

Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей: клиническая картина, диагностика, вакцинация и лечение

М.Ю. Рыков^{1,2}, И.С. Долгополов³

¹ ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет», г. Москва, Россия;

² ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия;

COVID-19 coronavirus infection in children: Clinical presentation, diagnosis, vaccination, and treatment

М. Yu. Rykov^{1,2}, I. S. Dolgoplov¹

¹ Russian State Social University, Moscow, Russia;

² Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia;

³ Tver State Medical University, Tver, Russia

В конце 2019 г. новый подтип коронавируса, названный коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2-го типа (COVID-19 SARS-CoV-2) быстро распространился по миру, вызвав глобальную пандемию. Изначально доля подтвержденных случаев среди детей была относительно небольшой, и считалось, что дети заражаются редко. Последующие наблюдения показали, что у детей и подростков инфекция либо протекает бессимптомно, либо сопровождается минимальной клинической симптоматикой, в связи с чем истинная заболеваемость недооценивается или переоценивается из-за низкого уровня тестирования. В статье систематизированы результаты исследований, посвященных распространенности, диагностике, клинической картине, вакцинации и лечению детей с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 SARS-CoV-2. Уровень положительных результатов SARS-CoV-2 на протяжении всего пика пандемии у детей был низким по сравнению с таковым у взрослых. Дети не только реже заражаются вирусом, но и переносят инфекцию легче, чем взрослые. Летальность у детей с COVID-19 составляла менее 0,5%. У большинства детей заражение протекает либо бессимптомно, либо сопровождается стертой клинической картиной. Вакцинация детей и подростков рекомендуется в основном для достижения коллективного иммунитета во всех возрастных группах. Однако отсутствуют убедительные данные о длительности иммунного ответа, уровне необходимого защитного титра антител, а также об отдаленных побочных эффектах вакцинации в связи с недостаточным сроком наблюдения и неопределенностью критериев иммунного ответа. По мере накопления информации о вирусной нагрузке у детей и подростков, их роли в передаче вируса оптимизированы подходы к диагностике в этой возрастной группе. Эффективность лечения протестирована на пациентах, госпитализированных в стационар, и разработаны рекомендации по лечению. В настоящее время глобальные исследовательские усилия сосредоточены на защите особенно уязвимых детей, перспективах тотальной вакцинации детей, ее эффективности и безопасности.

Ключевые слова: дети, коронавирусная инфекция, COVID-19 SARS-CoV-2, дети, вакцинация, омикрон, детская онкология.

Для цитирования: Рыков М.Ю., Долгополов И.С. Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей: клиническая картина, диагностика, вакцинация и лечение. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(6): 14–24. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-6-14-24

In late 2019, a new subtype of coronavirus named Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (COVID-19 SARS-CoV-2) rapidly spread around the world, causing a global pandemic. Initially, the proportion of confirmed cases among children was relatively small, and it was believed that children were rarely infected. Subsequent observations have shown that in children and adolescents, the infection is either asymptomatic or paucisymptomatic, and therefore the true incidence is underestimated due to the lack of testing. The article systematizes the results of studies on the prevalence, diagnosis, clinical features, vaccination, and treatment of children with a new coronavirus infection COVID-19 SARS-CoV-2.

The SARS-CoV-2 positivity rate throughout the peak of the pandemic in children was low compared to adults. Children are not only less likely to become infected with the virus, but they also endure the infection more easily than adults. The mortality rate in children with COVID-19 was <0.5%. In most children, infection is either asymptomatic or paucisymptomatic. Vaccination of children and adolescents is recommended mainly to achieve herd immunity in all age groups. However, there are no convincing data on the duration of the immune response, the level of the required protective antibody titer, as well as on the long-term side effects of vaccination due to the insufficient follow-up period and the uncertainty of the immune response criteria. As information is accumulated on the viral load of children and adolescents, their role in the transmission of the virus, diagnostic approaches in this age group are optimized. The effectiveness of the treatment was tested on patients admitted to the hospital, and recommendations for treatment were developed. Currently, global research efforts are focused on the protection of particularly vulnerable children, the prospects for total childhood vaccination, its effectiveness and safety.

Key words: children, coronavirus infection, COVID-19 SARS-CoV-2, vaccination, omicron, pediatric oncology.

For citation: Rykov M. Yu., Dolgoplov I. S. COVID-19 coronavirus infection in children: Clinical presentation, diagnosis, vaccination, and treatment. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(6): 14–24 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-6-14-24

© Рыков М.Ю., Долгополов И.С., 2022

Адрес для корреспонденции: Рыков Максим Юрьевич — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет», г. Москва, научный сотрудник ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко», г. Москва
129226 Москва, ул. Вильгельма Пика, 4

ORCID: 0000-0001-8398-7001

e-mail: wordex2006@rambler.ru

Долгополов Игорь Станиславович — д.м.н., зав. кафедрой педиатрии педиатрического факультета, начальник Педиатрического медицинского центра Тверского государственного медицинского университета,
ORCID: 0000-0001-9777-1220

170100 Тверь, ул. Советская, д. 4

В конце 2019 г. новый подтип коронавируса, названный коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2-го типа (SARS-CoV-2), был идентифицирован как причина группы случаев пневмонии в Ухане, городе в китайской провинции Хубэй. Вирус быстро распространился по миру, вызвав глобальную пандемию заболевания, названного Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) коронавирусной болезнью 2019 (COVID-19) [1]. На ранних стадиях пандемии COVID-19 доля подтвержденных случаев среди детей была относительно небольшой и считалось, что дети редко заражаются SARS-CoV-2 [2, 3]. Последующие наблюдения показали, что у детей и подростков инфекция SARS-CoV-2 протекает либо бессимптомно, либо сопровождается минимальной клинической симптоматикой и истинная заболеваемость недооценивается из-за низкого уровня тестирования у детей на SARS-CoV-2 [4].

Несмотря на то что у детей и подростков инфекция COVID-19 протекает значительно легче, чем у взрослых, и риск госпитализации и развития опасных для жизни осложнений у этих пациентов достоверно ниже, описаны случаи развития у детей мультисистемного воспалительного синдрома [5]. Дети длительно могут выделять вирус, тем более при бессимптомном течении. С одной стороны, риск передачи от бессимптомного человека с инфекцией SARS-CoV-2 меньше, чем от человека с симптомами, а симптоматика у детей, как правило, отсутствует [5]. С другой стороны, бессимптомное течение не позволяет вовремя распознать и изолировать заболевшего, что может способствовать распространению заболевания.

В статье систематизированы результаты исследований, посвященных распространенности, диагностике, клинической картине, вакцинации и лечению детей с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, вызванной SARS-CoV-2. В PubMed был проведен поиск статей, опубликованных до 15 января 2022 г., с использованием комбинаций ключевых слов: «COVID-19», «SARS-CoV-2», «дети», «педиатрия», «подростки», «младенцы» и «школа». Отобрано 78 статей на основе их актуальности для обсуждаемых тем. Кроме того, использовалась информация с 8 официальных сайтов общественного здравоохранения, добавлены 3 статьи о вакцинации детей от COVID-19. Всего в обзор включено 89 статей. Дети определялись как лица в возрасте ≤ 18 лет.

В наблюдениях, проведенных в разных странах, случаи у детей и подростков до 19 лет составляли менее 2% от всех лабораторно подтвержденных случаев заражения SARS-CoV-2 на ранних этапах пандемии, без существенной вариации по возрастным категориям [2, 3]. В отчете Китайского центра по контролю и профилактике заболеваний сообщалось о 72 314 лабораторно подтвержденных или подозреваемых (на основе истории контактов с забо-

левшими) симптоматических или бессимптомных случаях заражения SARS-CoV-2 детей в возрасте до 19 лет, что составило 2% от общего числа случаев заражения. В этом исследовании не выявлено различий по частоте инфицирования среди детей разных возрастных групп [3]. В Англии в период с 16 января по 3 мая 2020 г. дети составили 1,1% из 129 704 заразившихся вирусом SARS-CoV-2 [2]. По другую сторону Атлантики, в Онтарио, с января по декабрь 2020 г. доля детей с подтвержденными случаями COVID-19 составила 5,1%. При этом уровень инфицирования среди детей был значительно ниже (60,4 на 100 тыс. населения), чем среди взрослых (298,8 на 100 тыс. населения) [6]. В этом исследовании самый высокий уровень заболеваемости отмечался у детей в возрасте 15–19 лет (109,6 на 100 тыс.) по сравнению с младшими возрастными группами.

В процессе развития пандемии COVID-19 число инфицированных детей значительно увеличилось. По данным ВОЗ, случаи среди детей в возрасте до 18 лет составляют примерно 8,5% зарегистрированных случаев, причем у детей обычно определялась легкая форма заболевания [7]. Возможно, это связано с тем, что критерии тестирования на SARS-CoV-2 изменились по мере того, как в ходе пандемии менялись риски заражения, симптомы, связанные с COVID-19, возможности лабораторного тестирования и приоритетные группы населения. Временные тенденции зарегистрированной заболеваемости среди детей и подростков в возрасте 0–17 лет согласуются с тенденциями, наблюдаемыми среди взрослых. Что касается возрастных групп, то среди детей в возрасте до 18 лет с инфекцией SARS-CoV-2 отмечена тенденция к росту заболеваемости у подростков 14–17 лет (16,3%) по сравнению с младшими возрастными группами (8,7%) [8]. Основываясь на ретроспективных серологических исследованиях, можно предполагать, что зарегистрированное число лабораторно подтвержденных случаев инфекции SARS-CoV-2 у детей занижено ввиду высокой доли легких и бессимптомных случаев, в которых тестирование может не проводиться [5].

Дети представляют наибольшую эпидемическую опасность в течение первых 5 дней после появления симптомов, при этом тяжесть заболевания не коррелирует с повышенной вирусной нагрузкой [9]. Исследования, основанные на вирусологическом профилировании бессимптомных детей по сравнению с детьми с клиническими проявлениями, показали, пониженную вирусную нагрузку, а также более быстрый клиренс вируса без существенных возрастных различий [9]. Показано, что у взрослых наблюдается более высокая степень активации иммунной системы и продукции цитокинов. При этом отмечаются пониженные уровни выработки нейтрализующих антител против SARS-CoV-2 по сравнению с таковыми у детей и подростков. Эта разница

в иммунном ответе не коррелировала с уровнем вирусной нагрузки [5].

Исследования показывают, что дети не служат основным источником распространения вируса SARS-CoV-2. Характерная черта пандемии — преобладающее направление передачи вируса — от взрослого к ребенку, а не от ребенка к взрослому [10]. Только в 8% семей симптомы заболевания у ребенка появились раньше, чем у любого другого члена семьи. Наиболее часто источником инфекции был родитель (56% случаев), в то время как только в 4% случаев источником служил один из сиблингов ребенка [5].

Эпидемиологическое расследование показало, что передача SARS-CoV-2 в школах касается лишь меньшинства случаев COVID-19, особенно при применении мер инфекционного контроля. В Швеции школы и дошкольные учреждения оставались открытыми, при этом не сообщалось о высокой заболеваемости COVID-19 в тяжелой форме среди детей [11]. Проспективное когортное исследование, проведенное в Австралии, показало, что дети и учителя не внесли значительный вклад в передачу COVID-19 при посещении образовательных учреждений [12]. Установлено, что распространение инфекции в школах можно резко сократить при строгом соблюдении санитарных мер (частая очистка контактных поверхностей, регулярное и временное проветривание помещений, гигиена рук и использование лицевых масок внутри и вне классной комнаты, соблюдение физического расстояния между детьми и своевременная изоляция заболевших) [5]. Проспективное когортное исследование в Италии не подтвердило мнение о том, что открытие школ было движущей силой второй волны эпидемии SARS-CoV-2 в этой стране [13]. Краткий обзор 16 статей, включая модельное исследование, о закрытии школ и других методах социального дистанцирования в школах во время вспышек коронавируса показал, что закрытие школ влияет на уровень смертности гораздо в меньшей степени, чем другие меры социального дистанцирования [14]. Более того, закрытие школ оказывает крайне негативное влияние на физическое состояние детей и подростков, их социальное взаимодействие и благополучие и связано с психологическими проблемами, риском развития ожирения и экранной зависимости [5]. Эти данные подтверждают устоявшееся мнение о том, что риски, связанные с закрытием школ, не перевешиваются потенциальными выгодами. В целом данные различных исследований и то, что заболеваемость среди детей младшего возраста значительно ниже, позволяют предположить, что риск передачи SARS-CoV-2 среди детей, связанный с открытием детских садов и начальных школ, может быть еще ниже, чем в средних школах и университетах [8].

Почему у детей COVID-19 протекает в более легкой форме? Наблюдения с начала пандемии свидетель-

ствуют, что дети не только реже заражаются вирусом SARS-CoV-19, но и переносят инфекцию легче, чем взрослые [5, 15]. Летальность среди госпитализированных детей на ранней стадии пандемии оценивается ниже 1% по сравнению с 27% для всех возрастов [5]. Существует несколько параллельных теорий, призванных объяснить данный феномен. Во-первых, более легкое течение может быть связано с тем, что у детей реже встречаются сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертония, сахарный диабет и хронические заболевания легких, которые связаны с тяжелым течением инфекции. Другим объяснением служит то, что дети чаще болеют другими коронавирусами в осенне-зимний период и имеют более высокий уровень антител к ним, что может обеспечить перекрестную реактивность с другими вирусами [16]. Антитела, направленные против сезонных коронавирусов у детей и подростков, могут обеспечить некоторую защиту. Высказано также предположение, что высокие титры антител класса IgG против респираторно-синцитиального вируса и микоплазменной инфекции могут обеспечивать перекрестную защиту от инфекции SARS-CoV-2 у детей [17]. Частые вирусные инфекции в период детства и вакцинации живыми вакцинами могут вызвать состояние повышенной активации врожденной иммунной системы, что приводит к более эффективной защите от различных патогенов. Наконец, одновременное присутствие других вирусов в слизистой оболочке дыхательных путей детей может конкурировать с SARS-CoV-2 [5].

Известно, что вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки, связываясь с рецептором ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2). Предполагается, что дети менее чувствительны к COVID-19, потому что функциональная активность (например, связывающая способность), а также степень экспрессии ACE2 в назальном эпителии у детей ниже, чем у взрослых [16]. Показано, что дети обладают более эффективным и быстро формирующимся врожденным противовирусным иммунитетом и они могут иначе реагировать на патогены, чем взрослые. У здоровых детей до 4–5 лет уровень лимфоцитов и особенно NK-клеток выше, чем у здоровых взрослых. Моноциты и дендритные клетки менее активны и не запускают неадекватную иммунную реакцию с повреждением эндотелия, в то время как гены, связанные с активацией В-клеток, запускаются у детей раньше [15, 18]. Исследование, проведенное в Германии, показало, что около 60% серопозитивных детей продемонстрировали очень высокие уровни антител против N-белка и S-белка. При этом у 86% из них развивалась достаточная нейтрализующая активность независимо от возраста и пола; приблизительно у 30% ПЦР-позитивных детей сероконверсия не наблюдалась [19]. В США среди 1038 детей исследователи обнаружили уровень антител против SARS-CoV-2 в 8,5% случаев, при том что у 66% серо-

позитивных детей не было симптомов COVID-19 ни в анамнезе, ни на момент обследования. В целом серопозитивность у детей была намного выше, чем у взрослых в том же регионе в то же время [20].

Клинические проявления. У большинства детей, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, заражение либо протекает бессимптомно (16–35%), либо сопровождается стертой клинической картиной [5, 16]. Важно отметить, что во всех приведенных исследованиях имеется недооценка истинной распространенности бессимптомной инфекции SARS-CoV-2, поскольку дети без симптомов гораздо реже обращаются за тестированием, чем дети с симптомами. Серологические исследования показывают, что 50% детей с положительным результатом на SARS-CoV-2 не сообщали о симптомах [21].

Лихорадка и кашель — наиболее распространенные признаки заболевания, которые встречаются в 48–65 и 35–56% случаев соответственно [22]. Симптоматика поражения верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта отмечаются у 25–50 и 30% пациентов соответственно. Другими симптомами, ассоциированными с течением коронавирусной инфекции, служат головная боль, астенический синдром, кожные сыпи папулезного характера, миалгии, тахикардия и разнообразные вегетативные нарушения. Аносмия/агевзия (изменение обоняния или вкуса) встречается у 1 из 7–8 детей в возрасте до 19 лет [5]. По сравнению с детьми в возрасте 6–13 лет у подростков чаще диагностировали гриппоподобные симптомы (61% против 39%), желудочно-кишечные симптомы (27% против 9%) и симптомы поражения обонятельного или вкусового анализаторов (42% против 9%). Кроме того, у подростков патологические симптомы сохраняются более длительное время (средняя продолжительность 7 дней против 4 дней у детей младше 14 лет).

Среди лабораторных показателей следует отметить повышение уровней С-реактивного белка (14–54%), лактатдегидрогеназы (12–50%) и D-димера (0–67%). Кроме того, у 50% пациентов с симптомами определяются повышение в 10–20 раз уровней интерлейкина-6 и антагониста рецептора интерлейкина-1 RA, а также фибриногена [23]. В общем анализе крови специфических изменений по сравнению с другими вирусными инфекциями, не выявлено [5]. При компьютерной томографии легких у 27–62% пациентов обнаруживались изменения по типу матового стекла.

Доля тяжелых и критических случаев у детей ниже, чем у взрослых, и составляет 10,6, 7,3, 4,2, 4,1 и 3% для возрастных групп <1 года, 1–5 лет, 6–10 лет, 11–15 лет и >15 лет соответственно [24]. Многие исследования показывают, что дети с определенными сопутствующими заболеваниями, такими как хронические респираторные заболевания вне обострения не относятся к группам риска. Напротив, дети с ожи-

рением, сахарным диабетом, серповидно-клеточной анемией или злокачественными новообразованиями, а также младенцы (младше 1 года) могут подвергаться повышенному риску тяжелого течения атипичной пневмонии на фоне инфекции SARS-CoV-2 [5, 15, 25]. Большинство детей с тяжелым и критическим течением COVID-19 имели одно или несколько сопутствующих заболеваний [25].

Установив, что большинство случаев у детей и молодых людей протекает бессимптомно или в легкой форме, исследования вскоре сосредоточились на редком исключении — тяжелой форме заболевания у детей, получившей название «**мультисистемный воспалительный синдром**» [5, 26]. К основным клиническим симптомам этого синдрома относится лихорадка, которая встречается в 100% случаев, не купируется в течение 1–2 нед или возобновляется после незначительного интервала нормализации температуры тела. Абдоминальный болевой синдром, сопровождающийся диареей и/или рвотой, встречается у большинства пациентов. Клиническая картина может имитировать вирусный гастроэнтерит, а в некоторых случаях — острую хирургическую патологию. Более чем у 50% пациентов наблюдаются полиморфная сыпь, двусторонний конъюнктивит, склерит, хейлит, лимфаденопатия. Не менее чем у 30% детей отмечаются признаки угнетения ЦНС: вялость, спутанное сознание, головная боль, судороги. Могут возникать загрудинные боли, артериальная гипотензия, циркуляторный шок за счет вазодилатации. Респираторные нарушения наблюдаются в 30–50% случаев и также служат характерными проявлениями мультисистемного воспалительного синдрома. В 7–10% отмечается отечность кистей и стоп, артралгия или артрит, фарингит. Почти у 50% пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом развивается дыхательная недостаточность, в том числе респираторный дистресс-синдром, требующие респираторной поддержки. Могут наблюдаться коронарит, перикардит, миокардит, вальвулит. В отдельных случаях данный синдром сопровождается аритмией, развитием острой сердечной недостаточности [25, 26]. Мультисистемный воспалительный синдром имеет сходство с некоторыми другими заболеваниями, присущими детскому возрасту, такими как болезнь Кавасаки, синдром токсического шока и вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз/синдром активации макрофагов [26]. Патогенез мультисистемного воспалительного синдрома, связанного с COVID-19, включает постинфекционную иммунную дисрегуляцию с последующим формированием «цитокинового шторма». Лабораторные тесты показывают повышенные маркеры воспаления и положительный результат на инфекцию SARS-CoV-2.

Исследования позволили собрать когорту из 539 случаев мультисистемного воспалительного синдрома детей, которые затем сравнили

с 577 детьми с тяжелой формой COVID-19. Мульти-системный воспалительный синдром чаще встречался в возрастной группе 6–12 лет, сопровождался поражением сердечно-сосудистой системы и изменениями в лабораторных показателях в виде нейтрофильного лейкоцитоза, тромбоцитопении, высокого уровня С-реактивного белка. Госпитализация в отделение интенсивной терапии потребовалась 75% детей с мультисистемным воспалительным синдромом. Летальность среди госпитализированных детей составила 1,9% среди тех, у кого развился мульти-системный воспалительный синдром, против 1,4% среди детей с тяжелым COVID-19 [26, 27]. Неясно, почему у некоторых детей болезнь прогрессирует до тяжелой и летальной форм мультисистемного воспалительного синдрома, хотя у них имеются антитела против SARS-CoV-2. Предполагается, что мульти-системный воспалительный синдром может быть опосредован генетическим вариантом рецепторов HLA или Fcγ, обуславливающих механизм антителозависимого усиления COVID-19, что приводит к гипервоспалению, связанному с дисбалансом Т-хелперов 17 (Th17) и Т-регуляторных клеток (Treg) и сопровождающемуся повышенным уровнем IL-6, IL-10, IFNγ и IL-17A. В то же время снижается количество Treg-сигнальных молекул FoxP3 и TGF-β [28].

Средний интервал от появления симптомов COVID-19 до развития симптомов мультисистемного воспалительного синдрома составляет 25–30 дней [5, 21, 28]. Центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC, США) выпустил рекомендации, в которых определены критерии синдрома [5, 25]:

- возраст <21 года с лихорадкой >38 °C длительностью более 1 сут, лабораторными признаками воспаления и клиническими признаками тяжелого заболевания, требующего госпитализации, с мульти-системным (≥2) поражением органов;
- положительный результат на SARS-CoV-2 (COVID-19) по данным ОТ-ПЦР (метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией), серологии или теста на антиген на момент поступления в стационар или в течение ближайших 4 нед до появления симптомов;
- отсутствие альтернативных вероятных диагнозов.

Диагностика мультисистемного воспалительного синдрома складывается из клинических критериев, дополненных данными лабораторных и инструментальных методов обследования, с привлечением детских неврологов, кардиологов, пульмонологов, реаниматологов. В общем анализе крови определяются нейтрофильный лейкоцитоз (78–85%) и умеренное снижение уровня тромбоцитов (около 50%). В биохимическом анализе выявляется повышение активности аспартат- и аланинаминотрансферазы, триглицеридов, гипоальбуминемия, нарастание уровня С-реактивного белка, прокальцитонина, ферритина,

интерлейкина-6. В коагулограмме характерны увеличение содержания фибриногена и уровня D-димера, свидетельствующие о развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. При компьютерной томографии легких характерным симптомом является матовое снижение прозрачности легочной ткани с четко дифференцируемым рисунком сосудов и бронхов на этом фоне (симптом «матового стекла»). Снижение насыщения кислородом капиллярной крови менее 92% при повторных, адекватно проведенных измерениях свидетельствует о гипоксемии и требует кислородотерапии. При ультразвуковом исследовании брюшной полости могут быть выявлены гепатоспленомегалия, брыжеечная лимфаденопатия, асцит [5, 25].

У детей с тяжелым течением COVID-19 могут развиваться неврологические проявления (22%). Описаны отдельные случаи острого диссеминированного энцефаломиелита, острого поперечного миелита, миокардита, острой почечной и полиорганной недостаточности [28]. У некоторых детей с COVID-19 развились другие тяжелые состояния, такие как инвагинация кишечника или диабетический кетоацидоз. Случаи развития атипичной пневмонии (пневмопатии) и респираторного дистресс-синдрома у детей редки и составляют менее 5% среди всех госпитализированных пациентов [5].

Большинство детей со среднетяжелым и тяжелым течением инфекции выздоравливают, и нет данных об избыточной детской смертности. В исследованиях, включенных в обзор, летальность у детей, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, составила от 0 до 0,69%, и только в одном исследовании летальность составила 2% [5, 11, 29]. В последнее исследование включены только госпитализированные дети с клиническими симптомами. В среднем летальность среди госпитализированных детей с COVID-19 не превышает 0,7% [5]. Однако следует отметить, что полный спектр последствий пандемии COVID-19 остается в значительной степени неизвестным.

Лечение. Хотя большинство инфекций SARS-CoV-2 у детей были либо бессимптомными, либо легкими, появление случайных госпитализаций, наличие особо уязвимых детей с факторами риска развития тяжелых форм COVID-19 и мульти-системного воспалительного синдрома побудили к исследованиям в области лечения. Тяжелая форма COVID-19 у детей была определена как «потребность в дополнительном кислороде без необходимости неинвазивной или инвазивной механической вентиляции или экстракорпоральной мембранной оксигенации». Ремдесивир в течение 5 дней был первым препаратом, предложенным для лечения детей, предпочтительно в рамках клинических испытаний, чтобы помочь лучше понять его эффективность в младших возрастных группах. Ремдесивир также был рекомендован для лечения детей,

находящихся в критическом состоянии, которым требовалась инвазивная или неинвазивная искусственная вентиляция легких или экстракорпоральная мембранная оксигенация. Гидроксихлорохин или лопинавир-ритонавир или другие ингибиторы протеазы не рекомендованы для лечения COVID-19 у детей, поскольку они не показали эффективности в клинических испытаниях у взрослых [30]. Кроме того, предпринимались попытки иммуномодуляции с использованием дексаметазона и других кортикостероидов, внутривенного иммуноглобулина, тоцилизумаба, анакинры и силтуксимаба [5, 27]. Предпринимались попытки лечения азитромицином и реконвалесцентной плазмой от доноров, перенесших COVID-19 [30].

Кислородную терапию назначают детям с гипоксией и насыщением капиллярной крови кислородом <92% с использованием высокопоточной назальной канюли, или аппарата, обеспечивающего высокое позитивное давление вдоха (CPAP). В критических ситуациях применяется искусственная вентиляция легких с использованием низких дыхательных объемов (5–6 см³/кг), высокого положительного давления на выдохе, адекватной седации в положении «лежа на животе» [30]. Лечение острой дыхательной недостаточности у детей требует индивидуального подхода, так как рекомендации по управлению вентиляцией легких на ранней стадии пандемии основаны на опыте лечения детей с острым респираторным дистресс-синдромом, не связанном с COVID-19.

В ноябре 2020 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) выдало разрешения на использование в чрезвычайных ситуациях двух новых вируснейтрализующих моноклональных антител — бамланивимаба и REGN-COV2 (казиривимаб плюс имдевивимаб). Эти препараты разрешены для лечения COVID-19 легкой и средней степени тяжести у подростков и взрослых в группах высокого риска. В дальнейшем на основании рекомендаций группы экспертов из 29 учреждений Северной Америки предложено отказаться от стандартного назначения терапии моноклональными антителами в связи с тем, что не получено убедительных доказательств их безопасности и эффективности при лечении COVID-19 у детей или подростков [31].

Терапия у амбулаторных пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, не отличается от таковой при острой вирусной инфекции другого генеза.

Вакцинация. Показано, что у детей с онкологическими заболеваниями следует ожидать тяжелого или критического эпизода инфекции примерно у 20% инфицированных. В исследовании ретроспективно оценивались безопасность и эффективность мРНК-вакцины BNT162b2 против COVID-19 у 23 подростков с солидными опухолями в возрасте 16 лет и старше, которые находились на лечении

или в течение 6 мес после лечения. Дети получили две инъекции вакцины с интервалом 3 нед. У 5 пациентов не отмечено побочных эффектов после первой инъекции и у 4 — после второй инъекции. Основными симптомами местной реактивности были умеренная боль в месте инъекции и утомляемость. Из 10 пациентов у 7 сформировались антитела после первой инъекции вакцины, а у 90% пациентов имелась положительная серологическая картина через 1 мес после второй инъекции. Кроме того, у всех пациентов с сероконверсией был положительный тест на нейтрализацию COVID-19, и ни у одного пациента не развился COVID-19 [32]. Предварительные результаты клинических испытаний вакцин против COVID-19 в детской популяции показывают очень хорошую эффективность и переносимость. В ряде стран, включая Российскую Федерацию, рекомендуется вакцинация против COVID-19 по эпидемическим показаниям и с информированного согласия родителей (опекунов) лицам в возрасте 12 лет и старше. При этом предпочтение отдается мРНК-содержащим вакцинам, которые не несут потенциального риска вирус-индуцированного мутагенеза [33]. Вакцинация детей и подростков рекомендуется для их защиты от COVID-19, но в основном для того, чтобы способствовать достижению коллективного иммунитета во всех возрастных группах [33]. Однако в настоящее время отсутствуют убедительные данные о длительности иммунного ответа, уровне необходимого защитного титра антител, а также об отдаленных побочных эффектах вакцинации в связи с недостаточным сроком наблюдения и неопределенностью критериев иммунного ответа.

Влияние варианта вируса SARS-CoV-2 B.1.1.529, Омикрон на эпидемическую ситуацию в мире. Появление нового варианта вируса SARS-CoV-2 (B.1.1.529, Омикрон), впервые выделенного 9 ноября 2021 г., вызвало серьезную озабоченность медицинского сообщества, поскольку из почти 50 новых мутаций в его геноме около 30 локализованы в области белка вирусного шипа (S) [34]. Характер заражения, более высокая трансмиссивность и отсутствие перекрестного иммунитета с ранее описанными штаммами привело к тому, что Омикрон распространился по всему миру быстро — в течение нескольких недель. На штамм Омикрон SARS-CoV-2 к 15 января 2022 г. приходилось 99,5% секвенированных образцов в США [5, 34].

В периоды с преобладанием Дельты (1 июля — 18 декабря 2021 г.) и Омикрона (19 декабря 2021 г. — 22 января 2022 г.) показатели еженедельных госпитализаций, связанных с COVID-19, на 100 тыс. детей и подростков достигли пика в течение недель, закончившихся 11 сентября 2021 г. и 8 января 2022 г. соответственно. Пик заболеваемости, вызванной вариантом Омикрон, составил 7,1 на 100 тыс. детей 0–17 лет и в 4 раза превышал пик заболеваемости при вари-

анте Дельта (1,8 на 100 тыс.). Наибольшее увеличение наблюдалось среди детей в возрасте 0–4 лет [35].

Пиковые еженедельные показатели госпитализаций, связанные с COVID-19, среди 1475 детей в возрасте 5–11 лет выше в ранний период преобладания Омикрона (19 декабря 2021 г. — 28 февраля 2022 г.), чем в период преобладания варианта Дельта. Среди 397 детей, госпитализированных в период преобладания Омикрона, 87% не были вакцинированы, 70% имели сопутствующие заболевания, а 19% госпитализированы в отделения интенсивной терапии. Совокупный уровень госпитализаций в период преобладания Омикрона был в 2,1 раза выше среди непривитых детей (19,1 на 100 тыс. населения), чем среди привитых детей (9,2 на 100 тыс. населения) [36].

T. Nyberg и соавт. [37] сообщили, что риск госпитализации и смерти на фоне варианта Омикрон был значительно ниже, чем для варианта вируса Дельта, не только у взрослых, но и у детей и подростков, за исключением детей младше 10 лет. С данными коллег из Великобритании перекликаются результаты исследований, проведенных по другую сторону Атлантики. Согласно отчету Центра контроля за инфекционными заболеваниями (CDC, США) на фоне Омикрона в 5 раз увеличилась частота госпитализации детей младше 5 лет в педиатрические отделения интенсивной терапии. Для младенцев младше 6 мес частота госпитализаций была примерно в 6 раз выше во время циркуляции варианта Дельта [35]. Полные клинические данные доступны для 97% (2562 из 2637) госпитализированных младенцев и детей в возрасте 0–4 лет, в том числе 99% (1200 из 1209), 94% (790 из 841) и 97% (572 из 587) госпитализированных в додельта-, дельта- и омикронный периоды соответственно. Хотя в разные периоды наблюдались некоторые различия, у 87% пациентов при поступлении зарегистрированы симптомы, связанные с COVID-19. У 37% госпитализированных в связи с симптомами коронавирусной инфекции младенцев и детей имелось одно или несколько сопутствующих заболеваний и факторов риска. Важно отметить, что среди 62% (1582 из 2562) младенцев и детей, прошедших тестирование на дополнительные вирусные патогены, доля госпитализированных с коинфекцией респираторно-синцитиальным вирусом была значительно выше в период варианта Дельта, чем при преобладании варианта Омикрон (20% против 7%; $p < 0,001$ соответственно). По сравнению с преобладанием варианта Дельта продолжительность пребывания в стационаре при преобладании Омикрона была короче (2 дня против 1,5 дня; $p = 0,002$), а доля госпитализированных детей 0–4 лет, нуждающихся в госпитализации в отделение интенсивной терапии, ниже (27% против 21%; $p = 0,02$) [35].

Во время преобладания варианта Омикрон 44% госпитализированных детей (в связи с положительным тестом на SARS-CoV-2) в возрасте 0–4 лет были

младше 6 мес, что аналогично пропорциям в периоды преобладания Дельты (43%) и на этапе развития пандемии до Дельты (46%). Среди 252 госпитализированных младенцев в возрасте до 6 мес 146 (58%) были младше 2 мес, а у 30 (21%) из них диагноз COVID-19 был поставлен в первую неделю жизни. Клинические симптомы вирусной инфекции при поступлении у детей младше 6 мес наблюдались реже, чем у детей в возрасте 6–23 мес или 2–4 лет (82, 92 и 89% соответственно). Продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и потребность в респираторной поддержке существенно не различались в зависимости от возрастной группы [35].

Повышенный риск госпитализации детей и подростков в период преобладания варианта Омикрон по сравнению с предыдущими периодами пандемии показан в исследовании датских ученых. Общий риск госпитализации в период Омикрона для лиц в возрасте 0–19 лет составил 1,59 (95% доверительный интервал — ДИ 1,09–2,32) по сравнению с Дельта-вариантом в той же возрастной группе. При разбивке по возрастам на группы 0–2 года, 3–11 лет, 12–15 лет и 16–19 лет отмечено превышение риска для варианта вируса Омикрон во всех возрастных группах, кроме детей в возрасте 3–11 лет: 1,18 (95% ДИ 0,59–2,33), 0,90 (95% ДИ 0,36–2,23), 2,48 (95% ДИ 0,98–2,33) и 1,26 (95% ДИ 0,62–2,53) соответственно [38]. Однако суммарно риск госпитализации у 188 980 человек в возрасте от 0 до 90 лет и старше в случае варианта Омикрон был ниже, чем при варианте Дельта.

Текущее согласованное мнение в отношении методов лечения детей и младенцев, пораженных COVID-19, заключается в том, что в большинстве случаев требуется только поддерживающая терапия. Специфическое фармакологическое лечение зарезервировано для более тяжелых случаев и при развитии мультисистемного воспалительного синдрома [5, 39].

Влияние COVID-19 на оказание помощи детям с онкологическими заболеваниями. За последние 30 лет достигнуты значительные успехи в области терапии злокачественных новообразований у детей. За последнее десятилетие детская смертность от злокачественных новообразований продолжает снижаться примерно на 1–3% в год в зависимости от социальноэкономического уровня анализируемых стран [40]. Однако онкологические и онкогематологические заболевания в возрасте 0–17 лет по-прежнему уверенно входят в число пяти основных причин детской смертности в странах с высоким и средним уровнями доходов [40]. Оценка влияния пандемии COVID-19 на результаты лечения детей со злокачественными новообразованиями представляется крайне важной, по меньшей мере с двух позиций. Во-первых, в связи с тем, что к одним из основных последствий лечения рака относится иммуносупрессия, которая сопро-

вождается повышенным риском развития инфекций, в том числе вирусных. У детей, получающих иммуносупрессивную химиотерапию, наблюдаются как качественные, так и количественные нарушения функции Т-клеток и уровней иммуноглобулинов, которые сохраняются в течение нескольких месяцев после завершения терапии [41]. Поскольку детям с онкологическими заболеваниями требуется непрерывная химиотерапия, возникает дилемма: прерывать ли терапию или продолжать лечение в полном объеме, тем самым, возможно, увеличивая риск развития осложнений, связанных с инфекцией SARS-CoV-2. Во-вторых, детская онкологическая помощь в значительной степени зависит от быстрой оценки рисков и диагностики, наличия и доступности высокоспециализированной помощи, своевременной и скоординированной терапии и доступа к поддерживающей терапии. Частично логистические связи были нарушены во время пандемии, особенно в странах со средним и низким уровнями дохода [41]. При анализе влияния COVID-19 на онкологическую помощь детям следует учитывать, что в странах со средним и низким уровнями доходов существуют проблемы с доступом к качественной педиатрической помощи по сравнению со странами с высоким уровнем дохода, а пандемия только усугубила это неравенство [41].

По разным оценкам, в отличие от взрослых больных раком, COVID-19 протекает у детей со злокачественными новообразованиями в более легкой форме [41]. В большой выборке детей с онкологическими заболеваниями, инфицированных SARS-CoV-2, обобщенной в Глобальном регистре COVID-19 при детском раке (GRCCC), смертность от коронавирусной инфекции составила около 4%, что значительно ниже 13% смертности, зарегистрированной в аналогичном реестре для взрослых больных раком [42].

Влияние COVID-19 на результаты лечения и оказание помощи детям со злокачественными новообразованиями в странах с высоким уровнем дохода. На первом году развития пандемии из 46 детей со злокачественными новообразованиями и коинфицировании SARS-CoV-2 в 51% случаев наблюдались симптомы легкой респираторной инфекции, а 26% пациентов имели бессимптомное течение инфекции. В 23% случаев отмечалось среднетяжелое и тяжелое течение коронавирусной инфекции, потребовавшее госпитализации в отделение интенсивной терапии в 8% случаев. В метаанализе, опубликованном в январе 2021 г. Е. Dorantes-Acosta и соавт. [43], обнаружили, что общая летальность среди детских онкологических пациентов ($n=191$) из Западной Европы и Америки на фоне COVID-19 составила 0,6%.

В апреле 2022 г. опубликован анализ данных 1518 онкологических пациентов в возрасте 0–17 лет, инфицированных вирусом SARS-CoV-2. У 928/1470

(63,7%) пациентов диагностирован гемобластоз (лейкоз или лимфома) и у 542 (36,3%) — солидная опухоль [41]. В 33,7% случаев у пациентов отмечалось бессимптомное течение коронавирусной инфекции. У 36,1% пациентов первичными проявлениями были лихорадка, у 26,6% отмечались симптомы вирусного поражения верхних дыхательных путей [41]. Из 1518 анализированных пациентов, которые инфицированы SARS-CoV-2, 28 умерли от осложнений, связанных с COVID-19 (летальность 1,8%). В большинстве случаев это пациенты с рефрактерным течением опухолевого процесса, диссеминированной формой злокачественных новообразований и с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или осложнениями проведенной терапии. В другом исследовании авторы отмечают, что из 917 детей со злокачественными новообразованиями и COVID-19 10,9% нуждались в той или иной респираторной поддержке, 9,2% — в госпитализации в связи с тяжестью состояния. Смертность составила 1,6%. Наличие сопутствующих заболеваний, таких как ожирение, артериальная гипертензия и астма, ассоциировалось с повышенным риском госпитализации (относительный риск 1,3; 95% ДИ 1,1–1,6) и госпитализации в отделение интенсивной терапии (относительный риск 2,3, 9% ДИ 1,5–3,6) [44].

Влияние COVID-19 на результаты лечения и оказание помощи детям со злокачественными новообразованиями в странах с низким и средним уровнем дохода. При изучении данных 837 онкологических пациентов (лейкоз или лимфома 61,8%, солидная опухоль 38,1%) в возрасте 0–17 лет, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, бессимптомное течение обнаружено у 22% [41]. В 51,4% случаев у пациентов отмечалась лихорадка, в 23,6% кашель и в 11,7% симптомы вирусного поражения верхних дыхательных путей. Из 837 пациентов 70 умерли от осложнений, связанных с COVID-19 (летальность 8%) [41]. При этом 7 из 70 умерших пациентов зарегистрированы в мексиканском ретроспективном исследовании детей с острым лейкозом (летальность 46,7%, 7/15 пациентов). Риск смерти у детей с острым лейкозом и COVID-19 коррелировал с повышенным уровнем ферментов печени, развитием респираторного дистресс-синдрома и проведением искусственной вентиляции легких [45]. В кооперированном исследовании из Бразилии сообщается о 22 летальных исходах на фоне COVID-19 у 179 (12%) детей с онкопатологией. Тип диагноза (лейкоз/лимфома), тяжесть течения основного заболевания и распространенность процесса при постановке диагноза оказывали достоверное влияние на риск развития летального исхода ($p<0,001$) [46].

Влияние COVID-19 на организацию детской онкологической помощи. В настоящее время не существует точных данных относительно того, как COVID-19 повлиял на задержку диагностики злокачествен-

ных новообразований вообще и в детской онкологии в частности. Однако предварительные данные свидетельствуют, что эти имеющиеся задержки связаны с повышенным страхом заражения COVID-19 в системе здравоохранения, блокировками перемещения между странами и регионами, ограничением доступа в медицинские центры, а также частичным перепрофилированием больниц под пациентов с COVID-19. Детям, больным раком, лечение в ряде случаев отложено, прервано или изменено в связи с инфицированием SARS-CoV-2 и/или ограничительными мерами, введенными для минимизации смертности и заболеваемости COVID-19 [47–49]. Сообщалось о средней задержке начала терапии в группе из 326 индийских пациентов с ретинобластомой на $45,8 \pm 24,3$ нед [50]. Около 60% специализированных детских онкологических центров в франкоязычных странах Африки сократили свою деятельность из-за нехватки персонала и отложенных консультаций по эпидемиологическому надзору [51]. В исследовании, включающем данные по 20 странам Латинской Америки, на ранних этапах пандемии был отмечен перенос на неопределенный срок контрольных консультаций у детей со злокачественными новообразованиями (89%), онкологических операций (45%), изменение графиков лучевой терапии (33%) и амбулаторных консультаций (26%) [52]. Нехватку предметов медицинского назначения, препаратов крови, средств индивидуальной защиты отметили 79% участников исследования. Данная проблема чаще встречалась в странах с расходами на здравоохранение менее 7% ВВП, высокими показателями заболеваемости COVID-19 и с более строгими ограничениями, наложенными в период пандемии [53]. Особенно последнее актуально для стран с низким уровнем дохода, испытывающим дефицит медицинских кадров и ресурсов и вне периода пандемии [41, 54].

Анализируя предварительные данные, можно констатировать, что пандемия COVID-19 оказала негативное влияние на состояние детской онкологической помощи в странах со средним и низким

уровнем дохода, имевших дефицит ресурсов здравоохранения и до 2020 г., и практически не повлияла на состояние детской онкологии в экономически развитых странах. По сравнению с пациентами в странах с высоким уровнем дохода у детей, больных злокачественными новообразованиями, в странах со средним и низким уровнями дохода риск смерти через 30 и 90 дней после постановки первичного диагноза злокачественного новообразования во время пандемии COVID-19 был выше в 12,1 и 7,9 раза соответственно [54].

Заключение

Исследования по характеристике инфекции COVID-19 у детей и молодежи развивались очень быстро в течение 2020 и 2021 гг. Ранние исследования сосредоточены на понимании симптомов и распространении SARS-CoV-2 среди учащихся дошкольных и школьных учреждений и их роли в эпидемическом процессе. По мере накопления информации о вирусной нагрузке у детей и подростков, их роли в передаче вируса внутри семьи и в организованных коллективах оптимизированы подходы к диагностике и тестированию в этой возрастной группе. Учитывая, что у несовершеннолетних симптомы были более легкими, чем у взрослых, предложено несколько гипотез для объяснения этого наблюдения, но споры все еще продолжаются. Эффективность лечения с использованием различных противовирусных, иммуномодулирующих или поддерживающих методов лечения, включая вспомогательную вентиляцию легких и экстракорпоральную мембранную оксигенацию, была протестирована на пациентах, госпитализированных в стационар, и разработаны рекомендации по лечению. В настоящее время глобальные исследовательские усилия сосредоточены на защите уязвимых контингентов, включая детей, особенно после того, как первые вакцины лицензированы для взрослого населения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Team E.E. Note from the editors: World Health Organization declares novel coronavirus (2019-nCoV) sixth public health emergency of international concern. *Euro Surveill* 2020; 25(5): 200131e. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.200131e
2. Ladhani S.N., Amin-Chowdhury Z., Davies H.G., Aiano F., Hayden I., Lacy J. et al. COVID-19 in children: analysis of the first pandemic peak in England. *Arch Dis Child* 2020; 105: 1180–1185. DOI: 10.1136/archdischild-2020-320042
3. 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; 323: 1239–1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
4. Bi Q., Wu Y., Mei S., Ye C., Zou X., Zhang Z. et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 911–919. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30287-5
5. Nikolopoulou G.B., Maltezou H.C. COVID-19 in Children: Where do we stand? *Arch Med Res* 2022; 53(1): 1–8. DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.07.002
6. Public Health Ontario. January 15, 2020. COVID-19 infection in children. <https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/ncov/epi/2020/05/covid-19-epi-infection-children.pdf?la=en> / Ссылка активна на 18.10.2022.
7. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): Schools 2020. Available at: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-schools> / Ссылка активна на 18.10.2022.
8. Leidman E., Duca L.M., Omura J.D., Proia K., Stephens J.W., Sauber-Schatz E.K. COVID-19 trends among persons aged 0–24 years—United States, March 1–December 12, 2020.

- Morb Mortal Wkly Rep 2021; 70: 88–94. DOI: 10.15585/mmwr.mm7003e1
9. Yonker L.M., Boucau J., Regan J., Choudhary M.C., Burns M.D., Young N. et al. Virologic Features of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Children. J Infect Dis 2021; 224(11): 1821–1829. DOI: 10.1093/infdis/jiab509
10. Maltezou H.C., Vorou R., Papadima K., Kossyvakis A., Spanakis N., Gioula G. et al. Transmission dynamics of SARS-CoV-2 within families with children in Greece: A study of 23 clusters. J Med Virol 2021; 93 :1414–1420. DOI: 10.1002/jmv.26394
11. Ludvigsson J.F., Engerström L., Nordenhäll C., Larsson E. Open schools, COVID-19, and child and teacher morbidity in Sweden. New Engl J Med 2021; 384(7): 669–671. DOI: 10.1056/NEJMc2026670
12. Macartney K., Quinn H.E., Pillsbury A.J., Koirala A., Deng L., Winkler N. et al. Transmission of SARS-CoV-2 in Australian educational settings: a prospective cohort study. Lancet Child Adolesc Health 2020; 4: 807–816. DOI: 10.1016/S2352–4642(20)30251–0
13. Gandini S., Rainisio M., Iannuzzo M.L., Bellerba F., Ceconi F., Scorrano L. No evidence of association between schools and SARS-CoV-2 second wave in Italy. medRxiv. DOI: 10.1101/2020.12.16.20248134 <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.16.20248134v1> / Ссылка активна на 18.10.2022.
14. Viner R.M., Russell S.J., Croker H., Packer J., Ward J., Stansfield C. et al. School closure and management practices during coronavirus outbreaks including COVID-19: a rapid systematic review. Lancet Child Adolesc Health 2020; 4: 397–404. DOI: 10.1016/S2352–4642(20)30095-X
15. Zimmermann P., Curtis N. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections. Arch Dis Child 2020; archdischild-2020–320338 DOI: 10.1136/archdischild-2020–320338
16. Felsenstein S., Hedrich C.M. SARS-CoV-2 infections in children and young people. Clin Immunol 2020; 220: 108588. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108588
17. Sinaei R., Pezeshki S., Parvaresh S., Sinaei R. Why COVID-19 is less frequent and severe in children: a narrative review. World J Pediatr 2021; 17: 10–20. DOI: 10.1007/s12519–020–00392-y
18. Vono M., Huttner A., Lemeille S., Martinez-Murillo P., Meyer B., Baggio S. et al. Robust innate responses to SARS-CoV-2 in children resolve faster than in adults without compromising adaptive immunity. Cell Rep 2021; 37: 109773. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109773
19. Laub O., Leipold G., Toncheva A.A., Peterhoff D., Einhauser S., Neckermann P. et al. Corona Virus Antibodies in Children from Bavaria (CoKiBa) Study Group. Symptoms, SARS-CoV-2 Antibodies, and Neutralization Capacity in a Cross Sectional-Population of German Children. Front Pediatr 2021; 9: 678937. DOI: 10.3389/fped.2021.678937
20. Wurzel D., McMinn A., Hoq M., Blyth C.C., Burgner D., Tosif S. et al. Prospective characterisation of SARS-CoV-2 infections among children presenting to tertiary paediatric hospitals across Australia in 2020: a national cohort study. BMJ Open 2021; 11: e054510. DOI: 10.1136/bmjopen-2021–054510
21. Hobbs C.V., Drobeniuc J., Kittle T., Williams J., Byers P., Satheshkumar P.S. et al. Estimated SARS-CoV-2 seroprevalence among persons aged < 18 years—Mississippi, May–September 2020. Morb Mortal Wkly Rep 2021; 70: 312–315. DOI: 10.15585/mmwr.mm7009a4
22. Shah K., Upadhyaya M., Kandre Y., Pandya A., Saraf V., Saxena D. et al. Epidemiological, clinical and biomarker profile of pediatric patients infected with COVID-19. QJM 2021; 114: 476–495. DOI: 10.1093/qjmed/hcab206
23. Fouriki A., Fougère Y., De Camaret C., Blanchard Rohner G., Grazioli S., Wagner N. et al. Case report: case series of children with multisystem inflammatory syndrome following SARS-CoV-2 infection in Switzerland. Front Pediatr 2021; 8: 594127. DOI: 10.3389/fped.2020.594127
24. Lu X., Xiang Y., Du H., Wing-Kin Wong G. SARS-CoV-2 infection in children — Understanding the immune responses and controlling the pandemic. Pediatr Allergy Immunol 2020; 31: 449–453. DOI: 10.1111/pai.13267
25. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The potential threat of multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic. Pediatr Allergy Immunol 2021; 32: 17–22. DOI: 10.1111/pai.13361
26. Feldstein L.R., Tenforde M.W., Friedman K.G., Newhams M., Rose E.B., Dapul H. et al. Characteristics and outcomes of US children and adolescents with Multisystem Inflammatory Syndrome in children (MIS-C) compared with severe acute COVID-19. JAMA 2021; 325: 1074–1087
27. Chen M.R., Kuo H.C., Lee Y.J., Chi H., Li S.C., Lee H.C. et al. Phenotype, susceptibility, autoimmunity, and immunotherapy between Kawasaki disease and coronavirus disease-19 associated multisystem inflammatory syndrome in children. Front Immunol 2021; 12: 632890. DOI: 10.3389/fimmu.2021.632890
28. LaRovere K.L., Riggs B.J., Poussaint T.Y., Young C.C., Newhams M.M., Maamari M. et al. Neurologic involvement in children and adolescents hospitalized in the United States for COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome. JAMA Neurol 2021; 78: 536–547. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.0504
29. Zachariah P., Johnson C.L., Halabi K.C., Ahn D., Sen A.I., Fischer A. 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, New York. JAMA Pediatr 2020; 174(10): e202430. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.2430
30. Chiotos K., Hayes M., Kimberlin D.W., Jones S.B., James S.H., Pinninti S.G. et al. Multicenter interim guidance on use of antivirals for children with coronavirus disease 2019/severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. J Pediatric Infect Dis Soc 2021; 10: 34–48. DOI: 10.1093/jpids/piaa115
31. Wolf J., Abzug M.J., Wattier R.L., Sue P.K., Vora S.B., Zachariah P. et al. Initial guidance on use of monoclonal antibody therapy for treatment of coronavirus disease 2019 in children and adolescents. J Pediatric Infect Dis Soc 2021; 10: 629–634. DOI: 10.1093/jpids/piaa175
32. Revon-Riviere G., Ninove L., Min V., Rome A., Coze C., Verschuur A. et al. The BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adolescents and young adults with cancer: A monocentric experience. Eur J Cancer 2021; 154: 30–34. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.06.002
33. Callaway E. COVID vaccines and kids: five questions as trials begin. Nature 2021; 592: 670–671. DOI: 10.1038/d41586–021–01061–4
34. Khandia R., Singhal S., Alqahtani T., Kamal M.A., El-Shall N.A., Nainu F. et al. Emergence of SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant, salient features, high global health concerns and strategies to counter it amid ongoing COVID-19 pandemic. Environ Res 2022; 209: 112816. DOI: 10.1016/j.envres.2022.112816
35. Marks K.J., Whitaker M., Anglin O., Milucky J., Patel K., Pham H. et al. COVID-NET surveillance team. 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
36. Shi D.S., Whitaker M., Marks K.J., Anglin O., Milucky J., Patel K. et al. COVID-NET Surveillance Team. Hospitalizations of children aged 5–11 years with laboratory-confirmed COVID-19 — COVID-NET, 14 States, March 2020–Feb-

- ruary 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71(16): 574–581. DOI: 10.15585/mmwr.mm7116e1
37. Nyberg T., Ferguson N.M., Nash S.G., Webster H.H., Flaxman S., Andrews N. et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) and Delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *Lancet* 2022; 399(10332): 1303–1312. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00462-7
 38. Bager P., Wohlfahrt J., Bhatt S., Stegger M., Legarth R., Møller C.H. et al. Omicron-Delta study group. Risk of hospitalisation associated with infection SARS-CoV-2 omicron variant versus delta variant in Denmark: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2022; S1473–3099(22)00154–2. DOI: 10.1016/S1473–3099(22)00154–2
 39. Malcangi G., Inchingolo A.D., Inchingolo A.M., Piras F., Settanni V., Garofoli G. et al. COVID-19 infection in children and infants: current status on therapies and vaccines. *Children (Basel)* 2022; 9(2): 249. DOI: 10.3390/children9020249
 40. Goldstick J.E., Cunningham R., Carter P. Current causes of death in children and adolescents in the United States. *N Engl J Med* 2022; 386: 1955–1956. DOI: 10.1056/NEJMc2201761
 41. Majeed A., Wright T., Guo B., Arora R.S., Lam C.G., Martiniuk A.L. The global impact of COVID-19 on childhood cancer outcomes and care delivery — A systematic review. *Front Oncol* 2022; 12: 869752. DOI: 10.3389/fonc.2022.869752
 42. Mukkada S., Bhakta N., Chantada G.L., Chen Y., Vedaraju Y., Faughnan L. et al. Global characteristics and outcomes of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents with cancer (GRCCC): A cohort study. *Lancet Oncol* 2021; 22: 1416–1426. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00454-X
 43. Dorantes-Acosta E., Ávila-Montiel D., Klünder-Klünder M., Juárez-Villegas L., Márquez-González H. Survival and complications in pediatric patients with cancer and COVID-19: A meta-analysis. *Front Oncol* 2021; 10: 608282. DOI: 10.3389/fonc.2020.608282
 44. Johnston E.E., Martínez I., Davis E.S., Caudill C., Richman J., Brackett J. et al. SARS-CoV-2 in childhood cancer in 2020: A disease of disparities. *J Clin Oncol* 2021; 39: 3778–3788. DOI: 10.1200/JCO.21.00702
 45. Sánchez-Jara B., Torres-Jiménez A.R., Del Campo-Martínez M., Ortiz-Torres M.G., García-Soto A., del Loza-Santiguillo P.R. et al. Clinical characteristics and evolution of pediatric patients with acute leukemia and SARS-COV2 virus infection in a third level hospital in Mexico. *Pediatr Hematol Oncol J* 2021; 6: 42–48. DOI: 10.1016/j.phoj.2020.11.001
 46. Corso M.C.M., Soares V.J., Amorim A.M.P., Cipolotti R., Magalhães I.M.Q., Lins M.M. et al. SARS-CoV-2 in children with cancer in Brazil: results of a Multicenter National Registry. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68: e29223. DOI: 10.1002/pbc.29223
 47. Chiaravalli S., Ferrari A., Sironi G., Gattuso G., Bergamaschi L., Puma N. et al. A collateral effect of the COVID-19 pandemic: delayed diagnosis in pediatric solid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67: e28640. DOI: 10.1002/pbc.28640
 48. Carai A., Locatelli F., Mastronuzzi A. Delayed referral of pediatric brain tumors during COVID-19 pandemic. *Neuro Oncol* 2020; 22: 1884–1886. DOI: 10.1093/neuonc/noaa159
 49. Molica M., Mazzone C., Cordone I., Pasquale A., Niscola P., de Fabritiis P. SARS-CoV-2 infection anxieties and general population restrictions delay diagnosis and treatment of acute haematological malignancies. *Br J Haematol* 2020; 190: e5–8. DOI: 10.1111/bjh.16785
 50. Bansal R., Aishwarya A., Rao R., Christy M.C., Sen M., Regani H. et al. Impact of COVID-19 Nationwide lockdown on retinoblastoma treatment and outcome: A study of 476 eyes of 326 children. *Indian J Ophthalmol* 2021; 69: 2617–2264. DOI: 10.4103/ijo.IJO_2243_21
 51. Traoré F., Couitchere L., Michon J., Hessissen L. Patient management in pediatric oncology during the COVID-19 pandemic: report from francophone Africa. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68: e28571. DOI: 10.1002/pbc.28571
 52. Vasquez L., Sampor C., Villanueva G., Maradiegue E., García-Lombardi M., Gomez-García W. et al. Early impact of the COVID-19 pandemic on paediatric cancer care in Latin America. *Lancet Oncol* 2020; 21: 753–755. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30280-1
 53. Hambardzumyan L., Badikyan M., Grigoryan H., Tadevosyan A., Grigoryan T., Martirosyan N. et al. AML-335: Treating hematologic oncology patients in the developing World during the COVID-19 pandemic. *Clin Lymph Myeloma Leuk* 2020; 20: S204–205. DOI: 10.1016/S2152-2650(20)30759-X
 54. Global Health Research Group on Children's Non-Communicable Diseases Collaborative. Impact of the COVID-19 pandemic on patients with paediatric cancer in low-income, middle-income and high-income countries: a multicentre, international, observational cohort study. *BMJ Open* 2022; 12(4): e054690. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-054690

Поступила: 27.07.22

Received on: 2022.07.27

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.