felsenstein S., Herbert J.A., McNamara P.S., et al. COVID-19: immunology and treatment options // *Clin Immunol.* 2020. Vol. 215. P. 108448. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108448
19. Grifoni A., Sidney J., Zhang Y., et al. A sequence homology and bioinformatic approach can predict candidate targets for immune responses to SARS-CoV-2 // *Cell Host Microbe.* 2020. Vol. 27, No. 4. P. 671–680.E2. DOI: 10.1016/j.chom.2020.03.002
20. Hanff T.C., Harhay M.O., Brown T.S., et al. Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System? A Call for Epidemiologic Investigations // *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):870–874. DOI: 10.1093/cid/ciaa329
21. Hoang A., Chorath K., Moreira A., et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: a systematic review // *J E Clin Med.* 2020. P. 100433. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100433;24:100433
22. Kosmeri C., Koumpis E., Tsabouri S., et al. Hematological manifestations of SARS-CoV-2 in children // *Pediatr Blood Cancer.* 2020. Vol. 67, No. 12. P. e28745. DOI: 10.1002/pbc.28745
23. Kuba K., Imai Y., Rao S., et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury // *Nat Med.* 2005. Vol. 11. P. 875–879. DOI: 10.1038/nm1267
24. Kuster G.M., Pfister O., Burkard T., et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? // *Eur Heart J.* 2020. Vol. 41, No. 19. P. 1801–1803. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa235
25. Leung W.K., To K.-F., Chan P.K.S., et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection // *Gastroenterology.* 2003. Vol. 125, No. 4. P. 1011–1017. DOI: 10.1016/s0016-5085(03)01215-0
26. Li G., Fan Y., Lai Y., et al. Coronavirus infections and immune responses // *J Med Virol.* 2020. Vol. 92, No. 4. P. 424–432. DOI: 10.1002/jmv.25685
27. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients // *J Med Virol.* 2020. Vol. 92, No. 6. P. 552–555. DOI: 10.1002/jmv.25728
28. Liguoro I., Pilotto C., Bonanni M., et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review // *Eur J Pediatr.* 2020. Vol. 179. P. 1029–1046. DOI: 10.1007/s00431-020-03684-7
29. Livingston E., Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy // *JAMA.* 2020. Vol. 323, No. 14. P. 1335. DOI: 10.1001/jama.2020.4344
30. Mantovani A., Rinaldi E., Zusi C., et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents: a meta-analysis: International Pediatric Research Foundation, Inc; 2020 // *Pediatr Res.* 2021. Vol. 89. P. 733–737. DOI: 10.1038/s41390-020-1015-2
31. Mao L., Wang M., Chen S., et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Case Series Study // *Jama Neurology.* 2020. Vol. 77, No. 6. P. 683–690. DOI: 10.2139/ssrn.3544840
32. Pain C.E., Felsenstein S., Cleary G., et al. Novel paediatric presentation of COVID-19 with ARDS and cytokine storm syndrome without respiratory symptoms // *Lancet Rheumatol.* 2020. Vol. 2, No. 7. P. E376–E379. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30137-5
33. Pandit K., Gupta S., Sharma A.G. Clinico-pathogenesis of COVID-19 in children. *Indian J Biochem Biophys.* 2020. Vol. 57, No. 3. P. 264–269.
34. Posfay-Barbe K.M., Wagner N., Gauthey M., et al. COVID-19 in children and the dynamics of infection in families // *Pediatrics.* 2020. Vol. 146, No. 2. P. e20201576. DOI: 10.1542/peds.2020-1576
35. Razavi A., Davoodi L., Shojaei L., et al. COVID-19 in children: a narrative review // *Open Access Maced J Med Sci.* 2020. Vol. 8, No. T1. P. 23–31. DOI: 10.3889/oamjms.2020.4714
36. Riou J., Althaus C.L. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020 // *Euro Surveill.* 2020. Vol. 25, No. 4. P. 2000058. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.4.2000058
37. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C., et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic // *Lancet.* 2020. Vol. 395, No. 10237. P. 1607–1608. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1
38. Rowley A.H. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children // *Nat Rev Immunol.* 2020. Vol. 20, No. 8. P. 453–454. DOI: 10.1038/s41577-020-0367-52020/06/18
39. Ruan Q., Yang K., Wang W., et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China // *Intensive Care Med.* 2020. Vol. 46. P. 846–848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.
40. Saleh N.Y., Aboelghar H.M., Salem S.S., et al. The severity and atypical presentations of COVID-19 infection in pediatrics // *BMC Pediatrics.* 2021. Vol. 21. P. 144. DOI: 10.1186/s12887-021-02614-2
41. Simões e Silva A.C., Leal C.R. Is SARS-CoV-2 vertically transmitted? // *Front Pediatr.* 2020. Vol. 8. P. 276. DOI: 10.3389/fped.2020.00276
42. Song R., Han B., Song M., et al. Clinical and epidemiological features of COVID-19 family clusters in Beijing, China // *J Infect.* 2020. Vol. 81, No. 2. P. E26–E30. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.018
43. Stringhini S., Wisniak A., Piumatti G., et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study // *Lancet.* 2020. Vol. 396, No. 10247. P. 313–319. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31304-02020/06/15

44. Terpos E., Ntanas-Stathopoulos I., Elalamy I., et al. Hematological findings and complications of COVID-19 // *Am J Hematol.* 2020. Vol. 95, No. 7. P. 834–847. DOI: 10.1002/ajh.25829
45. To K.K.W., Tsang O.T.Y., et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva // *Clinical Infectious Diseases.* 2020. Vol. 71, No. 15. P. 841–843. DOI: 10.1093/cid/ciaa149
46. Totura A.L., Baric R.S. SARS coronavirus pathogenesis: host innate immune responses and viral antagonism of interferon // *Curr Opin Virol.* 2012. Vol. 2, No. 3. P. 264–275. DOI: 10.1016/j.coviro.2012.04.004
47. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A., et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicenter of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study // *Lancet.* 2020. Vol. 395, No. 10239. P. 1771–1778. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X
48. Visveswaran G.K., Morparia K., Narang S., et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection and thrombosis: phlegmasiaceruleadolens presenting with venous gangrene in a child // *J Pediatr.* 2020. Vol. 226. P. 281–284. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.07.032
49. Wang L., Shi Y., Xiao T., et al. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (first edition) // *Ann Transl Med.* 2020. Vol. 8, No. 3. P. 47. DOI: 10.21037/atm.2020.02.20
50. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 11 March, 2020. Режим доступа: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-%2D-%2D-11-march-2020>. Дата обращения: 02.03.2022.
51. Wu Z., McGoogan J.M. 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.* 2020. Vol. 323, No. 13. P. 1239. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
52. Wysocki J., Schulze A., Battle D. Novel Variants of Angiotensin Converting Enzyme-2 of Shorter Molecular Size to Target the Kidney Renin Angiotensin System // *Biomolecules.* 2019. Vol. 9, No. 12. P. 886. DOI: 10.3390/biom9120886
53. Xu Y., Li X., Zhu B., et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding // *Nat Med.* 2020. Vol. 26. P. 1–4. DOI: 10.1038/s41591-020-0817-4
54. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respir Med.* 2020. Vol. 8, No. 4. P. 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
55. Zachariah Ph., Johnson C.L., Halabi K.C., et al. Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City // *JAMA Pediatr.* 2020. Vol. 174, No. 10. P. e202430. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.2430
56. Zhang W., Du R.H., Li B., et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes // *Emerg Microbes Infect.* 2020. Vol. 9, No. 1. P. 386–389. DOI: 10.1080/22221751.2020.1729071
57. Zhang Y.P. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China // *Chin J Epidemiol.* 2020. Vol. 41, No. 2. P. 145–151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
58. Zheng Y.Y., Ma Y.T., Zhang J.Y., et al. COVID-19 and the cardiovascular system // *Nat Rev Cardiol.* 2020. Vol. 17. P. 259–260. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5
59. Zimmermann P., Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis. Treatment and Prevention Options in Children // *Pediatr Infectious Disease Journal.* 2020. Vol. 39, No. 5. P. 355–368. DOI: 10.1097/INF.0000000000002660

REFERENCES

1. Abaturov AE, Agafonova EA, Krivusha EL, et al. Pathogenesis of COVID-19. *Zdorov'e rebenka.* 2020;15(2):133–144. (In Russ.). DOI: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598
2. O sostoyanii sanitarno-ehpidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2020 godu: Gosudarstvennyi doklad. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteli i blagopoluchiya cheloveka; 2021. 256 p. (In Russ.) Available from: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18266
3. Rekomendatsii VOZ dlya naseleniya v svyazi s rasprostraneniem novogo koronavirusa (2019-nCoV): mify i lozhnye predstavleniya. (In Russ.) Available from: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters>
4. Alloway BC, Yaeger SK, Mazzaccaro RJ, et al. Suspected case of COVID-19-associated pancreatitis in a child. *Radiol Case Rep.* 2020;15(8):1309–1312. DOI: 10.1016/j.radcr.2020.06.009
5. Bhumbra S, Malin S, Kirkpatrick L, et al. Clinical features of critical coronavirus disease 2019 in children. *Pediatr Crit Care Med.* 2020;21(10):e948–e953. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002511
6. Bialek S, Gierke R, Hughes M, et al. Coronavirus disease 2019 in children United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(14):422–426. DOI: 10.15585/mmwr.mm6914e4
7. Cai JH, Wang XS, Ge YL, et al. First case of 2019 novel coronavirus infection in children in Shanghai.

- Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2020;58(2):86–87. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.02.002
8. CDC (2020) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). In: Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/inpatient-obstetric-healthcare-guidance.html>
 9. Simões e Silva AC, Leal CR. Is SARS-CoV-2 vertically transmitted? *Front Pediatr.* 2020;8:276. DOI: 10.3389/fped.2020.00276
 10. 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
 11. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses (2020). The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2019;5:536–544. DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z
 12. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(9):669–677. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30215-7
 13. de Bree LCJ, Koeken V, Joosten LAB, et al. Non-specific effects of vaccines: Current evidence and potential implications. *Semin. Immunol.* 2018;39:35–43. DOI: 10.1016/j.smim.2018.06.002
 14. DeBiasi RL, Song X, Delaney M, et al. Severe Coronavirus Disease-2019 in children and young adults in the Washington, DC, Metropolitan Region. *J Pediatr.* 2020;223:199–203E1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.05.007
 15. Desai A, Mills A, Delozier S, et al. Pediatric patients with SARS-CoV-2 infection: clinical characteristics in the US from a large Global Health Research Network. *Cureus.* 2020;12(9): E10413. DOI: 10.7759/cureus.10413
 16. Ding Y, Yan H, Wenbin GW. Clinical characteristics of children with COVID-19: a meta-analysis. *Front Pediatr.* 2020;8:431. DOI: 10.3389/fped.2020.00431
 17. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics.* 2020;145(6): e20200702. DOI: 10.1542/peds.2020-0702
 18. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, et al. COVID-19: immunology and treatment options. *Clin Immunol.* 2020;215:108448. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108448
 19. Grifoni A, Sidney J, Zhang Y, et al. A sequence homology and bioinformatic approach can predict candidate targets for immune responses to SARS-CoV-2. *Cell Host Microbe.* 2020;27(4):671–680.E2. DOI: 10.1016/j.chom.2020.03.002
 20. Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, et al. Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System—a Call for Epidemiologic Investigations. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):870–874. DOI: 10.1093/cid/ciaa329
 21. Hoang A, Chorath K, Moreira A, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: a systematic review. *J eClin Med.* 2020;100433. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100433;24:100433
 22. Kosmeri C, Koumpis E, Tsabouri S, et al. Hematological manifestations of SARS-CoV-2 in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(12): e28745. DOI: 10.1002/pbc.28745
 23. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005;11:875–879. DOI: 10.1038/nm1267
 24. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J.* 2020;41(19):1801–1803. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa235
 25. Leung WK, To K-F, Chan PKS, et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology.* 2003;125(4):1011–1017. DOI: 10.1016/S0016-5085(03)01215-0
 26. Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020;92(4):424–432. DOI: 10.1002/jmv.25685
 27. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;92(6):552–555. DOI: 10.1002/jmv.25728
 28. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2020;179:1029–1046. DOI: 10.1007/s00431-020-03684-7
 29. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA.* 2020;323(14):1335. DOI: 10.1001/jama.2020.4344
 30. Mantovani A, Rinaldi E, Zusi C, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents: a meta-analysis: International Pediatric Research Foundation, Inc; 2020. *Pediatr Res.* 2021;89:733–737. DOI: 10.1038/s41390-020-1015-2
 31. Mao L, Wang M, Chen S, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. Retrospective Case Series Study. *Jama Neurology.* 2020;77(6):683–690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
 32. Pain CE, Felsenstein S, Cleary G, et al. Novel paediatric presentation of COVID-19 with ARDS and cytokine storm syndrome without respiratory symptoms. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(7): E376–E379. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30137-5
 33. Pandit K, Gupta S, Sharma AG. Clinico-pathogenesis of COVID-19 in children. *Indian J Biochem Biophys.* 2020;57(3):264–269.

34. Posfay-Barbe KM, Wagner N, Gauthey M, et al. COVID-19 in children and the dynamics of infection in families. *Pediatrics*. 2020;146(2):e20201576. DOI: 10.1542/peds.2020-1576
35. Razavi A, Davoodi L, Shojaei L, et al. COVID-19 in children: a narrative review. *Open Access Maced J Med Sci*. 2020;8(T1):23–31. DOI: 10.3889/oamjms.2020.4714
36. Riou J, Althaus CL. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(4):2000058. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.4.2000058
37. 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
38. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(8):453–454. DOI: 10.1038/s41577-020-0367-52020/06/18
39. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46:846–848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x
40. Saleh NY, Aboelghar HM, Salem SS, et al. The severity and atypical presentations of COVID-19 infection in pediatrics. *BMC Pediatrics*. 2021;21:144. DOI: 10.1186/s12887-021-02614-2
41. Simões e Silva AC, Leal CR. Is SARS-CoV-2 vertically transmitted? *Front Pediatr*. 2020;8:276. DOI: 10.3389/fped.2020.00276
42. Song R, Han B, Song M, et al. Clinical and epidemiological features of COVID-19 family clusters in Beijing, China. *J Infect*. 2020;81(2):E26–E30. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.018
43. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, et al., Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet*. 2020;396(10247):313–319. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31304-02020/06/15
44. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95(7):834–847. DOI: 10.1002/ajh.25829
45. To KKW, Tsang OTY, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(15):841–843. DOI: 10.1093/cid/ciaa149
46. Tutura AL, Baric RS. SARS coronavirus pathogenesis: host innate immune responses and viral antagonism of interferon. *Curr Opin Virol*. 2012;2(3):264–275. DOI: 10.1016/j.coviro.2012.04.004
47. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicenter of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1771–1778. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X
48. Visveswaran GK, Morparia K, Narang S, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection and thrombosis: phlegmasiaceruleadolenspresenting with venous gangrene in a child. *J Pediatr*. 2020;226:281–284. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.07.032
49. Wang L, Shi Y, Xiao T, et al. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (first edition). *Ann Transl Med*. 2020;8(3):47. DOI: 10.21037/atm.2020.02.20
50. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 11 March, 2020. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>
51. Wu Z, McGoogan JM. 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*. 2020;323(13):1239–1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
52. Wysocki J, Schulze A, Batlle D. Novel Variants of Angiotensin Converting Enzyme-2 of Shorter Molecular Size to Target the Kidney Renin Angiotensin System. *Biomolecules*. 2019;9(12):886. DOI: 10.3390/biom9120886
53. Xu Y, Li X, Zhu B, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med*. 2020;26:502–505. DOI: 10.1038/s41591-020-0817-4
54. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
55. Zachariah Ph, Johnson CL, Halabi KC, et al. Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City. *JAMA Pediatr*. 2020;174(10):e202430. DOI: 10.1001/jamapediatrics
56. Zhang W, Du RH, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):386–389. DOI: 10.1080/22221751.2020.1729071
57. Zhang YP. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Chin J Epidemiol*. 2020;41(2):145–151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
58. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:259–260. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5
59. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis. Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infectious Disease Journal*. 2020;39(5):355–368. DOI: 10.1097/INF.0000000000002660

◆ Информация об авторах

Наталья Анатольевна Белых – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО. ФГБУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия. E-mail: nbelyh68@mail.ru

Ольга Анатольевна Соловьева – аспирант кафедры факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО. ФГБУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия. E-mail: olgasolovejka@yandex.ru

Наталья Александровна Аникеева – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО. ФГБУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия. E-mail: natasha782@inbox.ru

◆ Information about the authors

Natalya A. Belykh – MD, PhD, Dr. Sci. (Med), Professor, Head, Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics with the Course of Pediatric of Postgraduate Education. Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia. E-mail: nbelyh68@mail.ru

Olga A. Solovyova – Postgraduate Student, Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics with the Course of Pediatric of Postgraduate Education. Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia. E-mail: olgasolovejka@yandex.ru

Natalya A. Anikeeva – MD, PhD, Associate Professor Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics with the Course of Pediatric of Postgraduate Education. Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia. E-mail: natasha782@inbox.ru