

Україна

НАДАННЯ ПІДТРИМКИ УКРАЇНІ У РОЗВИТКУ СУЧАСНОЇ СИСТЕМИ ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я

Переклад оцінки ризику Європейського центру з
профілактики та контролю захворювань

“Дитячий мультисистемний запальний синдром та
інфекція SARS-CoV-2 у дітей”

Червень 2020

Контакти:

Керівник проекту

Предраг Дюріч, MD, PhD

Тел.: +380 44 425 43 54

Електронна пошта:

Predrag.Duric@gfa-group.de

Україна

НАДАННЯ ПІДТРИМКИ УКРАЇНІ У РОЗВИТКУ СУЧАСНОЇ СИСТЕМИ ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я

Дитячий мультисистемний запальний синдром
та інфекція SARS-CoV-2 у дітей

Підготовлено Європейським центром
з профілактики та контролю захворювань

Адреса

Офіс Проекту GFA у Києві, Україна

04071, Київ, вул. Ярославська 41





Уряд України взяв на себе серйозні зобов'язання щодо впровадження порядку денного реформування, керуючись Угодою про асоціацію Європейського Союзу (ЄС) з 2017 року. Угода про асоціацію зобов'язує Україну співпрацювати в економічних, судових та фінансових реформах для наближення її політик та законодавства до тих, що в ЄС. ЄС надає Україні політичну та фінансову підтримку, доступ до досліджень та знань та пільговий доступ до ринків ЄС. Україна є пріоритетним партнером у Східному партнерстві ЄС. Угода про асоціацію між ЄС та Україною визначає законодавство та практику у сфері громадського здоров'я як пріоритетний напрямок гармонізації.

Загальна мета Проекту Підтримка України у розвитку сучасної системи громадського здоров'я це підтримка модернізації та розвитку стійкої системи громадського здоров'я, яка здатна забезпечити стандарти профілактики та контролю захворювань відповідно до законодавства, вимог та практики ЄС.

Пандемія COVID-19, що виникла на початку 2020 року, є безпрецедентним викликом для систем громадського здоров'я у світі, включаючи Україну. Це також виявило багато недоліків у системах громадського здоров'я. Європейський центр контролю та профілактики захворювань, як провідна установа ЄС у сфері громадського здоров'я, постійно здійснює моніторинг ситуації та готує на основі доказів керівні принципи та їхнє оновлення. Ці вказівки, вже перекладені на українську мову, можуть допомогти українським професіоналам успішно реагувати на пандемію.



Європейський
центр
з профілактики та
контролю
захворювань

Експрес-оцінка ризику Європейського центру з профілактики та контролю захворювань

Дитячий мультисистемний запальний синдром та інфекція SARS-CoV-2 у дітей

15 травня 2020 року

Вступ

Кілька країн, які постраждали від пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19), нещодавно повідомили про випадки госпіталізації дітей в реанімацію у зв'язку з рідкісним дитячим мультисистемним запальним синдромом (ДМЗС). Представлені ознаки та симптоми являють собою поєднання ознак хвороби Кавасаки (ХК) і інфекційно-токсичного шоку (ІТШ) та характеризуються, зокрема, лихоманкою, болями в животі та ураженням серця. Було висловлено гіпотезу про можливий зв'язок у часі цього стану з інфекцією SARS-CoV-2, оскільки деякі з дітей, які були протестовані на інфекцію SARS-CoV-2, показали позитивний результат або в тестах полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), або в серологічному дослідженні.

Загалом у країнах ЄС/ЄЕЗ і Сполученому Королівстві у 2020 році було зареєстровано близько 230 підозрюваних випадків цього нового дитячого мультисистемного запального синдрому, який тимчасово асоціюється з інфекцією SARS-CoV-2 (ДМЗС-ІТШ), включаючи два смертельні випадки, один у Сполученому Королівстві і один у Франції. Ці випадки перебувають наразі на етапі подальшого розслідування. До теперішнього часу епідеміологічні дослідження показали, що діти, судячи з наявної інформації, меншою мірою схильні до впливу COVID-19. Тільки 2,1 % всіх лабораторно підтверджених випадків COVID-19, зареєстрованих Європейською мережею епіднагляду (TESSy), припадали на вікову групу від 0 до 14 років.

Пропонована цитата: Європейський центр з профілактики та контролю захворювань. Дитячий мультисистемний запальний синдром та інфекція SARS-CoV-2 у дітей – 15 травня 2020 року. ЄЦПКЗ: Стокгольм; 2020 рік.

© Європейський центр з профілактики та контролю захворювань, Стокгольм, 2020 рік

На сьогоднішній день зв'язок між інфекцією SARS-CoV-2 і цією новою нозологічною формою – мультисистемним запаленням – поки не встановлено, хоча такий зв'язок представляється правдоподібним.

Наразі ризик оцінюється наступним чином:

- Загальний ризик COVID-19 у дітей в країнах ЄС/ЄЕЗ і Сполученому Королівстві зараз вважається **низьким**, виходячи з **низької** ймовірності розвитку COVID-19 у дітей і **помірного** впливу такого захворювання.
- Загальний ризик ДМЗС-ТШ у дітей в країнах ЄС/ЄЕЗ і Сполученому Королівстві вважається **низьким**, виходячи з **дуже низької** ймовірності розвитку ДМЗС-ТШ у дітей і **високого** впливу такого захворювання.

Незважаючи на те, що клінічне лікування цих дітей має абсолютний пріоритет, збір даних в країнах ЄС/ЄЕЗ і Сполученому Королівстві зміцнить базу знань про це рідкісне захворювання і дозволить краще аналізувати ці випадки. Аналіз даних епідагляду міг би прояснити поширеність ХК/ДМЗС і виявити найбільш уразливі вікові групи та фактори ризику для обох станів.

ЄЦПКЗ домовився з державами-членами ЄС/ЄЕЗ і Сполученим Королівством про реєстрацію ДМЗС як можливе ускладнення, про яке слід повідомляти в рамках епідагляду за COVID-19 на рівні ЄС. Дослідження повинні бути спрямовані на а) визначення ролі SARS-CoV-2 у патогенезі ДМЗС-ТШ і b) відповіді на решту інших важливих запитань.

Необхідно повідомити про ризик з метою підвищення обізнаності медичної спільноти про ДМЗС-ТШ та інформування батьків і осіб, які доглядають за хворими, про ознаки та симптоми захворювання. Слід підкреслити важливість своєчасного контакту з медичним працівником. У повідомленні про ризик слід підкреслити, що ДМЗС-ТШ є рідкісним захворюванням, і що його потенційний зв'язок з COVID-19 не встановлено і наразі не вивчено належним чином.

Передісторія події

31 грудня 2019 року в Ухані, провінція Хубей, Китай, було зареєстровано кілька випадків пневмонії невідомої етіології. 9 січня 2020 року Центр з контролю та профілактики захворюваності в Китаї повідомив про те, що збудником цього спалаху хвороби є новий коронавірус, який зараз має назву SARS-CoV-2. З 31 грудня 2019 року і станом на 15 травня 2020 року країнами ЄС/ЄЕЗ і Сполученим Королівством було зареєстровано 1 286 952 випадки COVID-19, включаючи 153 361 випадок смерті [1]. Детальна інформація про зареєстровані до теперішнього часу випадки COVID-19 розміщена на спеціальній веб-сторінці ЄЦПКЗ [2].

27 квітня 2020 року органи охорони здоров'я Сполученого Королівства повідомили про наявність у низки важкохворих дітей ознак циркуляторного шоку і гіперзапального стану з характеристиками, які відповідають токсичному шоку або ХК (Таблиця 1). У деяких протестованих дітей також виявили позитивну реакцію на інфекцію SARS-CoV-2. Випадок класичної ХК паралельно з COVID-19 вже було зафіксовано у США 7 квітня [3].

1 травня Королівський коледж педіатрії та дитячого здоров'я опублікував рекомендації щодо клінічного ведення дітей з картиною дитячого мультисистемного запального синдрому, пов'язаного у часі з інфекцією SARS-CoV-2 (ДМЗС-ТШ), і запропонував визначення випадку інфікування [4].

4 травня Департамент охорони здоров'я і психічної гігієни міста Нью-Йорка випустило попередження для виявлення дітей з ДМЗС-ТШ у нью-йоркських лікарнях [68], а станом на 10 травня щонайменше 85 дітей у Нью-Йорку, згідно з повідомленнями, мали запальний синдром. Троє з них померли в результаті ІТШ, пов'язаного з інфекцією SARS-CoV-2, а ще два випадки смерті наразі перебувають на стадії розслідування [5].

6 травня були опубліковані демографічні дані, результати клінічних досліджень, результати візуалізації, лікування і припинення захворювання у восьми британських дітей, в яких спостерігалася картина дитячого мультисистемного запального синдрому. З восьми дітей троє мали негативний результат тестування методом ПЛР-ЗТ на SARS-CoV-2; троє – негативний результат ПЛР-ЗТ, але могли контактувати з носіями вірусу SARS-CoV-2; і ще двоє – позитивний результат тесту на SARS-CoV-2 [6].

У Франції та Італії спостерігали незвично велику кількість дітей з ІТШ (з деякими особливостями, що нагадують ХК) у педіатричному відділенні інтенсивної терапії; у деяких з цих дітей тест на SARS-CoV-2 також виявився позитивним [7,8]. У Франції станом на **12 травня** повідомляли про 125 підозрілих випадки, 65 з яких вважалися ДМЗС-ТШ, а ще 15 мали ймовірний зв'язок з COVID-19 [7,9]. У провінції Бергамо в Італії з 1 січня 2020 року було зареєстровано приблизно 10 можливих випадків хвороби Кавасакі, вісім з яких були перенесено у категорію ДМЗС-ТШ [8,10].

Австрія, Греція та Швеція повідомили про відсутність загального збільшення кількості випадків ХК (Таблиця 1). В азійських країнах, таких як Японія і Південна Корея (приватне повідомлення з Обміну знаннями клінічної мережі ВООЗ про COVID-19), де ХК набагато більш поширена, ніж у Європі, збільшення кількості випадків захворювання не спостерігалось. Використовуючи Систему раннього попередження та реагування ЄС (СРПР), Австрія, Німеччина і Португалія повідомили про позитивні результати тестів пацієнтів з ДМЗС-ТШ на SARS-CoV-2 (Таблиця 1).

Про кілька додаткових випадків ДМЗС повідомляли засоби масової інформації Канади (n = 12) і Швейцарії (n = 3) (Таблиця 1) [11,12].



Таблиця 1. Розподіл і характеристики зареєстрованих випадків ДМЗС у країнах ЄС/ЄЕЗ у 2020 році станом на 12 травня 2020 року

Країна	Дата подання звітності у 2020 році	Кількість повідомлених випадків інфікування	Середній вік у роках (діапазон)	Статус наявності інфекції SARS-CoV-2	Інші суміжні патогенні мікроорганізми	Клінічні прояви	Кількість смертельних випадків	Джерела (посилання)
Австрія	29 квітня 2020 р.	1	11 років	Позитивний результат тесту на COVID-19 методом ПЛР до погіршення симптомів, за два тижні позитивний результат тесту на антитіла IgG	Стрептококки групи А	Гіперзапальний стан із симптомами зі сторони черевної порожнини, високою температурою, циркуляторним шоком, ДВЗ-синдромом та підвищеними показниками запалення	0	СРПР
Канада	3 травня 2020 року	12	NS	NS	NS	Атипова ХК	NS	ЗМІ [11]
Франція	14 травня 2020 року	125	(<1 - ≥ 15 років)	Позитивний результат ПЛР і серологічного тесту (65) 19 можливих зв'язків з COVID-19 29 результатів тестів ще не отримано 16 невідомих статусів	NS	Гіперзапальний стан з особливостями, характерними для ІТШ або ХК	1	Посадова особа [9]
Німеччина	11 травня 2020 року	5	8 (3-14)	Позитивний	Немає	Гіперзапальний стан з особливостями, характерними для ІТШ або ХК	NS	СРПР
Греція	11 травня 2020 року	1	NS	Негативний	NS	NS	NS	Посадова особа: (особисте повідомлення)
Італія	13 травня 2020 року	10	7,5	Позитивний серологічний результат (8), з яких у 2 осіб також було підтверджено позитивний результат методом ПЛР	NS	Класична ХК (5), включаючи не ексудативний кон'юнктивіт, аномалії кисті і стопи (тобто еритема та/або тверде ущільнення) і поліморфний висип,	0	Публікація: [8]



Країна	Дата подання звітності у 2020 році	Кількість повідомлених випадків інфікування	Середній вік у роках (діапазон)	Статус наявності інфекції SARS-CoV-2	Інші суміжні патогенні мікроорганізми	Клінічні прояви	Кількість смертельних випадків	Джерела (посилання)
				В однієї особи тест показав позитивний результат одразу після високої дози ВВІГ; тест був непереконливим		зміни губ та ротової порожнини, бічно-шийна лімфаденопатія, діарея Неповна ХК (5), включаючи бульбарний не ексудативний кон'юнктивіт; зміни губ та/або ротової порожнини; поліморфний висип, ішемічна аневризма навколосерцевого випоту, діарея		
Люксембург	30 квітня 2020 року	5	NS	Один позитивний серологічний тест на SARS-CoV-2 Два негативних, але з ознаками інфекції Два негативних	NS	Атипова ХК	NS	СРПР
Португалія	4 травня 2020 року	1	13	Позитивний результат серологічного тесту на SARS-CoV (позитивний результат на антитіла IgG) і негативний за результатами ПЛР-ЗТ.	NS	Висока температура > 39 °С, двосторонній кон'юнктивіт, біль в грудях і животі, низький рівень прокальцитоніну і ІЛ-6: 365 пг/мл; С-реактивний білок: 400 мг/дл, рівень тропоніну 4000 нг/мл, міокардит без ішемії і змін ЕКГ, Характеристики ХК ТШС: ураження шкіри передали на біопсію, її результати очікуються. Рентген грудної клітини показав важку форму пневмонії COVID-19	0	СРПР



Країна	Дата подання звітності у 2020 році	Кількість повідомлених випадків інфікування	Середній вік у роках (діапазон)	Статус наявності інфекції SARS-CoV-2	Інші суміжні патогенні мікроорганізми	Клінічні прояви	Кількість смертельних випадків	Джерела (посилання)
Іспанія	10 травня 2020 року	22 (включаючи ХК)	6,6 (6-13 місяців)	71 % позитивних результатів тестування на SARS-CoV-2 методом ПЛР-ЗТ або серологічного тесту	hMPV (2), Стафілокок епідермальний (2), риновірус (1)	Дисфункція міокарду, лихоманка, висип, кон'юнктивіт, симптоми зі сторони органів травлення, потреба в кисні, маркери запалення. Тільки 35 % цих пацієнтів відповідають критеріям повної або неповної ХК.		Посадова особа: (особисте повідомлення)
Швеція	12 травня 2020 року	3	<12 років	Один позитивний результат тестів методом ПЛР-ЗТ та один позитивний результат серологічного тесту на SARS-CoV-2, і один негативний результат тестування методом ПЛР-ЗТ.	NS	ХПК	0	СРПР
Швейцарія	1 травня 2020 року	3	NS	NS	NS	NS	NS	ЗМІ [12]
Сполучене Королівство	27 квітня 2020 року	NS	NS	NS	NS	Ознаки циркуляторного шоку і гіперзапального стану з ознаками, характерними для ІТШ або ХК	NS	СРПР
Сполучене Королівство	6 травня 2020 року	8	8 (4-14)	3 негативні результати тестів на SARS-CoV-2 і 3 негативні результати, але пацієнти, можливо, контактували з носіями вірусу	Аденовірус та вірус герпесу (1)	Жар, діарея, болі в животі, головні болі, кон'юнктивіт, висипи, блювота, дисфагія, механічна вентиляція	1	Публікація [6]



Країна	Дата подання звітності у 2020 році	Кількість повідомлених випадків інфікування	Середній вік у роках (діапазон)	Статус наявності інфекції SARS-CoV-2	Інші суміжні патогенні мікроорганізми	Клінічні прояви	Кількість смертельних випадків	Джерела (посилання)
				2 підтверджених позитивних випадки інфікування SARS-CoV-2				
Сполучене Королівство	8 травня 2020 року	40	11 (діапазон від 11 місяців до 17 років)	12/37 позитивних результатів тестування методом ПЛР, 17/20 позитивних результатів тестування на IgG, у 54 % були ознаки інфекції Sars-CoV-2	Віремія ВЕБ	NS	1	Публікація: у пресі (особисте повідомлення)
США	7 квітня 2020 року	1	6 місяців	Позитивний	NS	Лихоманка, стійкий еритематозний плямистий висип аномального вигляду, синусова тахікардія (200 ударів на хвилину), тахипнея з насиченням кисню на 100 %, дратівливість, кон'юнктивіт по краю ока, сухі потріскані губи, гіпонатріємія і гіпоальбумінемія		Публікація: [3]
США (штат Нью-Йорк)	10 травня 2020 року	85	(2-15)	Частина хворих показала позитивний результат тестування на COVID-19	NS	NS	3 (ще 2 випадки смерті наразі розслідуються)	Посадова особа: [5]

ДВС: дисеміноване внутрішньосудинне згортання; ВЕБ: вірус Епштейна-Барра; ЄС/ЄЕЗ: Європейський союз і Європейська економічна зона; HERV: вірус герпеса: ендогенний ретровірус людини; hMPV: метафнеумовірус людини; ХК: хвороба Кавасакі; ХПК: хвороба, подібна до хвороби Кавасакі;

NS: не вказано; Сполучене Королівство: Великобританія; США: Сполучені Штати Америки, СРПР: Система раннього попередження та реагування.



Передісторія захворювання

Дитячий мультисистемний запальний синдром, тимчасово пов'язаний з інфекцією SARS-CoV-2 (ДМЗС-ТШ)

Перший опис клінічного випадку дитини з ХК і паралельним інфікуванням COVID-19 був опублікований у Сполучених Штатах 7 квітня 2020 року. Цей випадок стався з 6-місячною дівчинкою, госпіталізованою зі стійкою лихоманкою і мінімальними респіраторними симптомами, з класичним діагнозом ХК і позитивним результатом тесту на COVID-19 методом ПЛР-ЗТ [3]. Після цього першого звіту країни зі спалахами SARS-CoV-2 повідомили про нові випадки ДМЗС-ТШ (див. Таблицю 1 вище). ДМЗС-ТШ, згідно з початковими повідомленнями, має низку клінічних ознак, властивих ХК у дітей (наприклад, стійка лихоманка, серцева недостатність), але також демонструє значні відмінності, наприклад, в плані уражених вікових груп (в основному це діти > 5 років, у порівнянні з класичною формою ХК). Згідно з повідомленнями засобів масової інформації, наукових публікацій і з офіційними звітами, зараз у Європі і Північній Америці розслідується понад 300 підозрюваних випадків класичної ХК або ДМЗС-ТШ (Таблиця 1).

Нижче ми наводимо наукові дані про класичну ХК, COVID-19 і ДМЗС-ТШ у дітей, а також доступну клінічну інформацію щодо виявлених і зареєстрованих випадків ДМЗС-ТШ до 13 травня 2020 року.

Хвороба Кавасакі

Характеристики захворювання

ХК – це васкуліт у дітей, який не потребує лікування [13]. Найбільш важливим ускладненням ХК є патології артерій (аневризми середньорозмірних артерій, гігантські аневризми коронарних артерій, перикардит і кардит). Невеликий відсоток дітей може мати шоківий синдром ХК [14].

Діагностичних тестів для ХК не існує. Діагноз ставиться на основі тривалої лихоманки (> 5 днів) і відповідності пацієнта, як мінімум, чотирьом наступним критеріям: двосторонній кон'юнктивіт, зміни губ або слизової оболонки рота (полуничний язик), висип на шкірі, зміни в кистях або стопах (еритема, набряк, ущільнення, злущування шкіри) і цервікальна лімфаденопатія, принаймні, з одним вузлом > 1,5 см в діаметрі [16-18].

Етіологія ХК залишається невідомою, але, за припущенням, відбувається інфікування пацієнта поширеними патогенними мікроорганізмами, які викликають імунітоопосередковану відповідь, яка веде до розвитку ХК у генетично схильних дітей [18]. Про цю хворобу повідомлялося у зв'язку з різними інфекційними збудниками, включаючи бактерії (в основному, стрептококки групи А), грибки і віруси, в тому числі ентеровіруси, аденовіруси, коронавіруси людини, вірус парагрипу та вірус Епштейна-Барра [13]. На сьогодні причинно-наслідковий зв'язок цього захворювання з атиповою пневмонією SARS-CoV-2 не встановлено.

Захворюваність на ХК

Незважаючи на те, що у промислово розвинених країнах ХК є основною причиною розвитку серцевих захворювань у дітей, вона зустрічається доволі рідко [19]. В Європі ХК реєструється в середньому у 5-15 з 100 000 дітей у віці до 5 років щорічно: Англія (5-8/100 000), Німеччина (7,2/100 000), Данія (4,9/100 000), Фінляндія (7,2/100 000), Франція (9,0/100 000), Італія (14,7/100 000), Ірландія (15,2/100 000) і Швеція (6,2/100 000) [20 -23]. У США щорічно на 100 000 дітей

молодше п'яти років припадає 19 дітей з ХК [24]. Захворюваність на ХК в країнах Північно-Східної Азії, таких як Японія, Південна Корея, Китай і Тайвань, у 10-30 разів вища, ніж у США чи Європі [25].

Клінічне ведення і лікування хвороби Kawasaki

Діти з підозрою або діагнозом ХК зазвичай потребують госпіталізації для обстеження, спостереження та лікування. Препаратом першого ряду для лікування ХК вважається внутрішньовенний імуноглобулін (ВВІГ) у високих дозах (2 г/кг); він ефективний для зниження ризику розвитку ішемічної хвороби коронарних артерій за умови його введення протягом 10 днів з моменту розвитку лихоманки. На додаток до ВВІГ, боротьби із запаленням використовують ацетилсаліцилову кислоту, глюкокортикоїди і моноклональні антитіла проти ФНП [26].

Швидка діагностика ХК і її лікування ВВІГ дозволяють запобігти патологіям коронарних артерій (ПКА). Без своєчасного лікування ПКА, і зокрема аневризми, можуть виникати у до 25% дітей з ХК [26,27]. У деяких дітей спостерігається резистентність до лікування ВВІГ [27]. До 10-20% дітей можуть не реагувати на лікування ВВІГ, і зазвичай вважається, що вони схильні до високого ризику розвитку ПКА [26,27]. Прогностичним фактором довгострокових ускладнень вважаються гігантські аневризми коронарних артерій [20,26].

COVID-19 у дітей

Станом на 13 травня 2020 року діти становлять дуже малу частку з 576 024 підтверджених лабораторними дослідженнями випадків COVID-19, про які було повідомлено TESSy у вигляді даних про конкретні випадки захворювання у дітей з відомим віком (0-4 роки (n = 3782, 0,7%), 5-9 років (n = 3360, 0,6%), і 10-14 років (n = 4983, 0,9%)). Серед дітей та підлітків захворювання фіксувалося трохи частіше серед хлопців, аніж серед дівчат (у віці 15 років і молодше, співвідношення хлопців та дівчат 1,1: 1,0), і рідше серед осіб у віці 15 років і старше (співвідношення чоловіків і жінок 0,8:1,0) [28]. Віковий розподіл, який спостерігається в країнах ЄС/ЄЕЗ і Сполученому Королівстві, відображає політику тестування і визначення випадків інфікування, яка зазвичай передбачає наявність симптомів. Можливо, невелика частка випадків, зареєстрованих серед дітей, відображає нижчий ризик розвитку симптомів COVID-19 у дітей або той факт, що у дітей зазвичай спостерігаються більш м'які симптоми, що пояснює відсутність пріоритетного тестування дітей.

Об'єднані дані по TESSy і дані по конкретних країнах доступні у низці онлайн-звітів, які щотижня публікуються на веб-сайті ЄЦПКЗ: <https://covid19-surveillance-report.ecdc.europa.eu/>.

Симптоми

Схоже, що COVID-19, як і SARS та MERS, рідше спостерігаються у дітей, і в них симптоми, як правило, менше виражені, ніж у дорослих [28-32]. Найбільш часто фіксуються такі симптоми, як жар і кашель [33,34]. У зв'язку з легкою формою прояву хвороби у дітей, схоже, що дітям також рідше проводять тестування [31]. У великій загальнонаціональній серії випадків з Китаю, яка налічує 2135 випадків інфікування дітей, тільки 34,1 % з них були лабораторно підтверджені, а 4,4 % з них протікали безсимптомно [36]. За даними систематичного огляду 12 серій випадків інфікування у Китаї, в яких від 6 до 2143 дітей були інфіковані SARS-CoV-2, було виявлено велику кількість дітей, інфікованих SARS-CoV-2, з раусі-симптомами і без симптомів [32]. У п'яти найбільших дослідженнях, включених у

систематичний огляд, повідомлялося про 4-28 % безсимптомних хворих [32]. У групі зі 100 італійських дітей з інфекцією SARS-CoV-2, обстежених протягом періоду з 3 по 27 березня, 21 % не мали симптомів [34], в той час як багатоцентрове італійське дослідження 168 дітей у віці від 1 дня до 17 років з інфекцією SARS-CoV-2 виявило 2,5 % безсимптомних випадків [33].

Серед випадків, зафіксованих у TESSy, з наявними даними про клінічні симптоми спостерігалася U-подібна закономірність у віковому розподілі частки безсимптомних випадків. Частка безсимптомних випадків інфікування була вищою у наступних вікових групах: до п'яти років, 5-9 років, 10-14 років та 80 років і старше, і склала 15 % (103/679 випадків), 19 % (116/603), 17 % (159/940) і 12 % (800/6606) випадків, відповідно. Навпаки, частка безсимптомних випадків інфікування була нижчою серед осіб у віці 15-44 років і 45-79 років, склавши 8 % (2173/28 059) і 6 % (2301/35 637) випадків у цих вікових групах, відповідно. Ці цифри не точно відображають реальну частку безсимптомних випадків у кожній віковій групі. Це пов'язано з тим, що для того, аби пройти тестування, пацієнт повинен відповідати певним критеріям, до яких, як правило, включено наявність симптомів. Цифри також жодною мірою не відображають реальну ситуацію,

Тяжкість перебігу

Різні дослідження свідчать про легку форму перебігу захворювання у 10-60 % дітей, здебільшого у вигляді захворювань верхніх дихальних шляхів з лихоманкою. Попри те, що перебіг хвороби у дітей, як правило, є легшим, коротшим і супроводжується респіраторними або шлунково-кишковими симптомами, у дітей також була зафіксована і важка форма захворювання [31].

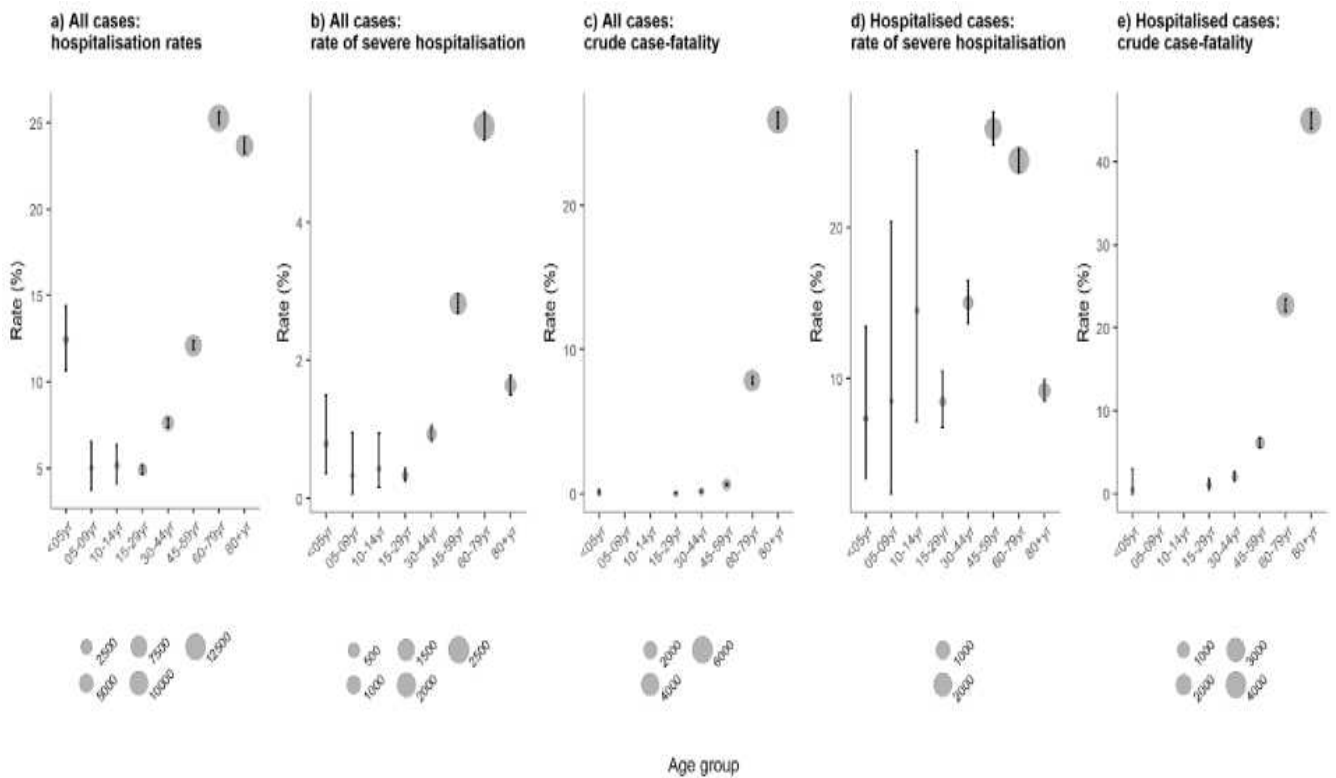
Систематичний огляд 12 серій випадків інфікування з Китаю показав, що помірний перебіг хвороби з легкою пневмонією зустрічався найбільш часто, у 39-82 % пацієнтів, в той час як у 8 % госпіталізованих дітей фіксували важкий або дуже важкий перебіг, включаючи смертельні випадки [32]. Критично хворі діти склали менше ніж 1 % від усіх зареєстрованих випадків інфікування в Китаї за результатами раннього аналізу [36,37]. Останні дані із США показали, що 5,7-20 % дітей, які захворіли, були госпіталізовані, більшість із них – немовлята [39]. Нещодавнє дослідження, проведене в Італії за участю 11 виключно педіатричних лікарень і 51 педіатричного відділення по всій Італії, показало, що госпіталізація обернено пропорційна віку ($p < 0,01$; точний тест Фішера) [33], і ця ж ситуація описана в даних TESSy [28].

Дані у TESSy демонструють підвищений рівень госпіталізації серед дітей у віці до п'яти років (12,5 %; 95 % довірчий інтервал (ΔI): 10,7-14,4 %) у порівнянні з особами у віці 5-29 років, перед різким зростанням пропорційно до віку. Така закономірність присутня у більшості країн, по яких є дані про такий результат, і, ймовірно, відображає нижчий поріг госпіталізації дітей молодшого віку. Однак, важка форма перебігу захворювання (яка потребує госпіталізації у відділення інтенсивної терапії та/або респіраторної підтримки) не є більш імовірною серед дітей у віці до п'яти років у порівнянні з іншими дітьми у віці 5-14 років (рис. 2). У дітей також відносно коротший період часу від розвитку хвороби до госпіталізації та від госпіталізації до виписки, ніж у дітей старших вікових груп [28]. Серед дітей у віці до 15 років, за наявності інформації про загальний стан здоров'я, у госпіталізованих дітей з більшою імовірністю були присутні супутні захворювання, аніж серед дітей, які не були госпіталізовані (таблиця 2).

Станом на 13 травня 2020 року смертність серед осіб у віці до 15 років фіксувалася вкрай

рідко; в TESSy зареєстровано лише чотири випадки смерті серед цієї вікової групи з 44 695 (0,009 %). Це відповідає загальній кількості випадків смерті на рівні 0,06% серед осіб у віці до 15 років, проти 16,9 % серед осіб у віці 15 років і старше, що значною мірою обумовлено смертністю серед пацієнтів у віці 60 років і старше (рис. 2) [28].

Малюнок 2. Вікові показники важких наслідків хвороби, дані TESSy, ЄС/ЄЕЗ і Сполучене Королівство, 13 травня 2020 року



- a) Всі випадки: кількість госпіталізацій
- b) Всі випадки: кількість госпіталізацій у тяжкому стані
- c) Усі випадки: кількість смертей
- d) Випадки госпіталізації: кількість госпіталізацій у тяжкому стані
- e) Випадки госпіталізації: кількість смертей

Кількість (%)
Вікова група

Примітка: значення по осі Y на кожному графіку відрізняються; смуги погрешностей відповідають 95% довірчим інтервалам; госпіталізація у тяжкому стані: госпіталізація у відділення інтенсивної терапії та/або потреба у респіраторній підтримці; випадки смерті: частка смертей серед загальної кількості зареєстрованих випадків. Джерела: дані отримано від підгрупи країн, які подають звіти у TESSy та мають достатні дані про важкі випадки, зокрема: а) Австрія, Хорватія, Кіпр, Естонія, Ірландія, Італія, Латвія, Литва, Люксембург, Норвегія, Польща, Португалія, Словаччина і Великобританія; б) Кіпр, Естонія, Ірландія, Італія, Латвія, Литва, Люксембург, Мальта, Норвегія, Польща, Португалія та Словаччина; с) Австрія, Німеччина, Греція, Ірландія, Ісландія, Кіпр, Латвія, Литва, Мальта, Польща, Словаччина, Хорватія, Чеська Республіка, Естонія, Фінляндія, Ірландія, Італія, Кіпр,

Латвія, Мальта, Польща, Португалія та Словаччина; d) Австрія, Німеччина, Ірландія, Кіпр, Латвія, Литва, Мальта, Норвегія, Польща, Словаччина, Фінляндія, Чеська Республіка, Швеція та Естонія.

Таблиця 2. Частка випадків захворювання у віці до 15 років, щодо яких є повідомлення про наявність базових захворювань, з розбивкою за ступенем тяжкості (дані TESSy станом на 13 травня 2020 року)

Загальний стан здоров'я	Розподіл, n (%)			
	Не госпіталізовані пацієнти	Госпіталізовані легкі пацієнти	Госпіталізовані важкі пацієнти	Смертельні випадки
Немає	720 (94%)	215 (85%)	5 (71%)	
Хронічна хвороба легень, за винятком астми	25 (3%)	8 (3%)		
Астма	9 (1%)	2 (1%)		
Рак, злоякісна пухлина	4 (1%)	3 (1%)	1 (14%)	
Хвороба серця, за винятком гіпертонії	4 (1%)	5 (2%)		
Периферично-м'язовий розлад, хронічна неврологія	2 (<1%)	9 (4%)	1 (14%)	
Діабет	1 (<1%)	1 (<1%)		
ВІЛ /інший імунодефіцит	1 (<1%)	2 (1%)		
Особливі стани печінки, захворювання печінки	1 (<1%)			
Патологічні захворювання	1 (<1%)	2 (1%)		
Загальна кількість повідомлених загальних станів	768 (100%)	247 (100%)	7 (100%)	0

Госпіталізовані легкі пацієнти: госпіталізовані не перебувають у відділенні інтенсивної терапії або не потребують респіраторної підтримки; госпіталізовані важкі пацієнти: госпіталізовані перебувають у відділенні інтенсивної терапії та/або потребують респіраторної підтримки.

Зараження і передача

Дані демографічних і перехресних досліджень свідчать про те, що діти з низькою ймовірністю є основними джерелами зараження. У двох перехресних дослідженнях, проведених в провінції Во (Італія) і в рамках програми скринінгу населення в Ісландії, жоден з 234 (Італія) і 848 (Ісландія) дітей у віці до 10 років не показав позитивного результату тесту на SARS-CoV-2 [39,40]. Під час цільового тестування людей з симптомами або контактних осіб з підвищеним ризиком в Ісландії 38 (6,7 %) дітей у віці до 10 років показали позитивний результат тесту у порівнянні з 13,7 % дітей у віці 10 років і старше [39]. У Стокгольмському регіоні (Швеція) перехресне дослідження за участю 707 осіб (147 з яких були дітьми у віці до 15 років) показало, що загальна частка позитивних результатів тесту склала 2,5 %, а серед дітей - 2,8 % [42].



Найімовірніше, діти заражаються COVID-19 у своїх сім'ях або в результаті контакту з інфікованими членами сім'ї, особливо в країнах, де школи закриті і де практикується суворе фізичне дистанціювання [30,32,42,43]. У нещодавній публікації, виданій в Італії, 55% інфікованих дітей заразилися атиповою пневмонією (SARS-CoV-2) з невідомого джерела або з джерела, що знаходиться поза сім'єю [34], в той час як у іншій італійській когорті осіб випадки контакту з особою, інфікованою атиповою пневмонією (SARS-CoV-2), поза сім'єю зустрічалися рідко, а в 67,3 % (113/168) дітей, принаймні, в одного з батьків тест виявив позитивний результат інфікування SARS-CoV-2 [33]. У двох дослідженнях передачі вірусу від одного з батьків до іншого рівень вторинних заражень в сім'ї, за оцінками, склав, відповідно, 16,3 % [45] і 13,8 % [46].

Передача від дитини до дорослого, схоже, мало розповсюджена. Під час розслідування першого спалаху у Франції інфікована дитина не передала хворобу, незважаючи на тісну взаємодію з іншими дітьми та вчителями [47]. Повідомлень про випадки захворювання мало, і всі вони містять погано задокументовані дані, що характеризують педіатричний випадок як потенційне джерело інфекції для дорослих [47,48].

Нещодавні дані зі Швейцарії, які ще не пройшли рецензування, показують, що початкове вірусне навантаження SARS-CoV-2 під час діагностики у дітей з симптомами аналогічне вірусному навантаженню у дорослих [50], і що діти з симптомами різного віку поширюють інфекційний вірус на ранніх стадіях гострого захворювання [51]. В цьому дослідженні успіх ізоляції хворих з інфекційним вірусом був аналогічний успіху ізоляції у дорослих. Наймолодшим пацієнтом, у якого виявили SARS-CoV-2, стала новонароджена дитина у віці 7 днів [51]. В іншому джерелі даних було показано відсутність суттєвої різниці між вірусним навантаженням у віковій групі 1-20 років і 21-100 років [52].

Лікування COVID-19 у дітей

Як згадувалося вище, більшість випадків COVID-19 у дітей були легкими і не потребували лікування; кількість госпіталізацій була невеликою. Підтримуючого догляду і насичення киснем за потреби може бути достатньо для легких і помірних випадків. Ведення пацієнтів з важкими респіраторними розладами та/або шокowymi захворюваннями передбачає механічну вентиляцію (зазвичай коротшу за тривалістю, ніж у дорослих) і використання ВВІГ. Тромбоемболічні епізоди фіксуються не настільки часто, як у дорослих, хоча описано випадки міокардиту [27]. З етичних причин дітей, як правило, не залучають до участі у клінічних випробуваннях нових протівірусних і моноклональних антитіл для лікування важкої форми COVID-19.

Дитячий мультисистемний запальний синдром, тимчасово пов'язаний з інфекцією SARS-CoV-2 у дітей

Симптоми ДМЗС-ТШ

У пацієнтів, хворих на ДМЗС-ТШ, проявлялися ознаки і симптоми, схожі на атипову форму ХК і ІТШ. У всіх дітей була тривала лихоманка, болі в животі та інші симптоми зі сторони шлунково-кишкового тракту (50-60 %), а також кон'юнктивіт, висипання, дратівливість і, у деяких випадках, шок, як правило, міокардіального походження. Однак можуть бути присутні деякі респіраторні симптоми, і задишка зазвичай корелює з супутнім шокowym станом.



У деяких дітей шляхом ПЛР було виявлено позитивний результат інфікування SARS-CoV-2, в той час як у інших спостерігався позитивний результат тесту на антитіла до IgG. Симптоми COVID-19 в анамнезі або симптоми, сумісні з COVID-19, можна було виявити або в анамнезі дитини, або у члена сім'ї. Маркери запалення були підвищеними: нейтрофілія з лімфопенією, значне підвищення рівня С-реактивного білка, D-димера, рівня ІЛ-6 і феритину, гіпоальбумінемія.

Досліджували паралельне інфікування іншими патогенними мікроорганізмами, і у деяких випадках було виявлено метапневмовірус людини (hMPV) або інші патогенні мікроорганізми (приватне повідомлення з Обміну знаннями клінічної мережі ВООЗ про COVID-19, див. також таблицю 1) [6,53].

Попереднє визначення випадку інфікування у Сполученому Королівстві

1 травня 2020 року Королівський коледж педіатрії та дитячого здоров'я опублікував рекомендації щодо клінічного ведення дітей з ДМЗС-ТШ і запропонував таке визначення випадку інфікування [4]:

- Дитина, що страждає стійкою лихоманкою, запаленням (нейтрофілією, підвищеним рівнем С-реактивного білка і лімфопенією) та ознаками одноорганної або поліорганної дисфункції (шок, серцеві, респіраторні, ниркові, шлунково-кишкові або неврологічні розлади) з іншими додатковими клінічними, лабораторними, рентгенографічними або ЕКГ-особливостями. Це визначення може поширюватися на дітей, які відповідають повним або частковим критеріям хвороби Кавасакі.
- Виключення будь-яких інших мікробних причин, включаючи бактеріальний сепсис, стафілококові або стрептококові шоківі синдроми, інфекції, пов'язані з міокардитом, такі як ентеровірус.
- Позитивний або негативний результат ПЛР-тестування на SARS-CoV-2.

Це визначення випадку інфікування також було поширене в Міжнародній мережі підрозділів педіатричного епідеміологічного нагляду (INoPSU [54]) у вигляді пропозиції щодо розробки міжнародного визначення випадку інфікування.

Визначення випадку інфікування у ЄС

Зараз у ЄС немає узгодженого визначення випадку, хоча було б важливо мати конкретний діагностичний код для подальшого нагляду. Кілька держав-членів ЄС (наприклад, Іспанія і Франція) розробляють національні визначення випадків для виявлення і моніторингу дітей, в яких проявилися симптоми ДМЗС-ТШ.

Імунна реакція та імунітет

Імунна реакція при ХК і ДМЗС-ТШ

Хоча етіологія ХК залишається невідомою, наявні дані підтверджують гіпотезу про те, що її патогенез тісно пов'язаний з дисрегуляцією імунних реакцій на збудника інфекції [53-57]. Ступінь запальної реакції також залежить від генетичного фону окремих осіб, в результаті чого у обмеженій кількості дітей ХК розвивається у відповідь на інфекційні стимули [17]. Що стосується ДМЗС-ТШ, то конкретної робочої гіпотези про її патогенез поки не висунуто.

Відмінності в імунній відповіді на інфекцію SARS-CoV-2 у дітей і дорослих

SARS-CoV, MERS і SARS-CoV-2 викликають у дітей більш легкі захворювання, ніж у дорослих. Це

може пояснюватися відмінностями в імунних відповідях на вірус. У випадку інфікування SARS-CoV-2 клітини CD8+ T та ІЛ-6 (ключовий цитокін, який сприяє захисту господаря через стимуляцію гострих фазових реакцій, кровотворення та імунних реакцій) відіграють життєво важливу роль у виведенні вірусу з організму. Показано, що середній рівень ІЛ-6 у педіатричних випадках нижче, ніж у дорослих, в той час як у дітей спостерігається значно вищий рівень сумарних Т-клітин, що може частково обумовлювати менш важкий прояв симптомів у дітей [58].

Імунна відповідь на SARS-CoV-2 включає в себе як клітинно-опосередкований імунітет, так і виділення антитіл [57-59]. Що стосується дорослих, то захист антитілами і можливість реінфікування у дітей ще потрібно вивчити. Також поки рано говорити про те, як довго може тривати захисна імунна відповідь проти SARS-CoV-2, оскільки для цього потрібні поздовжні серологічні дослідження імунітету пацієнтів протягом тривалого періоду часу [64].

Одним з можливих механізмів, який викликає ХК або ДМЗС-ТШ у дітей, може бути посилення, залежне від антитіл (ПЗА). Присутність антитіл може бути шкідливою, коли рівень антитіл занадто низький, щоб забезпечити захист, але досить високий, щоб антитіла дозволили вірусу поширитися [65]. ПЗА було продемонстровано при SARS-CoV, де в умовах *in vitro* антитіла до шиповидного білка посилюють здатність нових штамів вірусу проникати в клітини [64].

Зв'язок між інфекцією SARS-CoV-2 і ДМЗС

Для вивчення причинно-наслідкового зв'язку між впливом SARS-CoV-2 і ДМЗС-ТШ були застосовані дев'ять критеріїв причинно-наслідкового зв'язку Бредфорда Хілла (таблиця 3) до відповідних і обмежених даних, виявлених у літературі і наявних даних [67]. Виходячи з обсягу наявної інформації, розміру вибірки досліджень і достовірності результатів, кожен критерій було якісно оцінено для підтвердження доказів і присвоєно йому наступні бали: 3+ (критерій повністю виконано); 2+ (критерій частково виконано); 1+ (критерій мінімально виконано, при цьому деякі аспекти виконано); - (критерій не виконано); або +/- (отримано суперечливі дані).

Таблиця 3. Наявні дані про причинно-наслідковий зв'язок між інфекцією SARS-CoV-2 і ДМЗС, згідно з критеріями Бредфорда Хілла [67].

Критерій*	Опис*	Якісна оцінка критеріїв Бредфорда Хілла (а)	Дані	Посилання
Переконливість	Чи схильні люди наражатися на підвищений ризик розвитку хвороби, і якщо так, то наскільки більшим є цей ризик? Цей критерій передбачає, що більш тісний зв'язок підвищує ймовірність причинної обумовленості.	+	У країнах з масштабними спалахами SARS-CoV-2 (Франція, Італія, Іспанія, Великобританія, США) випадки ДМЗС фіксували на пізніх стадіях першої хвилі пандемії COVID-19. Однак ці країни також мають велике населення.	Див. історію подій і таблицю 1
Узгодженість	Достовірність висновків підвищується з повторенням таких	++	У деяких країнах (Франція, Італія, Іспанія, Словенія, Великобританія, США) спостерігалось збільшення кількості	Див. таблицю 1



Критерій*	Опис*	Якісна оцінка критеріїв Бредфорда Хілла (a)	Дані	Посилання
	висновків , включаючи узгодженість результатів досліджень в різних групах населення та географічних точках .		випадків ДМЗС-ТШ у дітей, в той час як у інших країнах цього не спостерігалось.	
Специфічність	Причинно-наслідковий зв'язок більш імовірний, якщо вплив викликає тільки одне конкретне захворювання або синдром, чи якщо уражено певну територію або населення.		SARS-CoV-2 викликає різні симптоми	Див. передісторію захворювання
Тимчасовий характер	Цей критерій вимагає, щоб вплив відбувся перед захворюванням , а не після занадто тривалого латентного періоду. Цей критерій завжди повинен виконуватися для того, щоб можна було зробити висновок про причинний зв'язок.	++	Випадки ДМЗС-ТШ спостерігалися у дітей з негативними результатами тестування методом ПЛР, але позитивними результатами серологічного тесту, що свідчить про попередній вплив SARS-CoV-2 за 1-14 днів до появи симптомів. Крім того, деякі діти перенесли підтвержене і правдоподібне зараження COVID-19 вдома чи під час контакту з інфікованими членами сім'ї. Повідомлення про ДМЗС-ТШ надходять відносно пізно, у хвості загасання першої кривої епідемії.	Див. таблицю 1 і [8,52,66].
Біологічний градієнт	Аргумент на користь причинно-наслідкового зв'язку є більш вагомим за наявності залежності реакції від дози , коли більш масштабний або більш тривалий вплив веде до підвищеного ризику захворювання.	-	Невідомо, чи більш масштабний або більш тривалий вплив веде до підвищеного ризику захворювання. Але більшість дітей, ймовірно, мала контакт з хворими на COVID-19 вдома чи через контакт із зараженими членами сім'ї	Дані відсутні
Правдоподібність	Для встановлення причинно-наслідкового зв'язку між хворобою та впливом повинен існувати зрозумілий причинно-наслідковий механізм	+	Причина ХК залишається невідомою, але деякі дані вказують на те, що вона може бути викликана інфекцією, яка в даному випадку відповідала б інфекції SARS-CoV-2. Серед можливих механізмів – індукція: * клітин плазми, які продукують імуноглобулін А (IgA) * РНК-вірусні включення * Посилення функції генів, індукованих інтерфероном I типу (ІФН) * Підвищений рівень С-Х-С мотивно-хемокінового ліганду 10 у плазмі * Репрезентативний білок, індукований ІФН-альфа 2a/гамма * Суперантигени (SAg) і молекулярні візерунки, пов'язані з патогенними мікроорганізмами/мікробами (PAMP/MAMPs)	

Критерій*	Опис*	Якісна оцінка критеріїв Бредфорда Хілла (а)	Дані	Посилання
Узгодженість	Поточний зв'язок не повинен суперечити будь-яким наявним знанням про захворювання та/або вплив.	+	Поточна гіпотеза полягає в тому, що SARS-CoV-2 викликає гіперінфляцію у випадках ДМЗС-ТШ, що узгоджується з наявними знаннями	
Експеримент	Цей критерій може включати наукові експерименти і розглядає зв'язок впливу з хворобою. Однак «експеримент» пов'язаний зі зниженням ризику захворювання, коли усувається вплив, і часто включає в себе тваринні моделі.		Створено тваринні моделі для ХК, але вони не дозволяють точно відтворити патологічні особливості ХК (даних для SARS-CoV-2 поки немає).	[66-68]
Аналогія	Цей критерій використовує попередні докази зв'язку між аналогічним впливом і результатом захворювання, щоб підтвердити існуючі аргументи на користь причинно-наслідкового зв'язку.	+/-	Висловлено припущення щодо зв'язку сезонного коронавірусу (HCoV-NL63) та інших вірусів, наприклад, вірусу Епштейна-Барра; але є також суперечливі дані щодо цього зв'язку; автори альтернативних гіпотез припускають, що ХК може викликати бактеріальна або грибкава інфекція чи вплив	[70,71]

*: Критерії та опис засновані на критеріях причинно-наслідкового зв'язку Хілла [67].

Бали: 3+ (критерій повністю виконано); 2+ (критерій частково виконано); 1+ (критерій мінімально виконано, при цьому деякі аспекти виконано); - (критерій не виконано); або +/- (отримано суперечливі дані).

Після оцінки даних і присвоєння їм балу (обмежуючись лише істотними даними), тільки п'ять з дев'яти критеріїв підтримують причинно-наслідковий зв'язок між інфекцією SARS-CoV-2 і розвитком ДМЗС-ТШ. Пролити світло на біологічні детермінанти цього синдрому і додатково вивчити докази, що підтверджують ці причинно-наслідкові критерії можуть майбутні клінічні, епідеміологічні та експериментальні дослідження.

Епіднагляд за захворюванням ХК і COVID-19 в ЄС/ЄЕЗ і Сполученому Королівстві

Хоча COVID-19 є об'єктом епіднагляду на рівні ЄС з 26 січня 2020 року, ХК таким об'єктом не є. Системи епіднагляду або реєстри ХК наразі є лише у декількох країнах ЄС/ЄЕЗ.

Системи спостереження за COVID-19 в країнах ЄС/ЄЕЗ і у Сполученому Королівстві щодня збирають дані про кількість лабораторно підтверджених випадків COVID-19 протягом 24 годин після їх виявлення за допомогою Системи раннього попередження та реагування (СРПР); крім того, в системі TESSy збираються повніші, засновані на конкретних випадках і агреговані дані.



СРПР було використано для підготовки звітів і обміну першою інформацією про ці випадки ХПК у країнах ЄС/ЄЕЗ і в Сполученому Королівстві (таблиця 1).

Питання оцінки ризику

- Яким є загальний ризик розвитку COVID-19 у дітей в ЄС/ЄЕЗ і у Сполученому Королівстві?
- Яким є загальний ризик розвитку ДМЗС-ТШ у дітей в країнах ЄС/ЄЕЗ і у Сполученому Королівстві?

Оцінка ризиків, сформульована ЄЦПКЗ для ЄС/ЄЕЗ

Ця оцінка сформована на підставі інформації, наявної у розпорядженні ЄЦПКЗ на момент публікації, і, якщо не вказано інше, оцінка ризику відноситься до ризику, який існував на момент підготовки цього документа. Вона відповідає методології експрес-оцінки ризику ЄЦПКЗ з відповідними адаптаціями. Загальний ризик визначається поєднанням ризику ймовірності настання події і її наслідків (впливу) для окремих осіб або населення [74].

Ризик CoVID-19 у дітей в країнах ЄС/ЄЕЗ і Великобританії: В останні місяці в країнах ЄС/ЄЕЗ і Великобританії в результаті передачі вірусу від людини до людини циркулює і поширюється SARS-CoV-2. Цей вірус є дуже заразним серед практично повністю чутливого контингенту. Проте, повідомлялося про відносно невелику кількість дітей з переважно безсимптомною або легкою формою перебігу інфекції. Поки немає єдиної думки щодо того, чи пояснюється мала частка випадків, зареєстрованих серед дітей, низькою ймовірністю інфікування або низькою ймовірністю розвитку важких симптомів (що знижує ймовірність проходження тесту на хворобу).

SARS-CoV-2, судячи з наявною інформації, не є високотрансмісивним у дітей, особливо у дітей молодшого віку, і про спалахи захворювання у школах або про випадки передачі інфекції в школах повідомлялося рідко [7]. Однак через легкі симптоми і той факт, що закриття шкіл було одним з перших заходів фізичного дистанціювання, запроваджених в більшості країн, спалах захворювання серед дітей міг залишитися непоміченим.

Після досягнення піку захворювання в кінці березня або у квітні в більшості країн ЄС/ЄЕЗ, в останні тижні спостерігалось зниження щоденної кількості нових зареєстрованих випадків. Отже, хоча передача інфекції триває, в даний час ймовірність зараження у дітей знижується і, отже, ймовірність спостерігати у дітей велику кількість випадків COVID-19 в найближчі тижні дуже мала. У країнах, де триває масштабне контактне зараження, ймовірність інфікування дітей аналогічна за рівнем тим показникам, які спостерігалися у попередні місяці.

Таким чином, наразі ймовірність розвитку COVID-19 у дітей оцінюється як **низька**. Вплив такого захворювання оцінюється як **помірний**, і отже загальний ризик розвитку COVID-19 у дітей оцінюється як **низький**.

Ризик розвитку ДМЗС-ТШ у дітей в країнах ЄС/ЄЕЗ і Великобританії: Причинний зв'язок між інфекцією SARS-CoV-2 і ДМЗС-ТШ не доведено, і нашу здатність точно оцінити цей ризик обмежують деякі невідомі параметри. Проте, висувуються гіпотези, що хвороба ДМЗС-ТШ, котра розглядається як дерегуляція імунної відповіді на патогенний мікроорганізм, може розвиватися як пізня реакція на інфекцію SARS-CoV-2. Цю гіпотезу підтвердить одночасна поява зареєстрованих випадків ДМЗС-ТШ і дітей, які зазнали впливу SARS-CoV-2. Слід, однак,

зазначити, що з ДМЗС-ТШ було зареєстровано лише відносно невелику кількість дітей у порівнянні із великою загальною кількістю дітей з підтвердженою або підозрюваною інфекцією SARS-CoV-2.

Виявлені на цей момент випадки ДМЗС-ТШ були досить важкими. Не виключено, що ця відносно невелика кількість випадків відображає більш важкий кінець спектру пост-індукованого синдрому, який не було до кінця розпізнано. Оскільки поява симптомів ДМЗС-ТШ, за оцінками, настає через 2-4 тижні після зараження COVID-19 [9, 53], і оскільки служби первинної медико-санітарної допомоги поступово повертаються до звичного режиму роботи, може бути виявлено більше випадків ДМЗС-ТШ, що дасть нам повнішу картину цього феномена.

Станом на 11 травня повідомлено про п'ять випадків ДМЗС-ТШ зі смертельними наслідками (один у Франції, один у Великобританії, три в США) [6,53]. Довгостроковий результат і можливі наслідки цього захворювання загалом невідомі, але оскільки у низки дітей зафіксовано ураження міокарда (міокардит або аномалії коронарних артерій), довгострокове спостереження є виправданим.

Таким чином, ймовірність розвитку ДМЗС-ТШ у дітей в ЄС/ЄЕЗ зараз оцінюється як **дуже низька**, а вплив ДМЗС-ТШ як **високий**, тому загальний ризик розвитку ДМЗС-ТШ на тлі COVID-19 у дітей оцінюється як **низький**.

Варіанти відповіді

Епідеміологічна ситуація з COVID-19 в ЄС/ЄЕЗ і Сполученому Королівстві варіюється в залежності від регіону і країни. На сьогоднішній день у більшості країн ЄС/ЄЕЗ і у Сполученому Королівстві все ще спостерігається стійка передача інфекції, попри те, що після великомасштабних заходів на рівні громад кілька країн перейшли до ситуації, коли передача інфекції зводиться до локальних кластерів, або наближаються до такої ситуації. На цій стадії зниження гостроти епідемії у низці країн ЄС/ЄЕЗ і у Сполученому Королівстві з'явилися або були визнані випадки захворювання на ДМЗС-ТШ. Не виключено, що буде виявлено більше випадків по мірі того, як дедалі більше країн вступають у цю фазу, і зазначений синдром набуває дедалі більшого розголосу.

Клінічне ведення

Спираючись на інформацію, отриману від країн, які подають звітність, ведення випадків ДМЗС-ТШ передбачає здебільшого підтримуюче лікування, оскільки вони перебувають на крайньому кінці спектра. Оскільки ХК була частиною диференціальної діагностики, переважним варіантом лікування було використання ВВІГ. Використовувалися також антибіотики, кортикостероїди (метилпреднізолон), гепарин і протизапальні засоби (наприклад, тоцілізумаб). У деяких випадках захворювання на ДМЗС-ТШ пацієнтам знадобилася підтримка у критичному стані за допомогою вазопресорів і механічної вентиляції легенів, а також, в окремих випадках, екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО).

Якщо буде виявлено підозрілий випадок, слід буде докласти зусиль для перевірки пацієнта на наявність у нього різних інфекційних збудників (на додаток до COVID-19, як методом ПЛР, так і серологічним методом, якщо він доступний): бактерій (наприклад, стафілококу і



стрептококу групи А), ентеровірусів, вірусу Епштейна-Барра, інших респіраторних вірусів тощо. Крім того, всіх членів сім'ї слід протестувати на наявність COVID-19.

Епідагляд

Необхідні додаткові дані про поширеність ДМЗС-ТШ серед дітей. Потрібно краще зрозуміти найбільш чутливі вікові групи та фактори ризику розвитку цього ускладнення. Крім того, необхідно визначити відповідні умови для виявлення захворювання ДМЗС-ТШ і повідомлення про нього, а також період між зараженням і проявом ДМЗС-ТШ та підтвердженням попереднього або поточного захворювання на COVID-19 в уражених дітей. Хоча для відповіді на ці питання найкраще підходять дослідження, епідагляд може надати початкові доказові дані. ЄЦПКЗ обговорив це питання з державами-членами і включив ДМЗС-ТШ до переліку можливих ускладнень у свій стандартний план епідагляду за COVID-19. Оскільки цей синдром є рідкісним, збір даних по всіх державах-членах ЄС/ЄЕЗ і Сполученому Королівству надасть більше статистичних можливостей для аналізу цих випадків.

Важливим обмеженням для епідагляду є проблема ув'язки клінічної картини ДМЗС-ТШ зі статусом інфекції COVID. Це складно у зв'язку з а) неспецифічними симптомами, пов'язаними з клінічною картиною (див. визначення випадку інфікування) і b) тим фактом, що часто невідомо, чи пацієнт у якого розвинулася зазначена картина, хворий на COVID-19. Серед дітей може бути більш поширена безсимптомна інфекція, і у багатьох випадках клінічна картина ДМЗС-ТШ проявляється лише через 2-4 тижні після зникнення симптомів інфекційної хвороби. Отже, лікарів-неінфекціоністів, які зазвичай ведуть діагностику і лікування ХК, слід поінформувати про потенційний зв'язок з COVID-19, і навіть за відсутності симптомів, схожих з COVID, вони повинні організувати тестування педіатричних пацієнтів, у яких проявилась клінічна картина захворювання, і осіб, які з ними контактували, з метою встановлення випадку зараження.

Про ДМЗС-ТШ, як вказано у вищенаведеному визначенні випадку інфікування, слід повідомляти TESSy з використанням змінної *Ускладнення = «ДМЗС»*. Якщо є дані про раніше діагностовані випадки, то про них також можна повідомити TESSy. Крім того, ВООЗ розглядає питання про додавання інформації в електронну форму звіту про випадок інфікування (eCRF) для цілей включення ДМЗС-ТШ у план епідагляду за COVID-19.

Повідомлення про ризики

Повідомлення про ризики, адресовані батькам і опікунам, повинні бути зосереджені на тому, що відомо про цей стан. Слід також зазначити, що багато аспектів ДМЗС-ТШ досі невідомі, оскільки про цю хворобу було повідомлено лише нещодавно у контексті COVID-19. Необхідно надати коротку інформацію про ознаки та симптоми, а також чітке пояснення того, що нам відомо, і чому важливо звернутися за лікуванням, якщо є побоювання. Слід підкреслити, що це захворювання зустрічається дуже рідко, і зараз ведуться дослідження з метою з'ясування потенційного зв'язку цього синдрому з COVID-19.

У повідомленнях слід підкреслити наступне:

- Серйозні захворювання, пов'язані з COVID-19, і смертність від цих станів серед дітей зустрічаються рідко. Це нещодавно зареєстроване захворювання, судячи з усього, становить лише дуже невелику частину і без того рідкісних серйозних педіатричних випадків. З іншого боку, добре відомо, що у відповідь на різні інфекції у дітей можуть



розвиватися запальні захворювання.

- Потенційний зв'язок цього нового стану з хворобою COVID-19 наразі вивчається. Ще багато аспектів залишаються невідомими.
- Рання діагностика запального захворювання важлива для забезпечення раннього лікування і зниження ризику довгострокових ускладнень. Тому:
 - Слід надати чітку інформацію про ознаки та симптоми, за появою яких повинні стежити батьки/піклувальники, щоб негайно звернутися за лікуванням.
 - В інформації слід зазначити, до кого звертатися за додатковою консультацією та рекомендаціями відповідно до національної/місцевої системи консультування (наприклад, на «гарячу лінію», у служби педіатричної підтримки).
 - Слід надати гарантії стосовно доступності лікування цього запального захворювання, але й також уточнити, що це захворювання може набувати важкої форми, і деякі пацієнти можуть потребувати інтенсивної терапії для підтримки роботи серця і дихальних шляхів.
 - Нагадування про важливість дотримання в усіх сім'ях високих стандартів гігієни рук та респіраторного етикету; необхідно дотримуватися дистанціювання та інших профілактичних заходів у контексті пандемії COVID-19 відповідно до рекомендацій служби охорони здоров'я в країні, де проживає пацієнт.
- До цієї теми може виникнути істотний інтерес у зв'язку з її новизною і з тим, що про неї повідомлено в контексті популяції, котра, за попередніми даними, відноситься до групи низький ризик важкої форми коронавірусної хвороби. Тому органи охорони здоров'я повинні розглянути можливість надання інформації про актуальний стан наших знань про це захворювання на своїх інформаційних онлайн-платформах. Цю інформацію слід оновлювати в міру надходження додаткових доказів.

Слід спрямувати зусилля у сфері комунікації на медичних працівників через спеціальні канали зв'язку, призначені для терапевтів і педіатрів, аби:

- інформувати їх про актуальні повідомлення, водночас запевнивши їх у тому, що це не дуже поширене ускладнення;
- інформувати про рекомендовані напрямки дій, рекомендовані схеми лікування і вимоги до звітності;
- підкреслювати важливість ранньої діагностики та лікування, і
- надати посилання для отримання додаткової інформації.

Потреби і прогалини в дослідженнях

Відносно SARS-CoV-2 досі існує кілька невідомих параметрів. Вони мають суттєвий вплив на розуміння цього нового синдрому. Якісні дослідження трансмісивності захворювання, які могли би прояснити роль дітей, відсутні. Відсутнє також розуміння гуморальних і клітинних імунних реакцій, викликаних SARS-CoV-2; необхідна більш детальна інформація, особливо щодо тривалості цих імунних реакцій і щодо того, як вони можуть бути пов'язані з ДМЗС-ТШ.

Для поліпшення розуміння нами можливого зв'язку між інфекцією SARS-CoV-2 і ДМЗС-ТШ, діти, у яких підозрюється цей стан, можуть бути залучені до участі у дослідженнях і спостереженні за умови дотримання етичних принципів щодо участі дітей у таких дослідженнях. На додаток до описових наглядових досліджень, для більш глибокого розуміння основних клінічних, епідеміологічних і генетичних параметрів, пов'язаних з цим новим станом, основну увагу слід також приділити етіологічним дослідженням (планування



участі у дослідженні як інфікованих пацієнтів, так і контрольних піддослідних), з тим щоб уможливити перевірку причинно-наслідкового зв'язку між COVID-19 і ДМЗС-ТШ. Крім того, тваринні моделі ХК і ДМЗС-ТШ допоможуть зрозуміти реакцію на дозу і зв'язок SARS-CoV-2 з ДМЗС-ТШ, а також шляхи імунної відповіді, пов'язані з патогенезом ДМЗС-ТШ.

Питання ведення хворих на ДМЗС-ТШ залишається складним; у більшості випадків проводиться схема лікування нетипової ХК з додатковою підтримкою за необхідності. З огляду на рідкісний характер цього синдрому важливо створити і координувати (наприклад, з боку наукового товариства) клінічну експертну групу на рівні ЄС для надання рекомендацій з діагностики, лікування та подальшого спостереження за пацієнтами.

Наразі дуже мало інтервенційних клінічних випробувань COVID-19, відкритих для пацієнтів молодше 18 років [67,68], проте є кілька досліджень, які проводяться під керівництвом ЄС. Наприклад, одне дослідження, організоване у Сполученому Королівстві, присвячене конкретно ХК. Дослідження фінансується через Ініціативу щодо інноваційних лікарських засобів (ІІЛЗ) і частину мережі «connect4children» та може надати можливості для більш глибокого розуміння і розробки можливих варіантів терапевтичного втручання [76]. Відновити і стимулювати наглядові дослідження за хворими на ХК і ДМЗС-ТШ може міжнародна мережа підрозділів педіатричного нагляду (INoPSU), яка використовується для проведення досліджень ХК [54].

У Сполученому Королівстві, в рамках проекту ЄС «Горизонт 2020» DIAMONDS здійснюється набір дітей з інфекційними та запальними захворюваннями для розробки молекулярного тесту в цілях експрес-діагностики серйозних інфекційних і запальних захворювань з використанням персоніфікованих генних сигнатур [77]. 12 травня 2020 року розпочато дослідження Британського відділення педіатричного нагляду з метою збору інформації про цей запальний синдром [10].

З точки зору COVID-19, проект RECOVER вже має добре налагоджені лікарняні мережі для поліпшення розуміння клінічної картини хвороби COVID-19. Його можна використати для розширення нашого розуміння цього нового стану [78]. Крім того, Європейське агентство з лікарських засобів оголосило про прискорення процедур регламентації щодо розробки і видачі реєстраційних посвідчень на терапевтичні засоби і вакцини, які передбачають прискорене узгодження планів педіатричних досліджень (ППД) і швидке приведення у відповідність з вимогами [79].

Обмеження

Цій експрес-оцінці ризику властиві кілька обмежень:

- Справжній рівень захворюваності дітей на COVID-19 невідомий. Причини низької частки дітей серед усіх випадків COVID-19 не до кінця зрозумілі. Одним з пояснень може бути те, що більш м'які симптоми, які проявляються у дітей, призводять до низької частоти тестування.
- Лише деякі країни мають системи епіднагляду за ХК, тому точні порівняння захворюваності на ХК до і після зараження COVID-19 неможливо провести з упевненістю.
- Наразі не існує узгодженого міжнародного визначення випадку ДМЗС-ТШ або

визначення випадку ДМЗС-ТШ для ЄС; національні визначення випадків, які зараз розробляються, можуть стати причиною виникнення труднощів під час порівняння даних з різних країн. Відомості про ДМЗС-ТШ на рівні ЄС ще не представлені, тому вплив нового синдрому неможливо оцінити у повній мірі.

- Як і у випадку з COVID-19 на початку пандемії, нам бракує повного спектра даних про захворювання та його наслідки.
- Загалом виявлено лише обмежену кількість доказів, які підтверджують причинно-наслідковий зв'язок між інфекцією SARS-CoV-2 і розвитком ДМЗС-ТШ.

Джерело і дата звернення до нього

Внутрішнє рішення ЄЦПКЗ, 11 травня 2020 року.

Експерти-консультанти

Експерти ЄЦПКЗ (в алфавітному порядку): Барбара Альбігер, Леонідас Алексакіс, Агоріца Бака, Ева Броберг, Нік Бундле, Орландо Ченціареллі, Сільвія Функе, Джон Кінсман, Ксаба Кьодмон, Фавель Лемб, Катрін Лейтмайер, Говард Нідхем, Тайна Нісканен, Томас Молле, Андреа Салаян, Етторе Севері, Джанфранко Спітері, Марк Штруеленс, Андреа Вюрц.

Експерти-консультанти у сфері охорони здоров'я:

- Австрія: Вернер Зенц (Медичний університет Граца)
- Німеччина: Фелікс Райхерт (Інститут Роберта Коха), Якоб Арманн (Дитяча університетська лікарня, Дрезден).
- Італія: Патриція Пароді (Міністерство охорони здоров'я), Роландо Чімас (Міланський університет).
- Нідерланди: Аура Тімен (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Білховен)
- Португалія: Марія Жоао Бріто (Шпиталь Донья Естефанія, Лісабон)
- Іспанія: Альфредо Тагарро (Університетський шпиталь Інфанта Софія, Мадрид)
- Швеція: Берніс Аронссон (Агентство охорони здоров'я Швеції, Стокгольм)
- Швейцарія: Міріям Маузезаль (Федеральне управління охорони здоров'я Швейцарії, Берн)
- Великобританія: Елізабет Уїттакер (Імператорський коледж охорони здоров'я NHS Trust, Лондон)
- Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ): Річард Пекбоді (Європейське регіональне бюро ВООЗ, Копенгаген).

Всі експерти представили декларації про свої інтереси, і вивчення цих декларацій не виявило ніякого конфлікту інтересів. [34]

Заява про відмову від відповідальності

ЄЦПКЗ видає цей документ з оцінки ризику на підставі внутрішнього рішення і відповідно до статті 10 Рішення № 1082/13/ЄК та статті 7(1) Положення (ЄК) № 851/2004 про заснування Європейського центру з профілактики та контролю захворювань (ЄЦПКЗ). В рамках мандата ЄЦПКЗ конкретна мета оцінки ризику, що проводиться ЄЦПКЗ, полягає в тому, щоб представити різні варіанти відповідей на певні питання. Відповідальність за вибір того, який варіант слід застосовувати і які заходи слід вживати, включаючи прийняття обов'язкових правил або методичних рекомендацій, покладається виключно на держави-члени ЄС/ЄЕЗ. ЄЦПКЗ прагне забезпечувати незалежність, високу наукову якість, прозорість і ефективність своєї діяльності.



Цей звіт підготовлено за погодженням і за сприяння Групи внутрішнього реагування Європейського центру профілактики та контролю захворювань. Всі дані, опубліковані у цій оцінці ризику, є вірними, наскільки нам відомо, на момент її публікації. Опубліковані схеми і цифри не є заявою з боку ЄЦПКЗ або його партнерів стосовно правового статусу чи кордонів показаних країн і територій.

Список _використаних _джерел:

1. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Situation update worldwide. Stockholm: ECDC. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>.
2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). COVID-19. Stockholm: ECDC; 2020 [cited 2020 12 May 2020]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china>.
3. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Bradley Segal J, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr*. 2020 Apr 7.
4. Royal College of Paediatrics and Child Health, editor. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. UK: Royal College of Paediatrics and Child Health; 2020.
5. New York State Government. Amid Ongoing COVID-19 Pandemic, Governor Cuomo Announces New York is Notifying 49 Other States of COVID-Related Illness in Children 2020 [11/05/2020]. Available from: <https://www.governor.ny.gov/news/amid-ongoing-covid-19-pandemic-governor-cuomo-announces-new-york-notifying-49-other-states>.
6. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020 06/05/2020.
7. Santé Publique France. COVID-19 chez l'enfant : état des connaissances en amont de la réouverture des écoles. Paris: Santé publique France; 2020 [10/05/2020]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2020/covid-19-chez-l-enfant-etat-des-connaissances-en-amont-de-la-reouverture-des-ecoles>.
8. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *The Lancet*. 2020 2020/05/13/.
9. Santé Publique France. COVID-19 : point épidémiologique du 14 mai 2020. 2020 [15 May, 2020]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-14-mai-2020>.
10. Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *The Lancet*. 2020 2020/05/13/.
11. Slaughter G, Favaro A, St Philip E. Canadian doctors investigate possible link between COVID-19 and rare children's disease Toronto: CTV News; 2020 [11/05/2020]. Available from: <https://www.ctvnews.ca/health/coronavirus/canadian-doctors-investigate-possible-link-between-covid-19-and-rare-children-s-disease-1.4922856>.
12. Welt.de. Fieber und Ausschlag – Uniklinik meldet mysteriöse Symptome bei Kindern: Welt.de; 2020 [11/05/2020]. Available from: <https://www.welt.de/wissenschaft/article207653797/Zusammenhang-mit-Corona-Uniklinik-Dresden-meldet-mysterioese-Symptome-bei-Kindern.html>.
13. Son MB, Sundel RP. Chapter 35 - Kawasaki Disease. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology (Seventh Edition)*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2016. p. 467-83.e6.
14. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, Frazer JR, Pancheri J, Tremoulet AH, et al. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics*. 2009 May;123(5):e783-9.
15. Esper F, Shapiro ED, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease. *J Infect Dis*. 2005 Feb 15;191(4):499-502.
16. Giray T, Bicer S, Kucuk O, Col D, Yalvac Z, Guro Y, et al. Four cases with Kawasaki disease and viral infection: aetiology or association. *Infez Med*. 2016 Dec 1;24(4):340-4.
17. Nakamura A, Ikeda K, Hamaoka K. Aetiological Significance of Infectious Stimuli in Kawasaki Disease. *Frontiers in Pediatrics*. 2019 2019-June-28;7(244).
18. Rowley AH, Shulman ST. The Epidemiology and Pathogenesis of Kawasaki Disease. *Frontiers in pediatrics*. 2018;6:374-.
19. Lecrubier A. COVID-19: How to Recognize and Manage Kawasaki-like Syndrome: Medscape; 2020 [10/05/2020]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/930203>.
20. Dietz SM, van Stijn D, Burgner D, Levin M, Kuipers IM, Hutten BA, et al. Dissecting Kawasaki disease: a state-of-the-art review. *Eur J Pediatr*. 2017 Aug;176(8):995-1009.

21. Tulloh RMR, Mayon-White R, Harnden A, Ramanan AV, Tizard EJ, Shingadia D, et al. Kawasaki disease: a prospective population survey in the UK and Ireland from 2013 to 2015. *Arch Dis Child*. 2019 Jul;104(7):640- 6.
22. Jakob A, Whelan J, Kordecki M, Berner R, Stiller B, Arnold R, et al. Kawasaki Disease in Germany: A Prospective, Population-based Study Adjusted for Underreporting. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 Feb;35(2):129- 34.
23. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol*. 2012;22(2):79-85.
24. Saguil A, Fargo M, Grogan S. Diagnosis and management of kawasaki disease. *Am Fam Physician*. 2015 Mar 15;91(6):365-71.
25. Kim GB. Reality of Kawasaki disease epidemiology. *Korean journal of pediatrics*. 2019;62(8):292-6.
26. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. Kawasaki Disease. *Red Book 2018: American Academy of Pediatrics*; 2018. p. 490-7.
27. World Health Organization (WHO). Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected - Interim guidance. Geneva: World Health Organization (WHO), 2020 13/03/2020. Report No.: WHO/2019-nCoV/clinical/2020.4.
28. (ECDC) ECDFPaC. ECDC COVID-19 Surveillance Report, Week 19 2020 Stockholm: ECDC; 2020 [14/05/2020]. Available from: <http://covid19-surveillance-report.ecdc.europa.eu>.
29. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMA Pediatr*. 2020 Apr 22.
30. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020 Jun;109(6):1088-95.
31. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020;39(5):355-68.
32. Streng A, Hartmann K, Armann J, Berner R, Liese JG. COVID-19 in hospitalized children and adolescents. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2020 Apr 21:1-12.
33. Garazzino S, Montagnani C, Donà D, Meini A, Felici E, Vergine G, et al. Multicentre Italian study of SARS-CoV- 2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(18):2000600.
34. Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med*. 2020 May 1.
35. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Apr 10;69(14):422-6.
36. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020 Mar 16.
37. World Health Organization (WHO). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Geneva: WHO; 2020 [1 March, 2020]. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.
38. Dong XC, Li JM, Bai JY, Liu ZQ, Zhou PH, Gao L, et al. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi*. 2020 2/18/medline;41(2):145-51.
39. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Apr 10;69(14):422-6. [23 April, 2020]. Available from: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4>.
40. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, Magnusson OT, Melsted P, Norddahl GL, et al. Spread of SARS- CoV-2 in the Icelandic Population. *New England Journal of Medicine*. 2020.
41. Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, Cuomo-Dannenburg G, Barzon L, Del Vecchio C, et al. Suppression of COVID-19 outbreak in the municipality of Vo, Italy. *medRxiv*. 2020. 2020.04.17.20053157]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2020/04/18/2020.04.17.20053157.full.pdf>.
42. Folkhälsomyndigheten (FHM). Förekomsten av covid-19 i region Stockholm, 26 mars–3 april 2020. [cited 21 April, 2020]. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/f/forekomsten-av-covid-19-i-region-stockholm-26-mars3-april-2020/>.
43. Peng H, Gao P, Xu Q, Liu M, Peng J, Wang Y, et al. Coronavirus Disease 2019 in Children: Characteristics, Antimicrobial Treatment, and Outcomes. *Journal of Clinical Virology*. 2020 2020/05/07/:104425.
43. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *The Lancet Infectious diseases*. 2020:S1473-3099(20)30198-5.
44. Li W, Zhang B, Lu J, Liu S, Chang Z, Cao P, et al. The characteristics of household transmission of COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
45. Jing Q-L, Liu M-J, Yuan J, Zhang Z-B, Zhang A-R, Dean NE, et al. Household Secondary Attack Rate of COVID-19 and Associated Determinants. *medRxiv*. 2020:2020.04.11.20056010.

46. Danis K, Epaulard O, Bénet T, Gaymard A, Campoy S, Bothelo-Nevers E, et al. Cluster of coronavirus disease 2019 (Covid-19) in the French Alps, 2020. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
47. Cai J, Xu J, Lin D, Yang z, Xu L, Qu Z, et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
48. See KC, Liew SM, Ng DCE, Chew EL, Khoo EM, Sam CH, et al. COVID-19: Four Paediatric Cases in Malaysia. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 2020/04/15/.
49. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020 2020/04/01.
50. L'Huillier AG, Torriani G, Pigny F, Kaiser L, Eckerle I. Shedding of infectious SARS-CoV-2 in symptomatic neonates, children and adolescents. *medRxiv*. 2020:2020.04.27.20076778.
51. Jones TC, Mühlemann B, Veith T, Zuchowski M, Hofmann J, Stein A, et al. An analysis of SARS-CoV-2 viral load by patient age[2020 10/05/2020]. Available from: https://zoonosen.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/m_cc05/virologie-ccm/dateien_upload/Weitere_Dateien/analysis-of-SARS-CoV-2-viral-load-by-patient-age.pdf.
52. Morand A, Urbina D, Fabre A. COVID-19 and Kawasaki Like Disease: The Known-Known, the Unknown-Known and the Unknown-Unknown. *Preprints*. 2020.
53. International Network of Paediatric Surveillance Unit. Worldwide research on rare paediatric diseases 2020 [13/05/2020]. Available from: <https://www.inopsu.com/>.
54. Rowley AH, Baker SC, Orenstein JM, Shulman ST. Searching for the cause of Kawasaki disease--cytoplasmic inclusion bodies provide new insight. *Nat Rev Microbiol*. 2008 May;6(5):394-401.
55. Rowley AH, Baker SC, Shulman ST, Garcia FL, Fox LM, Kos IM, et al. RNA-containing cytoplasmic inclusion bodies in ciliated bronchial epithelium months to years after acute Kawasaki disease. *PLoS One*. 2008 Feb 13;3(2):e1582.
56. Rowley AH, Shulman ST, Mask CA, Finn LS, Terai M, Baker SC, et al. IgA plasma cell infiltration of proximal respiratory tract, pancreas, kidney, and coronary artery in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis*. 2000 Oct;182(4):1183-91.
57. Rowley AH, Shulman ST, Spike BT, Mask CA, Baker SC. Oligoclonal IgA response in the vascular wall in acute Kawasaki disease. *J Immunol*. 2001 Jan 15;166(2):1334-43.
58. Rowley AH, Wylie KM, Kim KY, Pink AJ, Yang A, Reindel R, et al. The transcriptional profile of coronary arteritis in Kawasaki disease. *BMC Genomics*. 2015 Dec 18;16:1076.
59. Chen J, Zhang ZZ, Chen YK, Long QX, Tian WG, Deng HJ, et al. The clinical and immunological features of pediatric COVID-19 patients in China. *Genes Dis*. 2020 Apr 14.
60. OKBA NMA, Muller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Corman VM, et al. SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020:2020.03.18.20038059.
61. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020.
62. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
63. Ferguson NM, Laydon D, Nedjati-Gilani G, Imai N, Ainslie K, Baguelin M, et al. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID19 mortality and healthcare demand. London: Imperial College London, 2020 9.
64. Gronvall G, Connell N, Kobokovich A, West R, Warmbrod KL, Shearer MP, et al. Developing a National Strategy for Serology (Antibody Testing) in the United States. Baltimore: 2020 22/04/2020. Report No.
65. Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, Chen J, Geng Q, et al. Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. *Journal of virology*. 2020;94(5):e02015-19.
66. Hill AB. The environment and disease: Association or causation? *Proc R Soc Med*. 1965 May;58(5):295-300.
66. New York City Health Department. 2020 Health Alert #13: Pediatric Multi-System Inflammatory Syndrome Potentially Associated with COVID-19. New York: New York City Health Department; 2020. Available from: <https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/han/alert/2020/covid-19-pediatric-multi-system-inflammatory-syndrome.pdf>.
67. Orenstein JM, Rowley AH. An evaluation of the validity of the animal models of Kawasaki disease vasculopathy. *Ultrastruct Pathol*. 2014 Aug;38(4):245-7.
68. Wakita D, Kurashima Y, Crother TR, Noval Rivas M, Lee Y, Chen S, et al. Role of Interleukin-1 Signaling in a Mouse Model of Kawasaki Disease-Associated Abdominal Aortic Aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016 May;36(5):886-97.
69. Yeung RS. Lessons learned from an animal model of Kawasaki disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2007 Jan- Feb;25(1 Suppl 44):S69-71.
70. Dominguez SR, Anderson MS, Glodé MP, Robinson CC, Holmes KV. Blinded case-control study of the relationship between human coronavirus NL63 and Kawasaki syndrome. *J Infect Dis*. 2006 Dec 15;194(12):1697-701.
71. Chang LY, Chiang BL, Kao CL, Wu MH, Chen PJ, Berkhout B, et al. Lack of association between infection with a novel human coronavirus (HCoV), HCoV-NH, and Kawasaki disease in Taiwan. *J Infect Dis*. 2006 Jan 15;193(2):283-6.

72. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Operational tool on rapid risk assessment methodology. Stockholm: ECDC; 2019 [6 April, 2020]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/operational-tool-rapid-risk-assessment-methodology-ecdc-2019.pdf>.
73. Hwang TJ, Randolph AG, Bourgeois FT. Inclusion of Children in Clinical Trials of Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Pediatr. 2020 May 7.
74. Conect4children. New conect4children Consortium Selects Inaugural Research Portfolio to Advance Development of Innovative Paediatric Medicines. 2019.
75. Diamonds2020. Diamonds – personalised molecular testing for serious illness 2020 [13/05/2020]. Available from: <https://www.diamonds2020.eu/>.
76. RECOVER. Rapid European COVID-19 Emergency Response research - A new EU-funded project to tackle COVID-19. 2020 [13/05/2020]. Available from: <https://www.recover-europe.eu/>.
77. European Medicines Agency (EMA). COVID-19: how EMA fast-tracks development support and approval of medicines and vaccines. Amsterdam: EMA; 2020.