

Studie rodinných clusterů s výskytem covid-19 v Ústeckém kraji se zaměřením na děti – klinický obraz, sekundární přenos, protilátková odpověď

Vičar J.¹, Patrasová E.², Stiborová I.³, Balatka V.¹, Chvojka F.¹, Šácha O.¹, Král V.³

¹Dětská klinika Fakulty zdravotnických studií Univerzity J. E. Purkyně v Ústí nad Labem a Krajské zdravotní, a. s. – Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.

²Protiepidemický odbor, Krajská hygienická stanice Ústeckého kraje se sídlem v Ústí nad Labem, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

³Centrum imunologie a mikrobiologie Zdravotního ústavu se sídlem v Ústí nad Labem

SOUHRN

Úvod: Článek prezentuje výsledky studie rodinných clusterů s výskytem covid-19, jejíž cílem bylo popsat klinický průběh onemocnění u dětí, stanovit sekundární přenos v domácnostech s nakaženými dětmi a zjistit rozdíly v protilátkové odpovědi u dětí a dospělých. Data byla shromážděna za období 3. 3. 2020 až 25. 10. 2020, tedy v době, kdy nebyla dominující variantou mutace alfa nebo delta.

Metodika: Retrospektivní analýza dat shromažďovaných krajskou hygienickou stanicí o nakažených dětech v Ústeckém kraji a doplnění údajů o jejich rodinách dotazníkovou formou. Sérologicky byly vyšetřováni dobrovolníci z daného souboru.

Výsledky: Nejčastějšími příznaky u dětí byly bolesti hlavy, rýma a porucha chuti a/nebo čichu. Hospitalizaci vyžadovalo 0,8 % dětských případů, u dospělých 2,4 %. Sekundární přenos v rodinách, kam infekci přineslo dítě, byl 22,6 %. Zvyšoval se, pokud bylo primárním případem dítě ve věku 11–15 let nebo dítě symptomatické. Sekundární přenos v rodinách s dospělým primárním případem byl 77,1 %. Děti měly vyšší hladiny protilátek IgG než dospělí ve 4. a 5. měsíci po onemocnění, míra séropozitivity u dětí a dospělých byla srovnatelná.

Závěr: Klinický průběh u dětí je nespecifický a neodlišitelný od jiných viróz, děti vzácně vyžadují hospitalizaci. Sekundární přenos v rodinách s dítětem jako prvním nakaženým je nezanedbatelný a je možný i u asymptomatických dětí. Děti po prodělaném onemocnění mají vyšší hladiny protilátek ve 4. a 5. měsíci od infekce.

KLÍČOVÁ SLOVA

covid-19 – děti – cluster – sekundární přenos – protilátky

ABSTRACT

Vičar J., Patrasová E., Stiborová I., Balatka V., Chvojka F., Šácha O., Král V.: Study of family clusters of COVID-19 in the Ústí nad Labem Region with a focus on children – clinical picture, secondary transmission, antibody response

Objective: The article presents the results of a study of family clusters of COVID-19 whose aim was to describe the clinical course of the disease in children, to identify secondary transmission in households with infected children, and to find out the differences in the antibody response between children and adults. Data were collected from 3 March 2020 to 25 October 2020, that is at the time when the alpha or delta variants were not dominant.

Methods: A retrospective analysis of data on infected children in the Ústí nad Labem Region collected by the Regional Public Health Authority along with questionnaire data reported by their families. Serological tests were performed in study volunteers.

Results: The most common symptoms in children were headache, runny nose, and loss of smell and taste. The hospital admission rates were 0.8% in children and 2.4% in adults. The secondary transmission rate in families where the index case was a child reached 22.6%. It was higher when the index case was a child 11-15 years of age or asymptomatic. The secondary transmission rate in families where the index case was an adult equalled 77.1%. Children had higher IgG antibody levels than adults at post-infection months 4 and 5, but their seropositivity rate was comparable to that of adults.

Conclusion: Children have a nonspecific clinical course of the disease, which is quite similar as other viroses, and rarely require hospital admission. Secondary transmission in families where the index case was a child is not uncommon and is also possible through contact with an asymptomatic child. After recovery, children have higher levels of antibodies at post-infection months 4 and 5.

KEYWORDS

COVID-19 – children – clusters – secondary transmission – antibodies

Epidemiol Mikrobiol Imunol, 2021;70(4):223–232

ÚVOD

Děti všech věkových skupin jsou vnímavé k infekci covid-19 a mohou ji také přenášet. Na tomto přenosu mělo dosud největší podíl šíření infekce ve společné domácnosti, kde lze sledovat významnou tendenci k rodinnému clusterování [1, 2, 3]. Naopak přenos ve školách se podílel na epidemii méně [1].

METODIKA

Soubor pacientů

Rodiny s nakaženými dětmi evidované Krajskou hygienickou stanicí Ústeckého kraje v období 3. 3. až 25. 10. 2020. Při telefonickém kontaktu v rámci trasování byli rodiče osloveni s prosbou, zda by se neúčastnili studie. Pokud souhlasili, vyplnili po skončení izolace, resp. karantény, dotazník k doplnění dalších klinických a epidemiologických údajů členů domácnosti. Pokud rodina souhlasila s odběrem krve ke stanovení hladin protilátek, byly v této rodině vyšetřeni ti členové, u kterých se dalo předpokládat, že budou séropozitivní – tj. měli ve sledovaném období symptomy a/nebo pozitivní reverzní transkripční polymerázovou řetězovou reakci v reálném čase (RT-PCR s reverzní transkripcí). V jakém odstupu od nákazy byla daná rodina vyšetřena, záleželo na časových možnostech dobrovolníků, přičemž členové jedné rodiny byli vždy vyšetřeni ve stejný čas a termín odběru byl vždy určitým měsícem od prvního pozitivního PCR – 2. měsíc (tj. 8.–10. týden), 3. měsíc (12.–14. týden), 4. měsíc (16.–18. týden) a 5. měsíc (20.–22. týden).

Používané pojmy a definice

Věkovou hranici mezi dítětem a dospělým určovaly 19. narozeniny.

Typy příznaků – rozlišovali jsme 5 kategorií (celkové, respirační, gastrointestinální, kožní, bolesti hlavy, poruchy chutě a čichu). Celkové příznaky zahrnovaly minimálně jeden z následujících – subfebrilie, febrilie, únava a schvácenost, bolesti svalů, bolesti kloubů. Respirační příznaky zahrnovaly minimálně jeden z následujících – kašel, dušnost, rýma, pocit ucpaného nosu, bolest v krku. Gastrointestinální příznaky zahrnovaly minimálně jeden z následujících příznaků – zvracení, průjem, bolesti břicha.

Případy covid-19 – primární případ (index case) je člen domácnosti, který onemocněl do rodiny zanesl, tj. PCR pozitivní, který byl zjištěn jako první PCR pozitivní v rodině a/nebo PCR pozitivní, který první vykazoval příznaky nebo měl dohledatelný kontakt s nakaženým mimo domácnost. Potvrzené sekundární případy jsou ti exponovaní, kteří měli pozitivní výsledek PCR. Možné sekundární případy jsou ti exponovaní, kteří měli přítomny příznaky odpovídající možné symptomatologii covid-19 (viz výše). Sekundární přenos (sekundární

attack rate, zkratka SAR) vyjadřuje přenos infekce z primárního případu, tedy procento nakažených členů domácnosti z celkového počtu exponovaných. Posuzoval se zvláště jako podíl potvrzených sekundárních případů k exponovaným a dále jako podíl součtu možných a potvrzených sekundárních případů k exponovaným. Na základě hodnoty sekundárního attack rate bylo stanoveno základní reprodukční číslo R_0 pro rodinné clustery. Hodnota odpovídá počtu případů, které by byly vyvolány jedním nakaženým ve zcela vnímavé populaci.

PCR pozitivní případ měl alespoň jednou potvrzenou přítomnost RNA SARS-CoV-2 metodou PCR v reálném čase (RT PCR) s reverzní transkripcí ve výtěru z nosohltanu, negativní případ měl všechny tyto výsledky negativní. Pozitivní případy se rozdělovaly na případy „asymptomatické“ při absenci příznaků, případy „mírné“ s přítomností příznaků nevyžadující hospitalizaci, „středně těžké“ s klinickým obrazem vyžadující hospitalizaci a „těžké“ s nutností přijetí na jednotku intenzivní péče.

Sérologicky pozitivní (séropozitivní) případy měly pozitivní protilátky proti SARS-CoV-2 ve třídě IgG, tj. kvantifikované metodou ELISA s indexem positivity nad 1,1. Sérologicky negativní (séronegativní) případy pod 0,8.

Za nakaženého se v souboru sérologicky vyšetřených osob považoval ten, kdo měl pozitivní PCR a/nebo byl séropozitivní. Ti členové rodin, kteří byli pouze séropozitivní, neměli v anamnéze žádnou jinou symptomatickou epizodu nebo kontakt s nakaženou osobou jindy než ve sledovaném období karantény rodiny.

Virologické vyšetření

Všechny testy uváděné v textu jako „PCR“ byly reverzní transkripční polymerázovou řetězovou reakci v reálném čase (RT-PCR s reverzní transkripcí) na přítomnost genomu viru SARS-CoV-2 ze vzorku zajištěného výtěrem nosohltanu. Vyšetření v terénu i laboratorní diagnostika vzorků byla prováděna na různých pracovištích v rámci kraje (tj. odběrová místa v rámci nemocnic, výjezdní týmy a Národní referenční laboratoř Státního zdravotního ústavu, Zdravotní ústav se sídlem v Ústí nad Labem, Oddělení mikrobiologie, Krajská zdravotní a. s., Ústí nad Labem, Topelex s. r. o., Diagnostika Ústí nad Labem, SYNLAB laboratoř Praha Cube, GENvia, s. r. o., Praha 9).

Principem sérologických testů bylo stanovování hladin specifických IgA a IgG sérových protilátek proti SARS-CoV-2 metodou ELISA, s indexem positivity nad 1,1. Prováděno bylo v Oddělení laboratorní imunologie Zdravotního ústavu se sídlem v Ústí nad Labem, souprava ELISA SARS-CoV-2 IgG a SARS-CoV-2 IgA od firmy Euroimmun (Německo).

Statistická analýza

Neparametrický dvouvýběrový Mannův-Whitneyův test s jednostrannou alternativou – použitý v části

zkoumající rizikové faktory sekundárního přenosu a rozdíl v protilátkové odpovědi dětí a dospělých.

Test pro porovnání dvou proporcí s jednostrannou alternativou – použitý pro srovnání rizik sekundárního přenosu v závislosti na pohlaví a pro srovnání séropozitivity dětí a dospělých.

Pro výpočet reprodukčního čísla RO na základě zjištěných hodnot sekundárního attack rate byla použita rovnice podle Dietze [4].

VÝSLEDKY

Do studie se zapojilo 200 rodin, v kterých bylo alespoň jedno dítě potvrzeným případem covid-19. Celkem se jedná o 761 osob, 336 dětí (medián 12 let, 1 měsíc až 18 let) a 425 dospělých (medián 44 let, 19–81 let), v obou skupinách převažovaly ženy 180, resp. 228 (shodně 53,6 %), zastoupení symptomatických členů domácnosti bylo také podobné 214 (63,7 %), resp. 270 (63,5 %). Přehled ukazuje tabulka 1.

Tabulka 1. Základní charakteristiky souboru
Table 1. Basic characteristics of study patients

Soubor	Všichni – n (%)		PCR pozitivní – n (%)		Primární případy – n (%)		Sekundární případy – n (%)		PCR negativní – n (%)	
	děti	dospělí	děti	dospělí	děti	dospělí	děti	dospělí	děti	dospělí
Kategorie										
Počet	336 (100,0)	425 (100,0)	253 (100,0)	252 (100,0)	84 (100,0)	74 (100,0)	115 (100,0)	101 (100,0)	83 (100,0)	173 (100,0)
Věk (medián, rozmezí)	12 let (0–18)	44 let (19–81)	13 let (1–18)	44 let (19–81)	15 let (2–18)	43 let (21–59)	12 let (1–18)	45 let (19–73)	11 let (0–18)	43 let (19–74)
Pohlaví										
muži	156 (46,4)	197 (46,4)	110 (43,5)	116 (46,0)	31 (36,9)	26 (35,1)	52 (45,2)	52 (51,5)	46 (55,4)	81 (46,8)
ženy	180 (53,6)	228 (53,6)	143 (56,5)	136 (54,0)	53 (63,1)	48 (64,9)	63 (54,8)	49 (48,5)	37 (44,6)	92 (53,2)
Průběh										
Asymptomatický	-	-	54 (21,3)	15 (6,0)	18 (21,4)	3 (4,1)	23 (20,0)	5 (5,0)	70 (84,3)	140 (80,9)
mírný	-	-	197 (77,9)	231 (91,7)	65 (77,4)	70 (94,6)	91 (79,1)	94 (93,1)	-	-
střední	-	-	2 (0,8)	4 (1,6)	1 (1,2)	1 (1,4)	1 (0,9)	1 (1,0)	-	-
těžký	-	-	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	-	-
Hospitalizace	-	-	2 (0,8)	6 (2,4)	1 (1,2)	1 (1,4)	1 (0,9)	2 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Úmrtí	-	-	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Symptomy	214 (63,7)	270 (63,5)	199 (78,7)	237 (94,0)	65 (77,4)	71 (95,9)	92 (80,0)	96 (95,0)	13 (15,7)	33 (19,1)
celkové	-	-	141 (55,7)	199 (79,0)	52 (61,9)	60 (81,1)	57 (49,6)	80 (79,2)	7 (8,4)	22 (12,7)
respirační	-	-	114 (45,1)	157 (62,3)	44 (52,4)	50 (67,6)	53 (46,1)	56 (55,4)	10 (12,0)	22 (12,7)
gastrointestinální	-	-	26 (10,3)	29 (11,5)	8 (9,5)	7 (9,5)	9 (7,8)	11 (10,9)	5 (6,0)	2 (1,2)
bolesti hlavy	-	-	78 (30,8)	99 (39,3)	34 (40,5)	27 (36,5)	28 (24,3)	34 (33,7)	3 (3,6)	11 (6,4)
porucha chuti/čichu	-	-	79 (31,2)	121 (48,0)	35 (41,7)	40 (54,1)	34 (29,6)	50 (49,5)	1 (1,2)	7 (4,0)
kožní	-	-	1 (0,4)	4 (1,6)	1 (1,2)	2 (2,7)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,2)

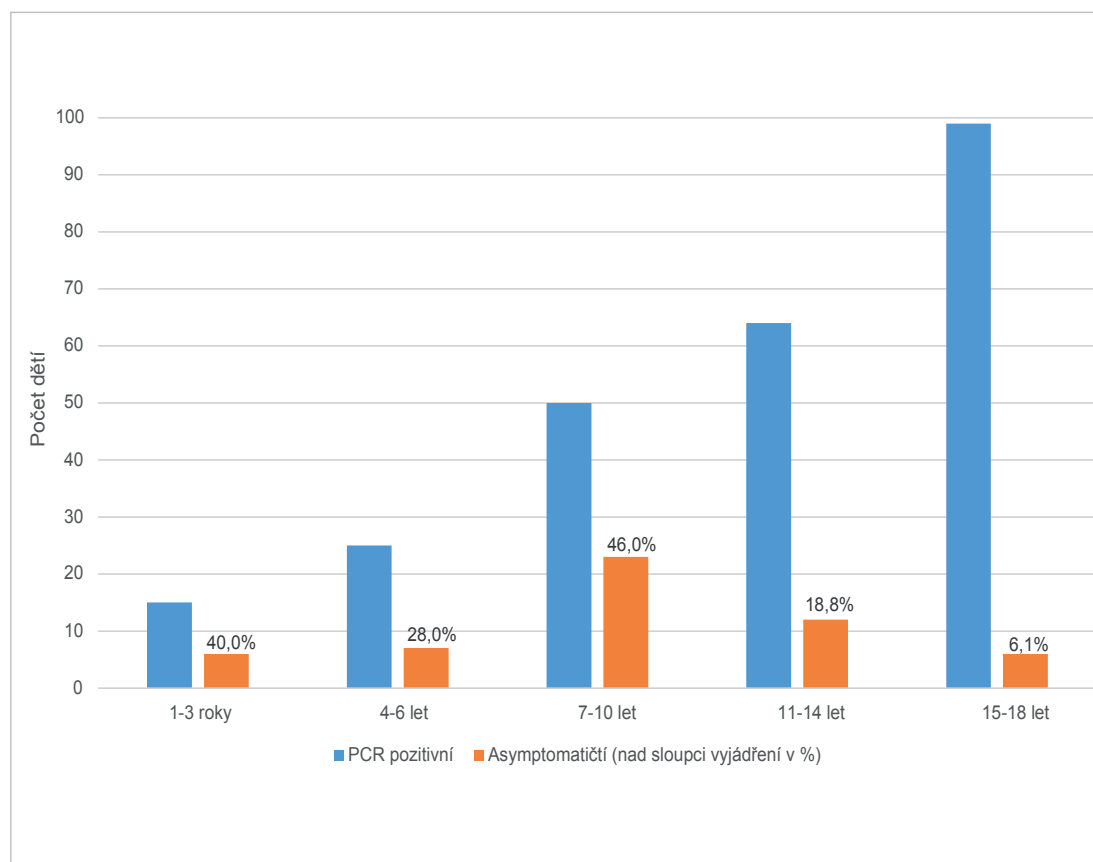
Potvrzené případy covid-19

V souboru bylo celkem 505 (66,4 %) potvrzených případů covid-19, 253 dětí a 252 dospělých, zastoupení mužů a žen mezi dětmi a dospělými bylo mírně ve prospěch žen – 143 u dětí (56,5 %) a 136 u dospělých (54,0 %). Mezi dětmi bylo vyšší zastoupení asymptomatických 54 vs. 15 (21,3 % vs. 6,0 %, $p < 0,001$), jinak dominoval mírný průběh onemocnění u 197 dětí (77,9 %) a 231 dospělých (91,7 %). Hospitalizaci z důvodu klinického stavu (tj. středně těžký nebo těžký průběh) vyžadovaly 2 děti (0,8 %) a 6 dospělých (2,4 %), z nichž jeden zemřel (0,4 %) – jednalo se o muže ve věku 74 let. Nakažené děti byly oproti dětem s negativním PCR jen mírně starší (medián 13 let vs. 11 let) a bylo mezi nimi větší zastoupení dívek – 143 vs. 37 (56,5 % vs. 44,6 %). U dospělých tyto rozdíly pozorovány nebyly. Nejčastějšími typy příznaků u dětí byly celkové (141 dětí, 55,7 %) a respirační (114, 45,1 %), gastrointestinální symptomy byly přítomny jen u 26 dětí (10,3 %). Mezi asymptomatickými dětskými případy byly spíše mladší děti, medián věku 9 let (obr. 1). Obecně lze shrnout, že vyšší zastoupení bezpříznakových bylo ve věku do 10 let (40,0 % vs. 14,2 %, $p < 0,001$). Třemi nejčastějšími konkrétními příznaky u dětí byly bolesti hlavy, rýma a porucha chuti a/nebo čichu. Podrobnější výčet symptomů u dětí ukazuje tabulka 2.

Tabulka 2. Přehled konkrétních symptomů u PCR pozitivních dětí

Table 2. Overview of symptoms in PCR positive children

	Počet	%
PCR pozitivní děti	253	100,0
Bolest hlavy	83	32,8
Rýma	75	29,6
Porucha chuti a/nebo čichu	69	27,3
Únava, slabost	66	26,1
Kašel	58	22,9
Subfebrilie 37,1–38,0 °C	57	22,5
Febrilie 38,1 °C a více	43	17,0
Bolesti svalů	30	11,9
Bolest v krku	26	10,3
Průjem	18	7,1
Bolesti kloubů	12	4,7
Nevolnost	11	4,3
Dušnost	10	4,0
Bolesti a pálení očí	7	2,8
Ucpaný nos bez rýmy	5	2,0
Bolest na hrudi	5	2,0
Zvracení	4	1,6
Bolest břicha	4	1,6



Obr. 1. Rozložení nakažených dětí v souboru podle věkových kategorií a podíl asymptomatických
Figure 1. Age distribution of infected children and proportion of asymptomatic cases

Komorbidita byla u dětských případů uvedena u 51 dětí (20 %), nejčastěji se jednalo o asthma bronchiale (25 dětí), tito pacienti udávali přechodné zhoršení svého chronického onemocnění jen ve čtyřech případech. Mezi ostatní závažnější komorbidity patřily revmatoidní artritida na imunosupresi, antifosfolipidový syndrom, Crohnova choroba na biologické léčbě, diabetes mellitus I. typu, tracheomalacie, nebo pulmonální stenóza – u žádného z těchto dětí nebylo hlášeno závažnější zhoršení jejich základního onemocnění. U dalších 14 dětí byly uvedeny jednoduché či polyvalentní alergie, jejich obtíže se během infektu nezměnily, tyto děti nejsou započítány do skupiny dětí s komorbiditou.

Primární a sekundární případy

Potvrzené dětské případy byly vyhodnoceny jako primární u 84 dětí (33,2 %) a sekundární u 115 dětí (45,5 %). U ostatních 54 dětí se nedalo určit (21,3 %). Primární dětské případy se nakazily nejčastěji ve škole nebo školce – 38 dětí (45,2 %), dále při návštěvách příbuzných nebo přátel 12 dětí (14,3 %), při organizovaném sportu 11 dětí (13,1 %) a nedohledatelný kontakt mělo 19 dětí (22,6 %). U ostatních se jednalo o ojedinělý výskyt místa nákazy jako např. internát nebo brigáda. Primární dětské případy byly starší než sekundární (me-

dián 15 let, vs. 12 let, $p = 0,030$), měly častěji v kombinaci více typů příznaků najednou (2,0 vs. 1,0, $p = 0,009$) a jednalo se častěji o dívky, i když tento rozdíl nebyl potvrzen statisticky (63,1 % vs. 54,8 %, $p = 0,120$). Zastoupení asymptomatických bylo podobné v obou skupinách – 18 dětí (21,4 %) vs. 23 dětí (20,0 %). U dospělých bylo 74 primárních případů, 101 sekundárních a 77 neurčených. Mezi primárními případy převažovaly oproti sekundárním ženy (64,9 % vs. 48,5 %). Rozdíl v průběhu onemocnění nebyl zjištěn; přehledně viz tabulka 1.

Sekundární attack rate

Stanovit sekundární přenos na základě identifikace primárního případu bylo možné u 158 rodin (79,0 %), ostatní rodiny nebylo možné zařadit z důvodu nedohledatelného kontaktu s pozitivním mimo domácnost nebo kvůli nástupu symptomů u více členů rodiny najednou. V těchto rodinách se někteří mohli také nakazit během společné události (např. návštěvy).

Bylo zjištěno 84 dětských a 74 dospělých primárních případů, ke kterým bylo možné přiřadit 115 sekundárních případů ze 182 exponovaných dětí a 101 sekundárních případů z 257 exponovaných dospělých (vyšší počet nakažených dětí je dán výběrem rodin s min. jedním nakaženým dítětem). Celkový přehled ukazuje tabulka 3.

Tabulka 3. Charakteristiky primárních případů a sekundární attack rate

Table 3. Characteristics of index cases and secondary attack rates

	Primární případ	Počet rodin	Potvrzené případy				Možné případy		
			SAR (%)	nakažení	exponovaní	P value	SAR (%)	nakažení	exponovaní
Dítě	celkem	84 (100,0 %)	22,6	51	226		33,2	75	226
	chlapec	31 (36,9 %)	20,9	18	86		32,6	28	86
	dívka	53 (63,1 %)	23,6	33	140	0,201	33,6	47	140
	symptomatický	65 (77,4 %)	28,1	47	167	0,020	41,9	70	167
	asymptomatický	18 (21,4 %)	6,8	4	59		8,5	5	59
	se sekundárním přenosem	36 (42,8 %)	66,2	51	77		80,5	62	77
	0–5 let	5 (6,0 %)	5,9	1	17		5,9	1	17
	6–10 let	18 (21,4 %)	21,2	11	52		26,9	14	52
	11–15 let	30 (35,7 %)	34,8	24	69	0,212*	47,8	33	69
	16–18 let	31 (36,9 %)	17,0	15	88		30,7	27	88
	nakažení ve škole	38 (46 %)	20,8	21	101		30,7	31	101
Dospělý	celkem	74 (100 %)	77,1	165	214		82,7	177	214
	muž	26 (35,1 %)	81,4	57	70		90,0	63	70
	žena	48 (64,9 %)	75,0	108	144		79,2	114	144
	symptomatický	71 (95,9 %)	77,3	160	207		83,1	172	207
	asymptomatický	3 (4,1 %)	71,4	5	7		71,4	5	7
	19–39	3 (4,1 %)	66,7	4	6		66,7	4	6
	31–40	17 (23,0 %)	77,6	38	49		87,8	43	49
	41–50	44 (59,5 %)	76,0	98	129		79,8	103	129
	51–59	10 (13,5 %)	83,3	25	30		86,7	26	30

*Hodnota p-value se týká jiného věkového rozdělení, než je uvedeno v tabulce (viz text, srovnání 2 věkových kategorií 1–10 let a 11–18 let).

*The p-value refers to a different age distribution than the one shown in the table (see text, comparison of 2 age categories 1–10 years and 11–18 years).

Sekundární přenos (sekundární attack rate SAR) v rodinách s dětským primárním případem byl 22,6 % pro potvrzené sekundární případy (51/226), resp. 33,2 % pro možné sekundární případy (75/226), přičemž k přenosu infekce došlo u 36 rodin (42,8 %). Sekundární přenos se zvyšoval, pokud bylo primárním případem symptomatické dítě (28,1 % vs. 6,8 %, $p = 0,020$). Statisticky významný rozdíl SAR ve vztahu k pohlaví primárního případu nebyl potvrzen (dívky 23,6 % vs. chlapci 20,9 %, $p = 0,201$). Nejčastěji k přenosu docházelo ve skupině dětí ve věku 11–15 let, tj. 2. stupeň ZŠ (34,8 %), nejnižší sekundární přenos byl u předškolních dětí (5,9 %). Neprokázal se ale statisticky významně vyšší přenos u starších primárních případů, pokud se děti rozdělily pouze na dvě věkové kategorie 0–10 let (23 dětí) a 11–18 let (61 dětí), kdy byl sekundární přenos 21,7 %, resp. 28,6 %, $p = 0,212$. V rodinách s dětmi, které se nakazily ve škole, byl sekundární přenos 20,8 %.

Děti a dospělí se v rodinách, kde bylo zdrojem nákazy dítě, nakazili v podobné míře (SAR 22,9 % vs. 21,4 %), stejně tak muži a ženy (SAR 22,5 % vs. 22,6 %), medián věku u těchto sekundárních případů byl 42 let a průběh onemocnění u 5 asymptomatických (9,8 %), u 44 mírných (86,2 %), u jednoho středně těžkého (2,0 %) a u jednoho těžkého (2,0 %), nebylo evidované úmrtí. Pokud bychom brali v úvahu jen rodiny, v kterých se nakazil alespoň 1 další člen domácnosti, šlo by o skupinu 36 rodin, kde

byl SAR 65,8 % pro potvrzené případy, resp. 80,3 % pro možné případy.

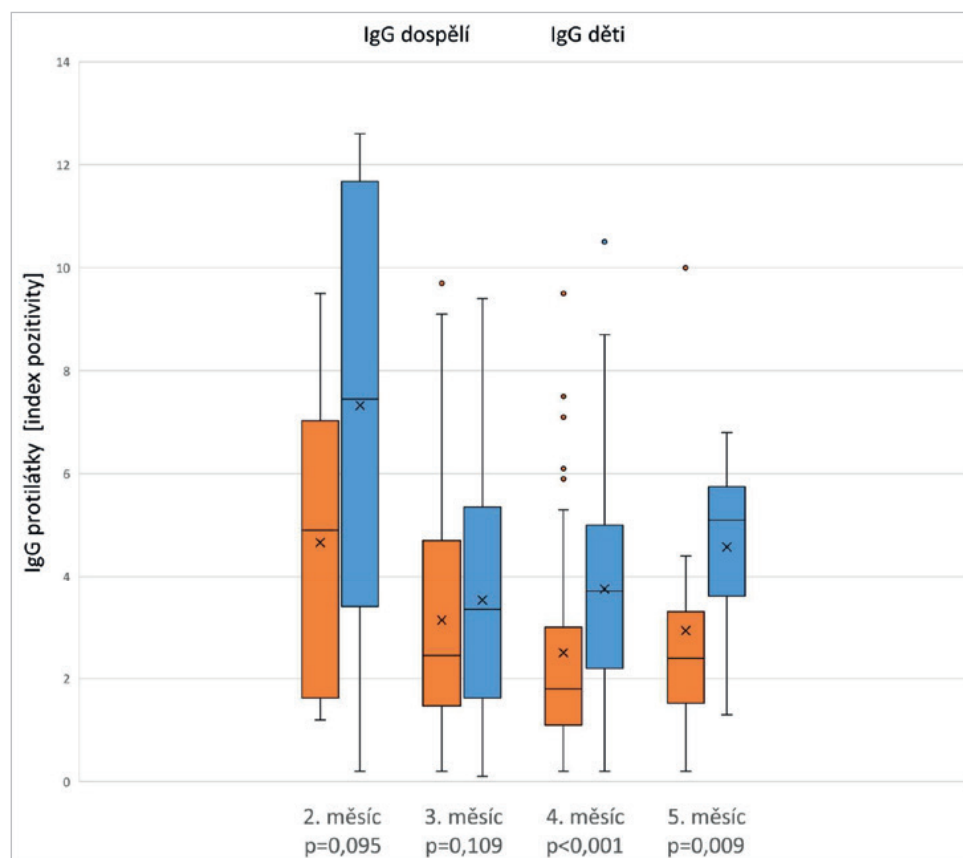
Sekundární přenos v rodinách s dospělým primárním případem byl 77,1 % (potvrzené sekundární případy), resp. 82,7 % (možné sekundární případy). Sekundární přenos na děti byl vyšší než na dospělé (81,7 % vs. 70,5 %) z podstaty výběru dat do studie, medián věku sekundárních případů 16 let, zastoupení pohlaví podobné (82 mužů a 83 žen), průběh onemocnění byl u 23 asymptomatických (13,9 %), u 141 mírných (85,5 %) a u jednoho středně vážný (0,6 %), nebylo mezi nimi zaznamenáno úmrtí.

Pokud srovnáme rodiny, kde k sekundárnímu přenosu došlo, nebyl prokázán významně vyšší SAR v rodinách s dospělým primárním případem oproti těm s dětským (77,1 % vs. 65,8 %, $p = 0,051$).

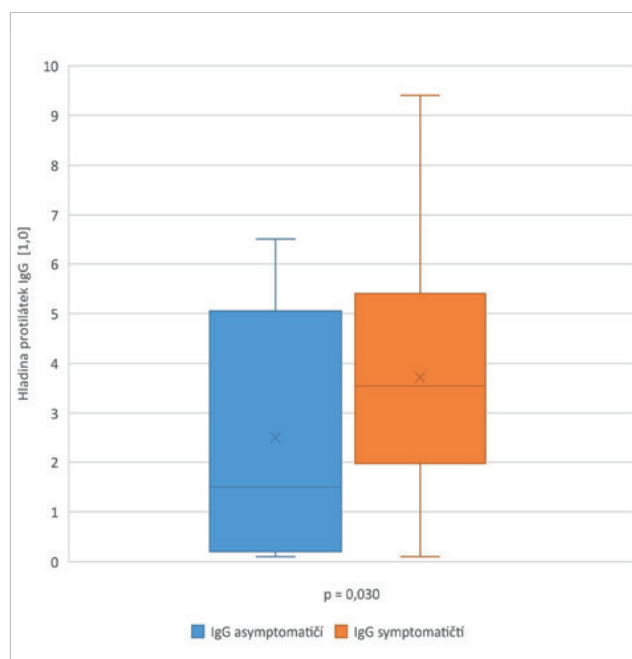
Reprodukční číslo (R_0) stanovené na základě údajů o sekundárním přenosu v rodinách s prokázaným sekundárním přenosem bylo 1,82 (95 % CI 1,7–1,98). V rodinných clusterech, kde bylo primárním případem dítě, bylo základní reprodukční číslo 1,63 (95 % CI 1,45 až 1,9), v případě, že zdrojem nákazy byl dospělý bylo R_0 1,91 (95 % CI 1,75–2,12).

Protilátková odpověď

Celkem bylo vyšetřeno 367 dobrovolníků z rodin zařazených do studie rodinných clusterů, bylo takto



Obr. 2. Anti-SARS-CoV-2 IgG u dětí a dospělých v průběhu času (2.-5. měsíc po pozitivním PCR)
Figure 2. Anti-SARS-CoV-2 IgG in children and adults over time (months 2-5 after PCR positivity)



Obr. 3. Anti-SARS-CoV-2 IgG u dětí ve 3. měsíci (16.–18. týden) po infekci covid-19 – srovnání asymptomatických a symptomatických dětí

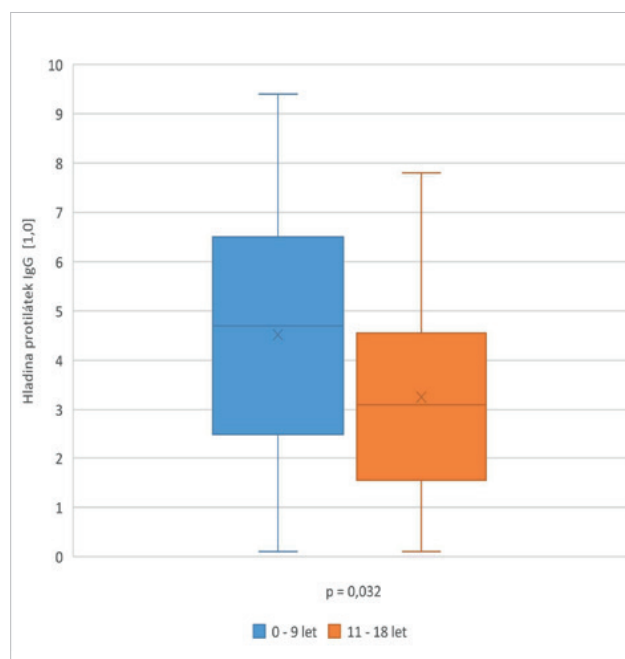
Figure 3. Anti-SARS-CoV-2 IgG in children at post-COVID-19 month 3 (weeks 16–18) – comparison of asymptomatic and symptomatic children

zjištěno 315 osob, jejichž výsledek bylo možné označit jako stav po prodělané infekci (tj. měli původní PCR pozitivní a/nebo byli séropozitivní). Takových dětí bylo 162 (chlapců 66 a dívek 96, medián věku 14 let, 151 původně PCR pozitivních a 131 symptomatických), kde u 137 koreloval pozitivní výsledek PCR se séropozitivitou, 14 PCR pozitivních dětí bylo séronegativních a 11 dětí původně PCR negativních mělo detekovatelné protilátky.

Dospělých po nákaze bylo 153 (61 mužů a 92 žen, medián věku 44 let, původně PCR pozitivních 142 a symptomy u 141 dobrovolníků), pozitivní PCR korelovalo se séropozitivitou u 122 dospělých, séronegativní s pozitivním PCR 20 a séropozitivní s negativním PCR 11. Mezi vyšetřovanými bylo 31 původně asymptomatických PCR pozitivních (8 dospělých a 23 dětí), přičemž u 22 (80 %) byly detekovatelné protilátky (6 dospělých a 16 dětí).

Statisticky byla míra séropozitivity mezi dětmi a dospělými porovnávána jen v odstavu 3. a 4. měsíců od infekce, kde byl největší soubor dobrovolníků (170, resp. 104). Výsledky byly statisticky nevýznamné ve 3. měsíci (dospělí 86,585 % vs. děti 88,636 %, $p = 0,342$), resp. na hranici významnosti ve prospěch dětí ve 4. měsíci (dospělí 84,314 % vs. děti 94,340 %, $p = 0,048$).

Ve všech vyšetřovaných měsících měly děti vyšší hladiny protilátek IgG než dospělí (obr. 2), statisticky významný rozdíl byl ale prokázán jen ve 4. a 5. měsíci po infektu. Ve skupině dětských pacientů ve 3. měsíci



Obr. 4. Anti-SARS-CoV-2 IgG u dětí ve 3. měsíci (16.–18. týden) po infekci covid-19 – srovnání věkových kategorií 0–9 let a 10–18 let

Figure 4. Anti-SARS-CoV-2 IgG in children at post-COVID-19 month 3 (weeks 16–18) – comparison of age categories 0–9 years and 10–18 years

po infektu byly významně vyšší hladiny protilátek prokázané u symptomatických než u asymptomatických ($p = 0,030$) a u dětí mladších 10 let oproti dětem starším ($p = 0,032$) – obr. 3 a 4.

DISKUSE

Studie prezentuje česká data, která podporují tvrzení zahraničních zdrojů o dynamice šíření infekce v rodinách. Relativně malý soubor 200 rodin umožnil věnovat se každé rodině na základě osobních rozhovorů a vyplnění dotazníku po proběhlé karanténě, což přineslo podrobnější data, než která jsou při běžném trasování k dispozici. Z nich vyplývá, že úzký kontakt s nakaženým bez protiepidemických opatření (typicky ve společné domácnosti) zvyšuje riziko přenosu infekce, a to i mezi dětmi. Je však nutné zdůraznit, že výsledky jsou platné pro daný sledovaný soubor.

Srovnání s dostupnými zdroji

Naše výsledky podporují tvrzení, že děti jsou častěji asymptomatické než dospělí a mají ve většině případů mírný průběh [3, 5]. Přesto může mít infekce vážný průběh také u dětí [6] a v případě těžkých komorbidit nebo dysregulace imunitní odpovědi může vzácně vést k úmrtí [7, 8].

Děti jsou méně vnímavé k infekci [9, 10, 11, 12], prevalence roste s věkem [13], což ukazují i naše data.

Tento jev bude souviset s rozdílnou imunitní odpovědí u dětí (viz dále), ale zároveň se ukazuje, že je vysoká pravděpodobnost infekce SARS-CoV-2 u všech dětí různých věkových skupin, jsou-li v blízkém kontaktu s infikovanou osobou [3].

V naší studii korelovala míra sekundárního přenosu se symptomatologií podobně jako v jiných studiích [14]. Přenos z asymptomatického jedince je méně pravděpodobný než z presymptomatického [15], přestože virová nálož je u dětí srovnatelná nebo vyšší než u dospělých, a to i v asymptomatických případech [3].

Sekundární přenos stanovený v zahraničních studiích se velmi různí, metaanalýza Shah et al. udává SAR 4,6–49 56 % [16]. Metaanalýza Fung et al. stanovila SAR v rodinách 17,1 %, byl vyšší mezi staršími dospělými a vyšší u kontaktů symptomatického nakaženého, což koreluje i s našimi výsledky [14]. Některé studie uvádějí vyšší sekundární přenos u dětských primárních případů [2], jiné naopak [17, 18]. Hodnoty závisí především na metodice. Stanovení SAR na základě jednoho PCR vyšetření je podhodnocené [14, 19], sérologické studie odhalí více nakažených [20]. Kontakty ve společné domácnosti jsou ve vyšším riziku [14, 18], což je pozorováno zejména u partnerů a manželů [18], osob starších 60 let a u lidí s komorbiditami [16]. Naopak nižší hodnoty jsou spojené s dětskými kontakty, resp. kontakty pod 40 let, s asymptomatickými primárními případy [16] a také s početnějšími rodinami [21]. Publikované a zjištěné hodnoty základního reprodukčního čísla, za účelem popisu dynamiky šíření onemocnění covid-19 v rodinách jsou obdobné [22]. Důsledná izolace symptomatických členů domácnosti je nejučinnějším opatřením v šíření infekce [16]. Děti bývají „index case“ vzácně [1, 21]. Potvrdilo se v našich datech, že primární případy byly spíše starší, naopak převaha dívek mezi primárními se statisticky nepotvrdila [1].

Děti mají jiný průběh onemocnění i tvorbu protilátek [23], zároveň ale mají podobné titry protilátek jako dospělí, i když jsou děti méně často symptomatické [24]. Příčinou může být více mechanismů. Malé děti jsou často vystaveny respiračním infekcím, včetně infekcí sezonními koronaviry, které mohou napadat i GIT. Vysoké hladiny protilátek proti sezonním koronavirům i proti dalším respiračním virům mohou indukovat časnou a účinnou eliminaci SARS-CoV-2 asociovanou s mírným nebo asymptomatickým průběhem onemocnění a naopak u osob nad 60 let dochází k úplnému vyvanutí imunity proti sezonním koronavirům [25, 26]. Opakovaná expozice koronavirům může indukovat účinnou antivirovou adaptivní imunitní odpověď zprostředkovanou T a B lymfocyty, která může být namířena i proti SARS-CoV-2. Byla prokázána vysoká homologie mezi epitopy Spike proteinů taxonomicky příbuzných koronavirů. Protilátky proti běžným koronavirům po dříve proběhlé infekci mohou mít neuralizační efekt na původce covid-19 [27]. Významná s věkem související nerovnováha v preva-

lenci a závažnosti průběhu infekce SARS-CoV-2 může být vysvětlena mechanismy závislými na věku, jako jsou fyziologické rozdíly v imunitní odpovědi, zkříženě reagující protilátky nebo rozdílné exprese receptoru pro angiotensin-konvertující enzym 2 [26, 28]. Dalšími důvody pro rozdílnou odpověď na infekci SARS-CoV-2 u dětí a dospělých jsou frekvence vakcinace a imunitní senescence. Vakcinace živými atenuovanými vakcínami (spalničky, BCG) spouští tzv. heterologní imunitní odpověď, která aktivuje vrozené imunitní mechanismy. Recentní vakcinace může u dětí a mladých osob aktivovat tvorbu zkříženě reagujících protilátek interagujících i se SARS-CoV-2. U starších osob dochází k poklesu imunologické variability/klonality [25]. Prospektivní analýza anti-SARS-CoV-2 IgG u dětí a dospělých exponovaných infikované osobě ve stejné domácnosti prokázala srovnatelnou séropozitivitu u dospělých a u dětí [3], podobně jako naše studie.

Návrhy doporučení

Kontakty ve společné domácnosti jsou ve zvýšeném riziku infekce a toto riziko roste u symptomatických primárních případů. Děti jsou častěji asymptomatické a oligosymptomatické, riziko přenosu infekce je u nich nižší než u dospělých, ale rozhodně není zanedbatelné, pokud se nedodržují základní protiepidemická opatření (zakrytí nosu a úst, vzdálenost, dezinfekce atd.) jako právě ve společné domácnosti. V kolektivních zařízeních, zejména ve školách, kde je za běžného stavu velké množství potenciálních kontaktů (nejen dětí, ale i návazných profesí, doprovodů), vzniká vyšší šance, že i asymptomatické nebo oligosymptomatické dítě najde vnímavého jedince, který se nakazí. Důslednou aplikací protiepidemických opatření však lze očekávat významné snížení tohoto rizika, i když musíme být připraveni na to, že při otevření škol bude docházet k přenosům infekce. Otevřené školy mají větší benefit než riziko i v době probíhající epidemie, důležité je však zajištění adekvátních preventivních opatření ve všech kolektivních zařízeních, jak je uvádí Evropské středisko pro prevenci a kontrolu nemocí [1].

Děti budou největší nenaočkovanou skupinou populace v nadcházejícím školním roce 2021/2022, a proto by měla být ve školních zařízeních připravena taková opatření, která pomohou zabránit rychlejšímu šíření nových variant viru. Tato opatření musí být přizpůsobená úrovni komunitního šíření, věkové skupině a typu kolektivního zařízení tak, aby byla dětem poskytnuta maximální možná míra sociálního kontaktu a prezenčního vzdělávání. Jde především o zamezení shlukování většího počtu dětí v jedné místnosti (třídy, jídelny, chodby), důsledná hygiena rukou, větrání tříd a eventuálně používání roušek. Zavádění opatření by se mělo týkat především starších ročníků, stále by měl být ale kladen důraz na pozitivní motivaci k očkování. PCR testování dětí by mělo být zaměřeno na symptomatické případy – takové děti by v ideálním případě

neměly do škol přicházet vůbec a mělo by být zajištěno jejich PCR vyšetření mimo školní zařízení. Je důležité nerezignovat na testování pediatrické populace. V případě zjištění pozitivitu by měla být škola informována a být zahájeno trasování a karanténa osob s rizikovým kontaktem. V domácím prostředí je samozřejmě požadavek na izolaci nakaženého zvláště u malých dětí ne-realizovatelná. Nemáme ale jiné nástroje, které by prokazatelně snižovaly sekundární přenos tolik jako právě izolace nakažených, zvýšená hygiena rukou, oddělené stolování, oddělená toaleta a zakrývání nosu a úst [29]. Čím je dítě starší, tím více lze tato opatření aplikovat. Stejně tak by se mělo pamatovat na členy domácnosti s rizikovými faktory (vyšší věk u prarodičů, komorbidity apod.) a tyto chránit od kontaktu s nakaženým.

Problémy studie

Největším problémem studie je výběr rodin na základě přítomnosti nakaženého dítěte, což neumožňuje objektivně srovnávat skupiny dětí a dospělých ve všech sledovaných parametrech, především v sekundárním přenosu.

Celkově mírný průběh onemocnění v našem souboru je ovlivněn věkovým rozložením. Jedná se především o děti a dospělé do 60 let, starších je pouze 20 osob (2,6 %). Podíl asymptomatických mezi dospělými bude podhodnocený výběrem rodin do studie, v souboru nejsou rodiny, kde by zůstal dospělý jako jediný nakažený (což je pravděpodobnější u asymptomatických). V rodinných clusterech může být reálně více sekundárních případů. Mezi původně PCR negativními bylo totiž několik séropozitivních, a to bez anamnézy prodělaného onemocnění v jiném než sledovaném období. Vzhledem k tomu že nebyly ale vyšetřeny všichni PCR negativní, nemůžeme stanovit přesnou séroprevalenci v této skupině.

Stanovení základního reprodukčního čísla R_0 jako ukazatele šíření infekce v rámci domácností a mimo ni může velmi přispět při rozhodování o nastavení protiepidemických opatření [30]. Použití uvedeného postupu výpočtu R_0 má ovšem svá úskalí. Předpokládá zejména jistou uzavřenost populace a vnímavost exponovaných osob. V našem případě při výpočtu předpokládáme, že vzhledem k počáteční fázi epidemie jsou všechny sledované osoby k nákaze vnímavé. Nicméně vzhledem k častému bezpříznakovému průběhu zejména u dětí a závěrům z vyšetření protilátek v souboru je pravděpodobné, že některé osoby již nákazu prodělaly a nejsou tedy již součástí vnímavé skupiny. Hodnota R_0 tak může být podhodnocena.

Věkové rozdíly mezi primárními případy a sekundárními mohou souviset s tím, že mladší dospělí a starší děti udržují více kontaktů.

Pokud chybí údaj o kontaktu s nakaženým mimo domácnost, nemusí být vždy primárním případem ten, který měl první příznaky. V souboru jsou málo zastoupeny děti předškolního věku, proto může být SAR v této

věkové kategorii ovlivněn (podhodnocen). Skutečný SAR v rodinách s dospělým primárním případem nelze z dostupných dat jasně stanovit. Nelze proto srovnávat tento parametr u dětí a dospělých, ale pouze v souboru rodin s přenosem infekce na ostatní členy domácnosti.

Podrobnější analýza dat protilátkové odpovědi byla provedena jen u dobrovolníků odebraných 3. a 4. měsíc po infektu. Protože se jednalo o větší soubory, data z 2. a 5. měsíce mohou být nereprezentativní pro menší soubor pacientů. Porovnávání protilátkové odpovědi u asymptomatických dětí a dospělých pak zase nebylo možné pro malé zastoupení asymptomatických mezi dospělými.

Data sledovala průběh pandemie do října 2020, kdy v ČR nebyla dominantním kmenem mutace alfa nebo mutace delta. Šlo o období, kdy byla virová nálož v populaci nízká, především vlivem tvrdých restrikcí, které byly zavedené na jaře 2020. Po uvolněném létu naopak začala nabírat pandemie na síle a došlo k prudkému nárůstu nakažených.

ZÁVĚR

Incidence covid-19 rostla s věkem, nakazily se spíše starší děti, riziko přenosu infekce je zejména ve společné domácnosti.

Děti byly častěji asymptomatické. Pokud měly klinické příznaky, byly spíše nespecifické a nerozlišitelné od jiných viróz mimo příznak poruchy chuti a/nebo čichu.

Děti vyžadovaly hospitalizaci při covid-19 vzácně (0,8 %), v našem souboru 253 dětí nebyl zaznamenán PIMS-TS ani jiný těžký průběh.

Děti mohou šířit onemocnění ve svých rodinách, 42,8 % dětských primárních případů přeneslo infekci na další členy domácnosti. Nejčastějším místem nákazy těchto dětí byla škola nebo školka (45,2 %).

Sekundární přenos v rodinách, kam infekci přineslo dítě, byl nezanedbatelný a v naší studii stanoven na 22,6 %. Zvyšoval se u symptomatických primárních případů (SAR 28,1 %). Vyšší sekundární přenos u primárních případů starších než 10 let (SAR 28,6 %) a dívek (SAR 23,6 %) nebyl statisticky prokázán.

Děti nakazily ve stejné míře děti i dospělé, byl zaznamenán přenos i z asymptomatického dítěte, i když byl méně častý (SAR 6,8 %).

Séropozitivita ve 3. a 4. měsíci po infekci byla shodná u dětí i dospělých, přestože bylo ve skupině dětí větší zastoupení asymptomatických.

Ve všech sledovaných časových odstupech od infekce měly děti vyšší hladiny protilátek IgG, statisticky významný rozdíl byl ve 4. a 5. měsíci po infektu.

Vyšší hladiny protilátek IgG v dětském souboru měly děti symptomatické oproti asymptomatickým ($p = 0,030$) a děti do 10 let věku oproti starším ($p = 0,032$).

LITERATURA

1. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). COVID-19 in children and the role of school settings in COVID-19 transmission, 06 August 2020. Dostupné na [www: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/children-and-school-settings-covid-19-transmission](https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/children-and-school-settings-covid-19-transmission). Accessed: 13 October 2020.
2. Grijalva CG, Rolfes MA, Zhu Y, et al. Transmission of SARS-CoV-2 Infections in Households — Tennessee and Wisconsin, April–September 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020;69:1631–1634. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6944e1>.
3. Buonsenso D., et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in children with household exposure to adults with COVID-19: Preliminary findings. *Pediatrics Pulmonology*, 2021; 1–4; doi.org/10.1002/ppul.25280.
4. Dietz K. The estimation of the basic reproduction number for infectious diseases. *Stat Methods Med Res.*, 1993;2(1):23–41. doi: 10.1177/096228029300200103.
5. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics*, 2020; doi: 10.1542/peds.2020-0702.
6. Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy [published online ahead of print, 2020 May 1]. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMc2007617.
7. Yonker LM, Neilan AM, Bartsch Y, Patel AB, Regan J, Arya P, Gootkind E, Park G, Hardcastle M, St. John A, Appleman L, Chiu ML, Fialkowski A, De la Flor D, Lima R, Bordt EA, Yockey LJ, D'Avino P, Fischinger S, Shui JE, Lerou PH, Bonventre JV, Yu XG, Ryan ET, Bassett IV, Irimia D, Edlow AG, Alter G, Li JZ, Fasano A, Pediatric SARS-CoV-2: Clinical Presentation, Infectivity, and Immune Responses. *The Journal of Pediatrics*, 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.037>.
8. Götzinger F, Santiago-García, B, Noguera-Julian A, et al. "COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study." *Lancet Child Adolesc Health*. Dostupné na [www: https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30177-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30177-2).
9. Lei H, Xu X, Xiao S, Wu X, Shu Y. Household transmission of COVID-19—a systematic review and meta-analysis. *J Infect*, 2020. Dostupné na [www: https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30571-5/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30571-5/fulltext).
10. Viner RM, Mytton OT, Bonell C, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection Among Children and Adolescents Compared With Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*, 2021;175(2):143–156. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.4573.
11. Enrico Lavezzo, Elisa Franchin, Constanze Ciavarella, et al. Suppression of COVID-19 outbreak in the municipality of Vo, Italy, medRxiv 2020.04.17.20 doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20053157>.
12. de Lusignan S, Dorward JA, Correa N, et al. "Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study." *Lancet Infect Dis*, 2020. Dostupné na [www: https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30371-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30371-6).
13. Eli S Rosenberg, Elizabeth M Dufort, Debra S Blog, et al. New York State Coronavirus 2019 Response Team, COVID-19 Testing, Epidemic Features, Hospital Outcomes, and Household Prevalence, New York State. *Clinical Infectious Diseases*, 2020. Dostupné na [www: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa549](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa549).
14. Fung HF, Martinez L, Alarid-Escudero F, et al. The household secondary attack rate of SARS-CoV-2: A rapid review [published online ahead of print, 2020 Oct 12]. *Clin Infect Dis*, 2020;ciaa1558. doi:10.1093/cid/ciaa1558.
15. Buitrago-García D, Egli-Gany D, Counotte MJ, Hossmann S, Imeri H, Ipekci AM, et al. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*, 2020;17(9): e1003346. Dostupné na [www: https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003346](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003346).
16. Shah K, Saxena D, Mavalankar D. Secondary attack rate of COVID-19 in household contacts: a systematic review, *QJM. An International Journal of Medicine*, 2020; 113(12): 841–850. Dostupné na [www: https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa232](https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa232).
17. Maltezou HC, Vorou R, Papadima K, et al. Transmission dynamics of SARS-CoV-2 within families with children in Greece: A study of 23 clusters. *J Med Virol*, 2020:1–7. Dostupné na [www: https://doi.org/10.1002/jmv.26394](https://doi.org/10.1002/jmv.26394).
18. Wei Li, Bo Zhang, Jianhua Lu, Shihua Liu, Zhiqiang Chang, Cao Peng, Xinghua Liu, Peng Zhang, Yan Ling, Kaixiong Tao, Jianying Chen. Characteristics of Household Transmission of COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*, 2020; 71(8):1943–1946. Dostupné na [www: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa450](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa450).
19. Watson J, Whiting PF, Brush JE. Interpreting a covid-19 test result. *BMJ*, 2020;369:m1808.
20. Alter G, Seder R. The Power of Antibody-Based Surveillance. *N Engl J Med*, 2020. DOI: 10.1056/NEJMe2028079. Dostupné na [www: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe2028079](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe2028079).
21. Lopez Bernal JP, N, Byers C, et al. Transmission dynamics of COVID-19 in household and community settings in the United Kingdom. *MedRxiv*, 2020. Dostupné na [www: https://doi.org/10.1101/2020.08.19.20177188](https://doi.org/10.1101/2020.08.19.20177188).
22. Cao Y, Wang Y, Das A, Pan CQ, Xie W. Transmission dynamics of COVID-19 among index case family clusters in Beijing, China. *Epidemiol Infect*, 2020; 149:e74. doi: 10.1017/S0950268820002848.
23. Weisberg SP, Connors TJ, Zhu Y, et al. Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the COVID-19 clinical spectrum. *Nat Immunol*, 2021; 22:25–31. Dostupné na [www: https://doi.org/10.1038/s41590-020-00826-9](https://doi.org/10.1038/s41590-020-00826-9).
24. Waterfield T, Watson C, Moore R, et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in children – A prospective multicentre cohort study. *MedRxiv*, 2020.08.31.20183095. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.31.20183095>.
25. Felenstein S, Hedrich CM. SARS-CoV-2 infection in children and young people. *Clinical Immunology*, 2020; 220:108588. doi.org/10.1016/j.clim.2020.108588.
26. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infection in Children Including COVID-19. An Overview on the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *The Pediatric Infectious Diseases Journal*, 2020; 39(5). doi.org/1031097/INF.0000000000002660.
27. Sposato B, Scalese M. Why do children seem to be more protected against COVID-19? A hypothesis. *Medical Hypothesis*, 2020; 143:110151. doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110151.
28. Wong LSY, et al. Age-Related Differences in Immunological Responses to SRS-CoV-2. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020;8(10). doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.026.
29. World Health Organization. Home care for patients with suspected or confirmed COVID-19 and management of their contacts, 2020. Dostupné z [www: https://www.who.int/publications/i/item/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts](https://www.who.int/publications/i/item/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-(ncov)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts).
30. Liu Y, Eggo RM, Kucharski AJ. Secondary attack rate and superspreading events for SARS-CoV-2. *Lancet*, 2020; 395(10227):e47. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30462-1.

Do redakce došlo dne 17. 5. 2021.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Josef Vičar

Družstevní 34/6

412 01 Litoměřice

e-mail: josef.vicar@gmail.com