

COVID-19 u detí

Doc. MUDr. Margita Špaleková, PhD.

Ústav epidemiológie LF UK, Bratislava

COVID-19 je akútna respiračná infekcia vyvolaná novým ľudským koronavírusom podobným vírusu SARS, resp. jeho zoonotickej podobe vírusu u netopiera. Nový koronavírus sa označuje ako SARS-CoV-2 a začal sa rýchlo pandemicky šíriť od decembra 2019. Výskyt nákazy u detí je nízky (0,9 – 12 %), opísané sú najmä miernejšie formy. Infekcia sa vyskytuje vo väčšej miere ako u dospelých v podobe asymptomatického nosičstva a/alebo gastrointestinálnych príznakov. Závažné ochorenia pod obrazom pneumónie a ARDS, ktoré si vyžadujú hospitalizáciu na pľúcnej JIS, sa vyskytujú podstatne menej ako u dospelých, častejšie u detí do troch rokov veku, s menej ako 1 % letalitou. Infekcia sa šíri kvapôčkami sekrétov z dýchacieho traktu, stolicou a kontaminovanými predmetmi v rodinách a kolektívoch (školách a pod.). Infikované deti väčšinou nebývajú primárnymi prameňmi nákazy, skôr sa nakazia od dospelých (rodičov). K dispozícii je málo údajov o liečbe závažných ochorení COVID-19 rôznymi antivirotikami a imunomodulačnými prístupmi, podobne ako u dospelých, preto na stanovenie terapeutického benefitu sú naliehavo potrebné ďalšie veľké štúdie. Okrem základných protiepidemických opatrení bude v prevencii najdôležitejšia vakcinácia čo najväčšej časti populácie, na vytvorenie kolektívnej imunity už očkovanie detí v predškolskom veku.

Kľúčové slová: vírus SARS-CoV-2, COVID-19 infekcia, výskyt u detí, pneumónia, ARDS, diagnostika, liečba, opatrenia

COVID-19 in children

COVID-19 is an acute respiratory infection caused by the new coronavirus, similar to SARS and to the zoonotic virus in bats, respectively. This SARS-CoV-2 virus started to spread in December 2019 and rapidly caused a worldwide pandemic. In children, the known incidence of COVID-19 is low (0,9–12 %), it usually manifests as mild disease and, unlike in adults, is more frequently asymptomatic and/or presents with gastrointestinal symptoms. As opposed to adults, only a minor proportion of children and adolescents develop severe disease (pneumonia, ARDS) and require PICU support with less than 1 % case-fatality rate. COVID-19 is transmitted by droplets from the respiratory tract, by stool and by fomites within families and in the community (school, etc.). Infected children are not the primary sources of infection, they mostly contract the disease from adults (parents). As in adults, also in children, available data reflect only limited experience with the treatment of serious COVID-19 cases by various anti-virotics and immunomodulatory drugs, warranting more robust interventional studies. Apart from basic epidemiologic measures, mass vaccination is expected to be most important in the prevention of COVID-19, with vaccination in pre-school age expected to achieve herd immunity.

Key words: virus SARS-CoV-2, COVID-19 infection, occurrence in children, pneumonia, ARDS, diagnostics, treatment, measures

Pediatr. prax, 2020;21(5):191-196

Úvod

Ochorenie COVID-19 je závažná akútna respiračná infekcia vyvolaná novým ľudským koronavírusom (CoV). Prejavuje sa najmä dusivým kašľom, dýchavičnosťou, horúčkou a zápalom pľúc. Väčšinou sú opísané mierne ochorenia u dospelých, ale u starších osôb a u ľudí s iným základným chronickým ochorením môže závažný priebeh infekcie pod obrazom ARDS priamo ohrozovať život. V mieste prvého výskytu nákazy vo svete (mesto Wuhan, provincia Hubei) v Číne v decembri 2019 sa pozorovala asi 3 % letalita. Infekcie sa šírili z človeka na človeka v inkubačnom čase 2 – 14 dní. Zdá sa, že nový vírus podobný vírusu SARS (Severe Acute Respiratory Syndrom), označovaný ako SARS-CoV-2 je oveľa infekčnejší, podlieha mutáciám a populácia na celom svete je k tejto infekcii

vnímavá. Ochorenie sa veľmi rýchlo šírilo z epicentra v Ázii na ďalšie kontinenty, až nadobudlo pandemický charakter. K 1. 9. 2020 bolo vo svete infikovaných 25 516 378 ľudí a 851 352 zomrelo (1). Prvé ochorenia v Európe sa zaznamenali 25. 1. 2020. Podiel publikovaných ochorení u detí a adolescentov je zatiaľ nízky, resp. mnohé ochorenia pre mierny priebeh infekcie sú nediagnostikované (2). Vo svete sa epidemiologická situácia COVID-19 rýchlo mení, v auguste tohto roku už mnohé krajiny zaznamenali nárast ochorení a druhú vlnu pandémie.

Vírus SARS-CoV-2

Nový koronavírus je obalený sférický RNK vírus. Na základe sekvenovania genómu sa označuje ako SARS-CoV-2, nakoľko vykazoval 86,9 – 89 % príbuznosť s vírusom SARS, ktorý cirkuloval

v rokoch 2002 – 2003 a až 96 % identitu so SARS-like koronavírusom netopiera (3). SARS-CoV-2 patrí medzi zoonotické betakoronavírusy, podobne ako aj vírus MERS (Middle East Respiratory Syndrom), ktorý sa začal šíriť v roku 2012. Netopier je asi prvotným prameňom nákazy COVID-19 a infekcia sa môže prenášať cez ďalších, doteraz neidentifikovaných zvieracích medzihostiteľov. Uvažuje sa tak na základe epidemiologických súvislostí vzniku prvých ochorení u ľudí na trhoch so živými suchozemskými zvieratami, rybami a morskými živočíchmi v Číne (4).

Ďalšie štyri ľudské koronavírusy (CoV-229E, -OC43, -NL63, -HKU1) cirkulujú v ľudských populáciách už viac ako 50 – 60 rokov a vyvolávajú asi 35 % epidemických miernych ochorení horných dýchacích ciest, len CoV-NL63 spôsobil

smrteľné prípady u imunosuprimovaných pacientov. Vírus HCoV-OC43 je najčastejší u detí do päť rokov veku, ale často pre dôkaz iných vírusov je ako vyvolávateľ neidentifikovaný (5). Je možné, že v dôsledku krížových reakcií týchto ľudských koronavírusov a SARS-CoV-2 môžu byť deti čiastočne chránené proti COVID-19. SARS-CoV-2 sa viaže na špecifický receptor angiotenzín konvertujúci enzým 2 (ACE2) a replikuje sa v epitelálnych bunkách dýchacích ciest, v sliznici gastrointestinálneho traktu a iných orgánov. Ďalšie štúdie prípadov ochorenia ukázali, že COVID-19 nie je len nákaza dýchacích ciest, ale má charakter systémovej infekcie s afinitou k cievnemu endotelu.

Výskyt COVID-19 u detí

V priebehu prvých troch mesiacov tohto roka v záplave správ o COVID-19 u dospelých, najmä z Číny a okolitých krajín, bolo publikovaných len málo údajov o nákaze u detí. V Číne ochorelo len 0,9 % detí do 15 rokov veku, resp. 1,2 % do 19 rokov (6), v USA sa vyskytla infekcia u 1,7 % detí a mladistvých (7), v Austrálii bol podiel detských COVID-19 4 % (8). Najvyšší výskyt až 12,3 % uvádzali Lu et al. 2020 (9), pričom priemerný vek bol 6,7 rokov. Prvá multicentrická štúdia výskytu COVID-19 u detí v Európe (2) na začiatku pandémie (počas 3,5 týždňa v apríli 2020) analyzovala 582 pozitívne testovaných detí (tabuľka 1) z 25 krajín vrátane Slovenska. Zahrnula deti vo veku 3 dni – 18 rokov, pričom 170 (29 %) detí bolo mladších ako 12 mesiacov. Do surveillance COVID-19 v EU/EEA bolo k 13. 5. 2020 z hlásených pozitívne testovaných 576 024 osôb len 12 125 (2,1 %) detí mladších ako 14 rokov (10). Je veľmi pravdepodobné, že výskyt infekcie u detí je podhodnotený, pretože je málo publikovaných údajov, častý je asymptomatický priebeh infekcie a deti s miernym priebehom ochorenia sa na SARS-CoV-2 infekciu vyšetrujú len zriedka.

COVID-19 – pramene a prenos

V epidemickom procese COVID-19 budú okrem netopierov dôležitú úlohu zohrávať aj iné zvieratá, ktoré sú v úzkom kontakte s ľuďmi, najmä v Ázii, v mieste prvotného výskytu infekcie. V súčasnosti

Tabuľka 1. COVID-19 u detí a adolescentov z 25 krajín Európy v období 1. – 24. 4. 2020 – prehľad rizikových faktorov a hospitalizácii na PJIS (10)

Riziká	Počet detí	%	Z toho počet detí na PJIS	%
Vek < 2 roky	230	40,0	23	10,0
Vek < 1 mesiac	40	6,9	7	15,0
Iné základné choroby	145	25,0	25	17,2
Imunosupresia	29	5,0	3	10,3
Imunodeficiencia	3	1,0	0	0,0
Chemoterapia	25	4,0	2	8,0
Iné virózy	29	5,0	7	24,1
Spolu 0 – 18-roční	582		48	8,2

Tabuľka 2. COVID-19 u detí a adolescentov z 25 krajín Európy v období 1. – 24. 4. 2020 – symptómy, rtg nálezy a letalita (10)

Príznaky COVID-19	Počet detí	%	Počet detí na PJIS	%
– asymptomatický priebeh	92/582	15,8	2/92	2,2
– horúčka	379/582	65,0	40/379	10,6
– horné dýchacie cesty	313/582	54,0	25/313	8,0
– dolné dýchacie cesty	143/582	25,0	35/143	24,4
– tráviaci trakt	128/582	22,0	15/128	11,7
Nálezy RTG svedčiace o				
– pneumónii	93/198	47,0	28/42	67,0
– ARDS	10/198	5,0	10/42	24,0
Letalita				
	4/582	0,69		

sú však prameňmi najčastejšie symptomatickí infikovaní ľudia, ale osobitne významní sú asymptomatickí nosiči (11). Ochorenie sa šíri z človeka na človeka kvapôčkami sekrétov hlavne z dýchacieho traktu počas kašľa, kýchania, rozprávania, často aerosólom. Infekcia sa šíri aj z črevného traktu stolicou, kde vírus prežíva pravdepodobne dlhšie, nakoľko ešte aj 4 dni po negatívnom RT-PCR teste zo vzoriek z orofaryngu sa pozoroval prenos v rodinách a komunitách (12). K prenosu dochádza aj kontaktom kontaminovanými rukami a povrchmi predmetov. Väčšinou boli infekcie detí akvirované od dospelých rodinných príslušníkov (13). V Európe (2) štúdia odhalila, že najčastejším prameňom nákazy pre 324 detí bol rodič (56 %), pre 24 detí (4 %) súrodenc a 40 % detí (234) sa nakazilo mimo rodinu alebo bol prameň neznámy. V niekoľkých štúdiách pri epidemiologických vyšetreniach rodinných kontaktov sa dokázalo, že choré dieťa len ojedinele bolo primárnym prameňom nákazy pre rodinu a spolužiakov či učiteľov v škole (14).

Vek detí s COVID-19

Vírus SARS-CoV-2 sa dokázal aj v amniotickej tekutine, ale na potvrde-

nie kongenitálnych infekcií sú potrebné ďalšie štúdie. Perinatálny a včasný postnatálny prenos z infikovaných matiek na novorodencov pri bežnom režime rooming-in, ošetrovaní a dojčení detí sa počas mesiaca sledovania nepotvrdil, naopak, podporuje sa kojenie aj úzkym kontaktom matiek s deťmi, avšak s dôrazom na nosenie rúška, časté umývanie a dezinfekciu rúk a edukáciu matiek (15). V Európskej štúdii (2) v súbore hlásených prípadov do 18 rokov veku v období 1. 4. – 24. 4. 2020 bol medián veku detí 5,0 rokov s 1,15-násobnou prevahou chlapcov a až 40 % detí bolo mladších ako 2 roky (tabuľka 2). V EU/EEA z detí hlásených od 1. 1. do 13. 5. 2020 bolo 41,1 % detí vo veku 10 – 14 rokov, 31,2 % vo veku 0 – 4 rokov a 27,7 % 5 – 9-ročných (10).

Okrajové vekové skupiny sú všeobecne najviac v riziku závažného priebehu COVID-19. Dojčatá a batolátá sú, zdá sa, vo vyššom riziku závažnej infekcie COVID-19 ako mladiství. V štúdii Donga et al. 2020 (16) z 173 chorých detí malo závažný priebeh ochorenia 10,6 % dojčiat a batoliat do troch rokov veku oproti 3 % u 16 – 18-ročných. Podobne bola v EU/EEA vyššia hospitalizovanosť pre závažný priebeh u detí mladších ako 5 rokov (10).

Oproti dospelým sa ukazuje kratší čas nutnosti hospitalizácie od začiatku ochorenia, ale aj rýchlejší nástup rekonvalescencie a prepustenie z hospitalizácie (10).

Iné základné ochorenia v predchorobí COVID-19

Pri analýze COVID-19 u detí a adolescentov v Európe (2) malo 25 % detí (tabuľka 1) inú základnú diagnózu pred nákazou vírusom SARS-CoV-2, najčastejšie chronické pľúcne ochorenie (astma, bronchopulmonálna dysplázia) a malignitu (leukémia, lymfóm, solídny tumor), neurologické poruchy (epilepsia, krčče), kongenitálne anomálie srdca, chromozomálne aberácie (m. Down) a chronické ochorenie obličiek. Dve a viac takýchto rizík malo 3 % detí. Immunosupresívnu liečbu užívalo 5 % pacientov, 1 % malo imunodeficienciu a 4 % detí dostávalo chemoterapiu. Traja pacienti (1 %) podstúpili transplantáciu kmeňových buniek.

Klinický obraz COVID-19 u detí

Klinické príznaky COVID-19 u detí sú podobné ako u dospelých, ale častejšie sa pozorujú mierne formy a medzi deťmi sú častí asymptomatickí nosiči, ktorí môžu zabezpečovať nerozpoznané šírenie nákazy (13, 17). Infekcia sa obyčajne prejavuje po 3 – 7 dňoch od kontaktu s chorým horúčkou, únavou, niekedy len prejavmi z horných dýchacích ciest (nádcha, bolesti hrdla), ale aj hnačkou, bolesťami brucha, nauzeou a vracaním. Strata čuchu sa nepozorovala. Horúčka (nad 38,0 °C) býva prítomná v 40 – 60 % prípadov len s prejavmi rinofaryngitídy (15) alebo aj s dusivým kašľom (9). U pacientov v európskej štúdii (tabuľka 2) boli dominantnými príznakmi horúčka (65 %) a kašeľ (54 %). Pozorovali sa väčšinou mierne infekcie a u 15,8 % detí bol priebeh asymptomatický (2), hoci dvaja pacienti boli na pľúcnej JIS (2,2 %). Asi u polovice detí boli prítomné príznaky zo strany horných dýchacích ciest, 25 % malo prejavy infekcie dolných dýchacích ciest s rtg nálezom pneumónie u 47 % a u 22 % detí boli symptómy zo strany zažívacieho traktu. Hospitalizovaných bolo 62 % detí, v 8 % so závažným priebehom s potrebou intenzívnej starostlivosti (ventilácia

v 4 % a v 3 % inotropná podpora) a v 5 % s rozvojom ARDS. Signifikantne najvyššie riziko potreby liečby na JIS predstavoval novorodenecký vek. Smrteľné boli len 4 prípady (letalita 0,69 %) u detí starších ako 10 rokov na 3., 9., 11. a 17. deň od začiatku príznakov. Pre hospitalizáciu na JIS boli rozhodujúce febrility, zmeny v rtg/CT zobrazení pľúc, ARDS, koinfekcie a závažné základné ochorenie. Štatisticky významný pre vznik infekcie bol dojčenský vek (OR 5,06), mužské pohlavie (OR 2,12), prejavy pneumónie (OR 10,46) a prítomnosť niektorej základnej choroby (OR 3,27).

Závažný priebeh COVID-19 s ARDS, hospitalizovanosť a úmrtia sú u detí menej časté ako u dospelých, väčšinou sa deti uzdravia v priebehu 1 – 2 týždňov. V USA len 5,7 % detí bolo pre dyspnoe v ústavnej liečbe (7) a v súbore 2 173 detí z Číny iba jedno 14-ročné dieťa zomrelo (15). Vomitus, nauzea a hnačky bývajú u detí častejšie ako u dospelých, môžu dokonca predchádzať príznakom zo strany dýchacích ciest. V USA a v Číne (7, 15) boli tieto symptómy menej časté (8 – 10 %) ako v Európe (22 %) (2). Komplikácie COVID-19 sú u detí zriedkavé, častejšie u dojčiat a u detí s komorbiditami (7).

Na základe údajov z Číny sa prípady COVID-19 u detí klasifikujú do 4 – 5 typov podľa klinickej závažnosti (18):

- 1. asymptomatické ochorenia** dokázané laboratórne (RT-PCR), bez abnormalít na CT pľúc, väčšinou odhalené pri vyšetreniach kontaktov v ohniskách;
- 2. mierna akútna infekcia** horných dýchacích ciest (faryngitída s bolesťou hrdla, kašľom, upchatým nosom) s únavou, bolesťami hlavy a svalov, bez auskultačných abnormalít. Niektoré deti sú bez teploty, len s prejavmi zo strany GIT;
- 3. stredne závažná infekcia** s príznakmi pneumónie (horúčka, suchý kašeľ, neskôr produktívny kašeľ) bez hypoxémie alebo respiračnej nedostatočnosti. Niektorí pacienti sú bez príznakov, ale majú len pozitívny CT nález;
- 4. závažné febrilné ochorenie** s dyspnoe, tachypnoe s centrálnou cyanózou a oxygénovou hyposaturáciou (< 92 %) alebo závažnou hnačkou. Ochorenie progreduje počas 7 – 10 dní, niekedy

až do akútneho respiračného distress syndrómu (ARDS);

- 5. COVID-19 s vysokou závažnosťou** (kritický stav) s ARDS a komplikáciami (šokový stav, intravaskulárna diseminovaná koagulácia, toxická encefalopatia, myokarditída, srdcové zlyhanie a akútne renálne poškodenie), ktoré môžu viesť ku kardiopulmonálnemu zlyhávaniu s poruchami koagulácie a dysfunkciou imunitného systému. Rýchla replikácia vírusu môže masívne poškodzovať epiteliálne a endoteliálne bunky a viesť k stimulácii produkcie prozápalových cytokínov a chemokínov a k nekontrolovanému zápalu s fatálnym koncom.

Dnes sú už dôkazy o tom, že COVID-19 je systémová infekcia a nielen infekcia dýchacieho traktu. Alterácia cievneho endotelu vírusom sa prejavuje vaskulitídou, koagulopatiou, ale aj intestinálnymi príznakmi a abdominálnymi bolesťami. Nedávno bol u detí so závažným priebehom infekcie, ktorý vyžadoval intenzívnu starostlivosť, opísaný zriedkavý mnohoorgánový zápalový syndróm (multisystemic inflammatory syndrome – MIS-C), ktorý sa na začiatku označoval ako **Kawasaki like-ochorenie**, dostal v Európe pomenovanie **pediatrický inflamatórny multisystémový syndróm** v časovej súvislosti s pandémiou SARS-CoV-2 (PIMS-TS). PIMS-TS je podobný vaskulárnemu MIS u dospelých s COVID-19 opísanému v Európe a USA. Prípady PIMS sa pozorovali najmä na konci prvej vlny pandémie v krajinách Európy (10) s rozsiahlymi epidémiami COVID-19 (Francúzsko, Taliansko, Španielsko, Veľká Británia). Diagnostika 15 prípadov detí s COVID-19 vo veku 2 – 15 rokov s príznakmi MIS-C v New Yorku (19) v období 16.4. – 4. 5. 2020 s hospitalizáciou na JIS viedla k vypracovaniu definície MIS-C, ktorá zahŕňa postihnutie najmenej dvoch orgánových systémov u osôb do 21 rokov s laboratórne potvrdením COVID-19 alebo expozíciou infikovanej osobe počas 4 týždňov pred začiatkom príznakov (teplota > 38,0 °C počas ≥ 24 hod alebo subjektívny pocit teploty s trvaním viac ako ≥ 24 hod).

PIMS pripomína Kawasakiho chorobu (KCH) a syndróm toxického šoku (TSS) s príznakmi, ako sú horúčka, bolesti brucha a poškodenie srdca. Najdôležitejším rozdielom medzi PIMS a KCH je vek pacientov, PIMS sa viac vyskytuje u detí starších ako 5 rokov a KCH u detí mladších. KCH je samolimitujúca vaskulitída s abnormitami artérií stredného kalibru (aneurizmy, perikarditis, karditis) u geneticky predisponovaných detí. Etiológia KCH nie je známa, je pravdepodobné, že patogenéza ochorenia je spojená s dysreguláciou imunitného systému na infekčný agens. Spúšťačom môžu byť bežné infekcie bakteriálne (streptokoky skupiny A) a vírusové (enterovírusy, adenovírusy, EBV, koronavírusy). Incidencia KCH v Japonsku, Číne, Južnej Kórei je 10 – 30-krát vyššia ako v Európe (5 – 15/100 000 u detí do 5 rokov veku). Zvýšený výskyt Kawasaki-like ochorenia bol opísaný v provincii Bergamo v Taliansku počas epidémie SARS-CoV-2 infekcie s tridsaťnásobne vyššou incidenciou za mesiac ako za rovnaké obdobie pred piatich rokov (20). Deti mali protilátky proti SARS-CoV-2 a častejšie poškodenie srdca, preto si asociácia pandemického vírusu a Kawasaki-like ochorenia vyžaduje ešte promptnejšiu liečbu a manažment pacienta. Na zvládnutie KCH je potrebná terapia IVIG (2 g/kg) spolu s acetylsalicylovou kyselinou, antikoagulanciami, ev. glukokortikoidmi (10).

PIMS-TS má prejavy ako atypická KCH a TSS. Všetky deti mali prolongovanú zvýšenú teplotu, abdominálne bolesti a v 50 – 60 % iné črevné prejavy, ako aj konjunktivitídu, raš, iritabilitu a prejavy myokardiálneho šoku. Môžu byť prítomné aj symptómy zo strany respiračného systému spojené s dyspnoe (10). V laboratórnych vyšetreniach sú zvýšené markery zápalu, ako sú neutrofilia s lymfopéniou, CRP, D-dimér, IL-6, feritín s hypoalbuminemiou. Vo Veľkej Británii definujú PIMS-TS na základe uvedených klinických príznakov a laboratórnych nálezov s dysfunkciou jedného alebo mnohých orgánov (pod obrazom šo-

ku, poruchy kardiálnej, respiračnej, renálnej, gastrointestinálnej alebo neurologickej) vrátane detí s kritériami pre KCH. Potrebné je vylúčiť inú etiológiu bakteriálnej sepsy, stafylokokový či streptokokový syndróm toxického šoku, enterovírusovú myokarditídu a súčasne je dôležité testovanie na SARS-CoV-2 infekciu (PCR). Liečba je podobná ako pri KCH s podávaním IVIG, metylprednizónu, antibiotík, heparínu a protizápalových liekov (tocilizumab), pri závažnom priebehu s aplikáciou vazopresorov, mechanickou ventiláciou a mimotelovou membránovou oxygenáciou. Zatiaľ v EU/EEA nie je jednotná definícia PIMS-TS a ani kód pre túto diagnózu (10).

Všeobecne sa usudzuje, že riziko PIMS-TS asociovaného s COVID-19 v EU/EEA je nízke. PIMS-TS u detí nie je špecifický len pre pacientov so SARS-CoV-2 infekciou, ale môže byť komplikáciou COVID-19 (10) alebo jej neskorým prejavom. Tento syndróm sa totiž pozoroval u detí, ktoré boli PCR negatívne, ale pozitívne na prítomnosť protilátok proti vírusu, čo predpokladá expozíciu vírusu v predchádzajúcich 2 – 4 týždňoch, najčastejšie v rodinách (10). V súčasnosti sa prehodnocujú prípady infekcie vyvolané SARS-CoV-2, KCH a PIMS-TS aj podľa Bradford Hill kritérií kauzality (10). Štúdium kauzálnych vzájomných vzťahov COVID-19 ako systémovej infekcie a uvedenými stavmi spolu s rizikovými faktormi (vek, čas vzniku PIMS-TS) si vyžaduje ešte ďalšie sledovania a rozšírenie surveillance tejto nákazy o komplikácie (PIMS-TS). Jednoznačne sa odporúča, aby deti s KCH a PIMS-TS boli vyšetrované na SARS-CoV-2 infekciu, resp. by sa malo retrospektívne pátrať po infikovaných prameňoch nákazy v ich rodinách (10).

Laboratórne vyšetrenia a nálezy zobrazovacími metódami

Mnohé štúdie uvádzajú u dospelých aj u detí s COVID-19 leukopéniu, neutropéniu a u pacientov so závažnou infekciou aj lymfopéniu, znížený počet trombocytov a anémiu (13). Zvýšené markery zápalu (CRP, sedimentácia erytro-

cytov a prokalcitonín) môžu signalizovať pridruženú bakteriálnu infekciu a komplikácie (15) alebo môžu byť prejavom neadekvátnej zápalovej reakcie pri COVID-19. U detí s miernou formou ochorenia bol prokalcitonín (PCT) v norme (16). Ako rizikové faktory pre fatálnu infekciu SARS-CoV2 boli u niektorých dospelých pacientov zaznamenané zvýšený PCT a leukopénia, ale u detí sa tento vzťah nepozoroval. Zvýšenie ALT a priameho bilirubín bolo asociované s veľmi závažným priebehom ochorenia u detí (13).

Miernejšie ochorenia u detí v porovnaní s dospelými môžu byť vysvetlené aj inou imunologickou odpoveďou (CD8+ T lymfocyty a IL-6), u detí je nižšia koncentrácia IL-6 ako u dospelých, zatiaľ čo celková T bunkami sprostredkovaná imunita je u detí vyššia (10).

CT pľúc u detí s COVID-19, či už s prejavmi postihnutia HDC, alebo asymptomatických, ukázalo v 35 – 50 % normálny nález (13). COVID-19 lézie na pľúcach sú nešpecifické, môžu zahŕňať opacity mliečneho skla väčšinou subpleurálne najmä v dolných lalokoch a konsolidácie s halo efektom, čo sa zdá byť špecifické pre detských pacientov. V raných štádiách ochorenia sa pozorovali jemné zatiernenia. Xia et al. 2020 opisujú halo efekt na pľúcach u polovice pacientov a tzv. „biele pľúca“ u detí s veľmi závažným priebehom SARS-CoV-2 infekcie (17).

Podobné infekcie v začiatkoch alebo mierne ochorenia sú spojené s normálnym nálezom na **RTG pľúc**. Pri závažných COVID-19 infekciách však na snímke pľúc možno pozorovať unilaterálne alebo bilaterálne drobné alebo difúzne asymetrické opacity, intersticiálne alterácie a nodularity, ide však o nešpecifické zobrazenia (13). V európskej štúdií (2) bolo rtg vyšetrenie vykonané u 34 % pacientov – s nálezom pneumónie u 47 % z nich a u 5 % bola infekcia COVID-19 spojená s ARDS s potrebou umelej pľúcnej ventilácie.

Ultrazvukové vyšetrenie pľúc má význam pre odhalenie zmien v priebehu COVID-19, ako sú konsolidácie, pleurálne efúzie, malé subpleurálne konsolidácie, tzv. biele pľúca a B línie. Toto vyšetrenie môže odhaliť poškodenie interstícia a alveol, nepravidelnosti pleury,

ale tiež nie sú pre COVID-19 špecifické. Vyšetrenie však môže byť užitočné pre možnosť vykonať ho pri lôžku dieťaťa, teda nezaťažuje pacienta (13).

Diagnostika COVID-19

Za potvrdený prípad (13) sa považuje osoba s dôkazom RNK vírusu SARS-CoV-2 v jej biologických vzorkách (z dýchacieho traktu, krvi, stolice, cerebrospinálneho moku) pomocou RT-PCR/PCR. Dôležité je správne načasovanie odberu sterov z horných dýchacích ciest (najmä z nazofaryngu) na začiatku ochorenia, ešte v čase, keď sú u detí príznaky rinfaryngitídy, pretože neskôr už infekcia progreduje do dolných dýchacích ciest a na vyšetrenie sú vhodné bronchiálny sekret a spútum v prípade pneumónie (17, 18).

Podozrenie na COVID-19 (13) možno vysloviť u dieťaťa s pozitívnou epidemiologickou anamnézou (kontakt s podozrivou osobou 2 – 14 dní pred začiatkom ochorenia, priemerne 3 – 7 dní), aj ak je dieťa asymptomatické, ale pozitívne testované, alebo ak je prítomný

aspoň jeden z nasledujúcich indikátorov (horúčka, príznaky zo strany respiračného traktu a/alebo tráviaceho traktu, únava, laboratórne nálezy, nálezy na pľúcach pri rtg a CT vyšetrení).

Stanovenie protilátok nie je diagnostickým testom. Skriningové testovanie špecifických imunoglobulínov IgM, IgA a IgG v sére slúži na rozpoznanie prekonania ochorenia, na zisťovanie prevalencie protilátok v populácii. Protilátky IgM a IgA sú dokázateľné od 5. dňa od začiatku infekcie a IgG protilátky sú detegovateľné po 14 dňoch infekcie.

Liečba

Dosiaľ sa na liečbu COVID-19 vyskúšali najmä u dospelých rôzne antivirotiká (lopinavir/ritonavir, darunavir/cobicistat, favipiravir, remdesivir, ribavirin, oseltamivir, tocilizumab, umifenovir) a inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu, ale žiaden liek nebol vysoko účinný (13, 15). V Európe (2) sa remdesivir použil u 17 pacientov (3 %), lopinavir-ritonavir u 1 % pacientov a podobne aj oseltamivir. Imunomodulačná liečba sa

používa na potlačenie nadmernej hyperinflamácie a využíva anticytokíny, najmä proti IL-6 (tocilizumab) a proti interleukínu 1 (anakinra). V európskej štúdiu sa imunomodulátory použili u 22 detí (4 %) a rovnako po 1 % detí sa liečilo siltuximabom, imunoglobulínom, tocilizumabom a anakinrou a intravenóznym imunoglobulínom (2). U štyroch detí s ARDS a nálezom na RTG pľúc sa použili dvoj- až trojkombinácie antivirotik. Faktory, ktoré iniciovali podávanie antivirotik alebo imunomodulačnej terapie, zahŕňali malignitu, ochorenie srdca alebo dýchacích ciest (pneumónia), imunosupresívnu liečbu, chemoterapiu, ARDS a vírusovú koinfekciu.

Závažnejšie prípady si vyžadujú terapiu kyslíkom a v prípade pridruženej bakteriálnej infekcie aj liečbu antibiotikami. U pacientov s refraktérnou hypoxiou a respiračnou nedostatočnosťou sa indikuje umelá pľúcna ventilácia, avšak menej často ako u dospelých (15). Kortikosteroidy (metylprednizón) sú odporúčané na liečbu komplikácií pri COVID-19 (ARDS, septický šok, encefal-

lopatia a prejavy krvácania) podobne ako dexametazón.

Prognóza COVID-19

COVID-19 u detí má miernejší a ľahší priebeh, s uzdravením v priebehu 1 – 2 týždne, ako aj lepšiu prognózu v porovnaní s dospelými, a to aj v prípade závažného priebehu infekcie (13, 15, 17).

Epidemiologické opatrenia

Preventívne opatrenia zahŕňajú nešpecifické, ale účinné základné hygienické prístupy (18), ako sú nosenie rúšok vo vnútorných priestoroch (aj v dopravných prostriedkoch), dodržiavanie odstupov aspoň 2 m (zákaz hromadných podujatí), časté umývanie a dezinfekciu rúk a dekontamináciu povrchov, predmetov a toaliet. V niekoľkých štúdiách pri epidemiologických vyšetreniach rodinných kontaktov sa dokázalo, že choré dieťa bolo len ojedinele primárnym prameňom nákazy pre rodinu a spolužiakov či učiteľov v škole alebo v kolektívoch (10, 14), preto nie je zatiaľ dôvod zatvárať školy, najmä nie pre najnižšie ročníky detí. Špecifickým preventívnym opatrením bude očkovanie dostatočne imunogénnymi a málo reaktogénnymi vakcínami a sledovanie zaočkovanosti, prevalence protilátok v populácii a stupňa dosiahnutia kolektívnej ochrany.

Represívne opatrenia zahŕňajú vyšetrenie osôb podozrivých z nákazy senzitivnými a dostatočne špecifickými testami a v prípade positivity ich izoláciu, vyhľadávanie a testovanie kontaktov (rodičov, súrodencov, spolužakov), karanténu počas 10 – 14 dní a dezinfekciu v ohnisku nákazy (najčastejšie rodina, kolektív, oddelenie nemocnice).

Záver a odporúčania

COVID-19 u detí je väčšinou mierne infekcia, najčastejšie pod obrazom rinofaryngitídy, môžu byť aj príznaky zo strany tráviaceho traktu alebo môže prebiehať asymptomaticky, čo môže byť jedným z vysvetlení malého počtu publikovaných údajov a tým aj oveľa nižšieho

výskytu infekcie u detí oproti dospelým. Len malá časť infekcií, najmä u detí s inou závažnou chorobou, si pre pneumóniu a ARDS vyžaduje hospitalizáciu na JIS a umelú pľúcnu ventiláciu. COVID-19 u detí má lepšiu prognózu ako ochorenia u dospelých a nižšiu letalitu, menej ako 1% infekcií končí smrteľne. Na odporúčanie čo najvhodnejšej antivírusovej a imunoimodulačnej liečby infekcie sú potrebné ďalšie štúdie. Najčastejším prameňom COVID-19 pre deti sú ich rodičia, preto je dôležité vyhľadanie kontaktov a ich testovaním odhalenie asymptomatických nosičov medzi dospelými, ale aj deťmi na zníženie šírenia a cirkulácie vírusu v populácii. Včasná diagnostika systémovej infekcie SARS-CoV-2, ako aj pediatrického multisystémového inflamatorného syndrómu (PIMS) vedie k zlepšeniu prognózy nákazy u detí, zbavenia infekčnosti a zníženia rizika fatálnej infekcie. Pokiaľ nebudú k dispozícii účinné vakcíny, majú dôležitú úlohu v spomalení šírenia nákazy základné hygienické preventívne a represívne opatrenia.

Vyhlásenie o bezkonfliktnosti:

Autor nemá potenciálny konflikt záujmov v súvislosti s informáciami uvedenými v texte.

Literatúra

1. COVID-19 Dashboard by Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) – COVID-19 Map. [online]. Available from: <<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>>.
2. Götzinger F*, Santiago-García B*, Noguera-Julian A, et al. on behalf of the ptbnet COVID-19 Study Group COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020. Published on line 25 July 2020. Available from: <[https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30177-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30177-2)>.
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. Coronavirus Investigating, and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-733.
4. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5:536-44.
5. Lee J, Storch GA. Characterization of human coronavirus OC43 and human coronavirus NL63 infections among hospitalized children < 5 years of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:814-820.

6. Li Y, Guo F, Cao Y, Li L, Guo Y. Insight into COVID-19 for pediatricians. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(5):E1-E4. doi:10.1002/ppul.24734.
7. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus disease 2019 in children—United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:422-26.
8. COVID-19 National Incident Room Surveillance Team. COVID-19, Australia: epidemiology report 11 (reporting week 12 April 2020). *Commun Dis Intell*. 2020;44.
9. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1663-1665. doi:10.1056/NEJMc2005073
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children. May 15, 2020. Available from: <<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-and-sars-cov-2-rapid-risk-assessment>>.
11. Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatr*. 2020;109(6):1082-1083. doi:10.1111/apa.15271.
12. 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(4):502-505. doi:10.1038/s41591-020-0817-4.
13. Ciuca IM. COVID-19 in Children: An Ample Review Risk Management and Healthcare Policy Risk Management and Healthcare Policy. 2020;13:661-669.
14. Lee B, Raszka WV. COVID-19 Transmission and Children: The Child is Not to Blame. *Pediatrics*. 2020;146(2):e2020004879.
15. Salvatore ChM, Han J-Y, Acker KP, et al. Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: an observation cohort study www.thelancet.com/child-adolescent Published online July 23, 2020. Available from: <[https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30235-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30235-2)>.
16. 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.
17. Xia W, Shao J, Guo Y, et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID19 infection: Different points from adults. *Pediatric Pulmonology*. 2020;55:1169-1174. [online]. Available from: <<https://doi.org/10.1002/ppul.24718>>.
18. Fang F, Zhao D, Chen Y. Recommendations for the diagnosis, prevention, and control of the 2019 novel coronavirus infection in children (first interim edition). *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020;145(6):e20200834.
19. Riphagen S, Gomez X, Gonzales-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020. doi: 10.1016/S01406736(20)31094. Available from: <[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31094-1/fulltextexternal icon](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31094-1/fulltextexternal icon)>.
20. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31129-6. Available from: <[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31103-X](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31103-X)>.

Doc. MUDr. Margita Špaleková, PhD.
Ústav epidemiológie LF UK
Špitálska 24, 813 72 Bratislava
margita.spalekova@fmed.uniba.sk

