DOI: https://doi.org/10.15690/pf.v17i2.2094

Л.С. Намазова-Баранова[1, 2, 3]

[1] Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация
[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация
[3] Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей (состояние на апрель 2020)

Контактная информация:
Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ, президент Союза педиатров России, профессор Королевского колледжа терапевтов Ирландии
Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, **тел.**: +7 (499) 400-47-33, **e-mail**: lsnamazova@yandex.ru
Статья поступила: 16.04.2020 г., **принята к печати**: 29.04.2020 г.

Дорогие друзья, коллеги!

Прошло не так много времени с момента опубликования моего прошлого обзора, но появилось так много новостей, что они поменяли некоторые наши представления о болезни и о методах ее лечения самым кардинальным образом! И это интересно как с медицинской, так и с философской точки зрения. С философской — потому что 1–2 мес нашей прошлой, «доковидной», жизни пролетали как одно мгновение, а сегодня — это огромный путь, который мы проделываем, наблюдая за новой инфекцией и продолжая искать эффективные средства ее сдерживания и контроля. А о медицинской составляющей мы сейчас и поговорим.

***Ключевые слова**: коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-COV-2, диагностика, клинические проявления, профилактика, лечение, дети*

(***Для цитирования**:* Намазова-Баранова Л.С.. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей (состояние на апрель 2020). *Педиатрическая фармакология*. 2020; 17 (2): 85–94. doi: 10.15690/pf.v17i2.2094)

ВОЗБУДИТЕЛЬ

Название нового РНК-коронавируса — **SARS-CoV-2** (**S**evere **A**cute **R**espiratory **S**yndrome **Co**rona**V**irus **2**). Название новой инфекционной болезни — **COVID-19** (**CO**rona**VI**rus **D**isease — коронавирусная болезнь, возникшая в 20**19** г.). Изначально основным ее проявлением считалась пневмония, поэтому даже как синоним использовали другое название болезни — «коронавирусная пневмония» [1]. Сегодня очевидно, что все намного сложнее, и об этом ниже.

Leyla S. Namazova-Baranova[1, 2, 3]

[1] Research Institute of Pediatrics and Children's Health in «Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences», Moscow, Russian Federation
[2] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
[3] Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

Coronaviral Infection (COVID-19) in Children (Situation on April 2020)

Dear friends, colleagues!

Not so much time has passed since my last published review on this topic, bit so many news has appeared that has completely changed our vision of the disease and its treatment! It is interesting in both, medical and philosophical way. From philosophical point of view: 1–2 months of our previous pre-COVID life flew quick as lightning but now it is long period while we are observing this new infection and looking for new ways of management and its control. Then as now we are going to discuss its medical part.

***Key words**: coronaviral infection, COVID-19, SARS-COV-2, diagnostics, clinical signs, prevention, treatment, children*

(***For citation**:* Namazova-Baranova Leyla S. Coronaviral Infection (COVID-19) in Children (Situation on April 2020). *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2020; 17 (2): 85–94. doi: 10.15690/pf.v17i2.2094)

РЕЦЕПТОР

Рецепторы к ангиотензинпревращающему ферменту 2-го типа (ACE2) экспрессируются клетками тканей легких, кишечника, почек, сосудов, а также слизистой оболочки ротовой полости [2]. Именно поэтому действие вируса — разнонаправленное, то есть запускаемое им **иммунное воспаление** поражает разные органы-мишени (не только и не столько легкие!).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВИРУСА

SARS-CoV-2 попал к людям от животных (летучих мышей), впервые выявлен в китайском городе Ухане. Кстати, выяснилось, что в Российской Федерации тоже активно торгуют сушеными летучими мышами (они используются многими представителями сообщества магов, чародеев, гадалок и экстрасенсов). Реплицируется в 2–3 раза дольше, чем вирус сезонного гриппа, поэтому изоляция и физическое дистанцирование с соблюдением санитарно-гигиенических требований высокоэффективны (при этом сегодня обсуждается то самое, безопасное, расстояние для социального или, что правильнее, физического дистанцирования — достаточно ли 1,5 м или все же лучше выдерживать расстояние в 5 и более метров: исследование, доказывающее это положение, было проведено, результаты — опубликованы, а затем публикация была изъята, так как методологию исследования признанали несовершенной…). Важный факт в отношении масок! Детям до 3 лет **не** рекомендуется надевать маски вообще (очевидно, что малыши не смогут описать трудности с дыханием или отрегулировать свое затрудненное из-за применения маски дыхание) [3].

COVID-19 быстро превратился в нозокомиальную инфекцию, и на сегодня положение опаснее всего для медработников, а также тех, кто находится в организованных коллективах закрытого типа (дома престарелых, больницы и т.д.).

Появились работы о том, что сыворотка реконвалесцентов содержит нейтрализующие антитела к S1/S2 протеинам «шипам» вируса, причем уровень антител коррелирует с возрастом, однако имеются и противоположные работы, описывающие повторные случаи заражения SARS-CoV-2 у переболевших пациентов. Тестов для массового применения, доказывающих наличие у пациентов именно блокирующих антител, пока нет [4, 5].

Дети заражаются и иногда болеют новой инфекцией (но значительно реже и легче взрослых) [6]. Предполагаемая относительная устойчивость детей к SARS-CoV-2 может объясняться целым рядом причин. Эпидемиологически дети имеют сниженный риск заражения вследствие меньшего числа поездок, общения и передвижений. Возможно, низкая заболеваемость детей связана с более высокими уровнями циркулирующих ACE2 (и отсутствием приема гипотензивных препаратов, блокирующих рецептор), или же у детей существуют некие особенности врожденного иммунитета, которые исчезают в онтогенезе [7, 8]. К другим возможным причинам причисляют более благополучное состояние слизистой оболочки дыхательных путей из-за отсутствия губительного активного воздействия сигаретного дыма и загрязнения воздуха, и меньшее количество хронических заболеваний в отличие от взрослых. Напротив, зрелость иммунитета может объяснить неблагоприятный тип запускаемого иммунного ответа, с которым связано развитие острого респираторного дистресс-синдрома у взрослых пациентов. В любом случае этот факт пока не имеет научного объяснения.

Однако, именно дети любого возраста должны быть в фокусе особого внимания, так как они играют огромную роль в распространении болезни, в том числе путем выделения возбудителя с фекалиями. Это вновь поднимает вопрос о фекально-оральном пути передачи возбудителя как не менее важном (по сравнению с воздушно-капельным и контактным) для SARS-CoV-2. Особенно этот факт следует иметь в виду там, где часты вспышки гепатита А и ротавирусного гастроэнтерита — сточные воды легко могут стать источником вспышки новой коронавирусной инфекции [9].

ИММУНОГЕНЕЗ/ПАТОГЕНЕЗ

COVID-19 — тяжелая болезнь взрослых пациентов, по мнению ряда авторов, ассоциированная с ранним функциональным истощением активности клеток врожденного (NK-клеток) и приобретенного (CD8+ цитотоксических лимфоцитов) иммунитета, хотя и не все согласны с теорией вызванного вирусом угнетения врожденного иммунитета [10, 11].

В чем на сегодняшний день сходятся все — что тяжелая болезнь ассоциирована с цитокиновым штормом, по аналогии с теми патологическими вариантами иммунного ответа, которые запускаются при некоторых ревматических болезнях (так называемом MAS — синдроме активации макрофагов или secondary HLH — вторичном гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе, когда активируется системный воспалительный ответ, проявляющийся поражением многих органов и систем) [11].

ПУТИ ПЕРЕДАЧИ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Воздушно-капельный, контактный.

Вирус сохраняется в аэрозольной форме около 2 ч, на пластиковых/металлических поверхностях — до 6–8 ч, на волосах — до 3 дней, в помещении, где находился пациент, — несколько суток, хотя некоторые ученые в этом сомневаются и продолжают свои исследования [12–15].

Трансмиссия вируса начинается за 1–2 дня до появления клинических симптомов. Обнаружить РНК вируса в назофарингеальных свабах детей можно до 6–22-го дня болезни и даже дольше (!), в фекалиях — от 5 до 28 дней и дольше [16–23].

Вирусная нагрузка и продолжительность выделения вируса **не** коррелируют с тяжестью клинических проявлений COVID-19 [18, 19, 24], хотя ранее считалось, что пациенты с наиболее тяжелой формой болезни выделяют вирус дольше.

Вертикальная передача вируса не подтверждена — нет ни одного описания выделения РНК вируса от новорожденного, из околоплодных вод или тканей плаценты. Описание двух случаев новорожденных с IgM к SARS-CoV-2 следует интерпретировать с осторожностью [25, 26]. Нет доказательств передачи через женское молоко [26].

ИНКУБАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

До 4–6 дней (с разбросом от 1 до 14 дней и более).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ БОЛЕЗНИ, ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ДЕТЕЙ COVID-19

С момента начала эпидемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 в Китайской Народной Республике (КНР), по данным китайского Центра по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), среди подтвержденных случаев болезни диагноз у лиц младше 19 лет был установлен в 2,2%

случаев, чаще среди тех, кто был старше 10 лет. Это, конечно, немного больше, чем давалось в первых отчетах китайских коллег — 0,25% для детей 0–18 лет [6], но все равно совсем незначительно по сравнению со взрослыми. В настоящее время в мире зафиксировано около 3,5 млн случаев и более 245 000 (7%) смертельных исходов, среди заболевших и умерших дети упоминаются по-прежнему крайне редко [17, 27].

Швейцария: заболеваемость детей до 10 лет — 0,4%, 10–19 лет — 2,6% всех пациентов с COVID-19 [27].

Швеция: до 10 лет — 0,5%, 10–19 лет — 1,3% всех случаев [27].

Испания: дети (до 18 лет) — 0,8% всех заболевших [28].

Заражение детей и от детей по большей части происходит в семьях [17, 18, 21, 28–30].

На сегодняшний день исследователи признают, что среди детей в основном имеет место бессимптомное или малосимптомное течение болезни в отличие от взрослых.

Скрининг населения в Исландии не выявил случаев инфицирования новым вирусом детей младше 10 лет, среди лиц более старших возрастов — 0,8% [31].

Как было указано выше, научных публикаций по поводу COVID-19 у детей крайне мало, но в целом все они содержат сведения, изложенные выше. Так, эти данные подтверждаются результатами исследования [31] об эпидемиологической характеристике 2143 педиатрических пациентов с COVID-19, сведения о которых поступили в CDC КНР с 16 января по 8 февраля 2020 г. Более 94% имели асимптоматическое, легкое или среднетяжелое течение болезни. Важный аспект — число пациентов с тяжелыми/критическими формами болезни и умерших: из 2143 детей тех, кто болел тяжело, в том числе находился в критическом состоянии (5,9%), было в 3 раза меньше, чем среди взрослых (18,5%), умер лишь один ребенок (на конец февраля). Более тяжело протекала болезнь среди младенцев и детей до 5 лет, имеющих хроническую патологию. Однако, китайские коллеги подчеркивают, что большинство описанных тяжелых и критических случаев не имели лабораторного подтверждения именно коронавирусной инфекции и могли быть вызваны присоединением других патогенов (гриппа, RSV, RV и т.д.) на фоне основной болезни. Кроме того, отсутствуют данные о том, появлялась ли аносмия у заболевших детей так же часто, как и у взрослых пациентов, или в этом вопросе дети также имели свои особенности? И вообще, есть ли разница в COVID-19 у детей и взрослых?

Таким образом, дети составили очень незначительную часть заболевших, смертельных исходов среди них в КНР до середины февраля зарегистрировано не было, заболевшие имели легкие симптомы, чаще являлись бессимптомными носителями [32].

Ситуация с «детской эпидемией коронавируса» в КНР повторяется и в других странах. Например, последний анализ данных из США описывает ситуацию с заболеваемостью детей COVID-19 за период с 12 февраля по 02 апреля 2020 г. За это время в мире было зарегистрировано более 890 000 случаев болезни и более 45 000 смертей, в том числе свыше 239 000 заболевших и почти 5500 умерших в США, и для американских коллег было важно проанализировать их собственную педиатрическую ситуацию. В настоящее время дети 0–17 лет составляют в Соединенных Штатах 22% населения. Если бы дети заболевали так же часто, как взрослые, среди заболевших сохранялось бы такое же соотношение. Однако, за период с 12.02 по 02.04 среди 149 760 лабораторно подтвержденных случаев коронавирусной болезни лишь 2572 описаны среди детей младше 18 лет (1,7%), из них лишь 3/4 имели симптомы болезни, такие как температура, кашель или затруднение дыхания (среди взрослых 18–64 лет — почти все — 93%), и лишь 5,7% потребовали госпитализации (среди взрослых — в 2 раза больше — 10%); летальных исходов было 3 [27].

Таким образом, эти данные подтверждают 4 важных общих положения:

- ***дети редко имеют клинические проявления COVID-19;***
- ***дети существенно чаще, чем взрослые, могут являться бессимптомными носителями (или COVID-19 у детей часто протекает без таких симптомов, как лихорадка, кашель, затруднение дыхания);***
- ***у большинства детей болезнь протекает легко, но есть и такие, кто все-таки нуждается в госпитализации, среди них — пациенты с ожирением, диабетом и аутоиммунными болезнями (воспалительными заболеваниями кишечника, ревматоидным артритом и т.д., пороками развития, прежде всего легких, болезнями, ассоциированными с гиперпродукцией факторов свертывания, но не с аллергией и астмой);***
- ***сохранение социальной (физической) дистанции и соблюдение гигиенических мер позволяет эффективно предотвращать распространение болезни среди детей, и наоборот.***

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В мире опубликованы единичные статьи по случаям COVID-19 в детской популяции: все они описывают в основном пациентов из Китая, поэтому в данном обзоре чаще других тоже будут упоминаться пациенты именно этой страны [33–41].

Согласно последним эпидемиологическим данным, инкубационный период, который может длиться от 1 до 14 сут, у детей составляет 5–7 дней. Все заболевшие в КНР имели тесные контакты или были из очага, в том числе семейного. У небольшой части пациентов наблюдались лихорадка, непродуктивный кашель и признаки «общей интоксикации», у других пациентов клиническая картина была асимптоматичной. Очень незначительное число заболевших детей имели проявления со стороны верхних дыхательных путей (заложенность носа, ринорея) или со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боли или неприятные ощущения в животе, диарея). Единичные пациенты зарегистрированы с симптомами поражения нижних дыхательных путей (бронхиты, при этом были отмечены единичные случаи вирусной пневмонии).

В целом коронавирусная инфекция протекала у детей легко, выздоровление наступало в течение 1–2 нед. Примечателен тот факт, что до конца февраля 2020 г. ни у одного новорожденного от матерей с установленной COVID-19-инфекцией не было положительного результата на возбудитель (это опровергает теорию о трансплацентарной передаче SARS-CoV-2), также не зарегистрировано ни одного случая болезни среди новорожденных. На сегодняшний день в литературе представлены результаты лечения 55 беременных женщин, инфицированных COVID-19, и 46 новорожденных, не имеющих четких признаков вертикальной передачи инфекции. Позже появились публикации о положительном тесте на РНК возбудителя у новорожденного через 36 ч после родов [42], однако сами авторы статьи не склонны рассма-

тривать этот факт как свидетельство внутриутробного заражения (слишком отсрочено по времени, да и ткани плаценты и пуповины РНК вируса не содержали…). Та же интерпретация и у авторов, описавших 10 других новорожденных с позитивными тестами на SARS-CoV-2 [43], и у авторов газетной заметки [44]. Более того, имеется официальная позиция Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization, WHO) о необходимости продолжения грудного вскармливания младенцев даже матерями, переносящими COVID-19 (при условии, конечно же, соблюдения всех правил гигиены!), потому что из молока этот вирус ни у одной из женщин, болеющих коронавирусной инфекцией, не выделялся [27]. Последняя публикация (от 07.04.2020) содержит описание 33 новорожденных от матерей с клинической картиной COVID-19, 3 (9%) из которых также клинически выставлен диагноз коронавирусной инфекции [45]. Все трое были рождены кесаревым сечением, имели низкие баллы по APGAR (3/4/5) на 1; 5 и 10-й мин, рентгенологические признаки пневмонии, разрешившейся к 14-му дню антибиотикотерапии, а также положительные результаты на SARS-CoV-2 в назофарингеальных и анальных свабах на 2-й и 4-й день жизни и отрицательные — на 7-й. По мнению авторов, заражение произошло интранатально, но нельзя полностью исключить и вертикальную передачу.

Безусловно, клиническая картина новой инфекции в детской популяции должна внимательно мониторироваться с возможностью быстрого реагирования на новые факты. Примечательно, что в предыдущие эпидемии коронавирусной инфекции (SARS и MERS) летальные исходы в детской популяции наблюдались, при этом уровень смертности взрослых заболевших был значительно выше нынешней эпидемии (примерно 30% для MERS и 8,5% для SARS в сравнении с 2,5–4,5% для COVID-19 в текущий момент).

Таким образом, на сегодняшний день в клинической манифестации COVID-19 у детей некоторые проявления встречаются часто, но существенно реже, чем у взрослых, некоторые — редко, отдельные симптомы описаны у взрослых, но не описаны у детей, другие, наоборот, описаны у детей и не встречались у взрослых. Имеются и такие, которые описаны у детей в последние недели. Итак:

1) ***часто встречаются у детей:***
   - a) ***асимптоматическое течение*** [19, 30, 31];
   - b) ***лихорадка (лишь в половине случаев — 40–56%)*** [17, 18, 29, 31, 35, 46–49];
   - c) ***кашель (примерно у каждого второго)*** [17, 18, 30, 35, 46, 47, 49];
   - d) ***боль в горле/фарингит (в 40% случаев)*** [30];
   - e) ***легкая диарея*** [3, 17, 21, 35];
   - f) ***коинфекции (грипп A и B, M. pneumonia, RSV, RV и т.д.)*** [28, 46, 49];
2) ***редко встречаются:***
   - a) ***ринорея*** [30, 49];
   - b) ***свистящее дыхание*** [3, 17, 18, 29, 35, 48];
   - c) ***недомогание / головная боль / миалгии*** [3, 49];
3) ***часто встречаются у взрослых, нет данных по детям:***
   - a) ***аносмия/гипосмия (у взрослых отнесена к патогномоничным симптомам)***;
   - b) ***конъюнктивит (RT-PCR+, Wu)***;
4) ***часто встречаются у детей, неизвестно про взрослых:***
   - a) ***«ковидные пальцы» в отсутствии иных симптомов болезни (пальцы или отдельные фаланги с признаками кожного васкулита, болезненные, внешне похожие на отмороженные, описаны у детей в Испании, США);***
5) ***описаны недавно: папуловезикулезная сыпь (как при ветряной оспе) описана у пациентов всех возрастов в Италии*** [50] ***и неврологические осложнения (синдром Гийена–Барре, инсульты, полинейропатии, в том числе быстропреходящие)*** [50, 51].

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

В начале болезни у детей регистрируются нормальные показатели лейкоцитов или лейкопения с признаками лимфопении (у части инфицированных детей могут повышаться уровни трансаминаз, креатинкиназа и миоглобин).

Уровень С-реактивного белка (СРБ) повышен у большинства пациентов, а уровень прокальцитонина (ПКТ) остается нормальным (но у тяжелых пациентов повышен чаще, чем у взрослых).

Более тяжелые случаи сопровождаются нарастанием уровня D-димера и продолжающейся лимфопенией/эозинопенией.

Биологические образцы заболевших детей (назофарингеальные свабы, мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, образцы крови и стула (не мочи!) содержат РНК вируса.

Последние публикации свидетельствуют, что:

- ***у детей в целом лейко-, лимфо- и тромбоцитопения встречаются нечасто*** [17, 18, 54]***, уровни СРБ и ПКТ нормальные или умеренно повышены;***
- ***в то же время у взрослых с тяжелым поражением легких отмечаются лимфопения (за счет NK-клеток и CD8-лимфоцитов), повышение уровня интерлейкина (IL) 6 и лактатдегидрогеназы, СРБ > 200, ПКТ > 0,5, ферритина > 2500, D-димера > 2500*** [49, 52].

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ (ЛУЧЕВАЯ) ДИАГНОСТИКА

Всем пациентам с подозрением или установленным диагнозом коронавирусной инфекции необходимо как можно раньше провести компьютерную томографию (КТ) грудной клетки (моно- или билатеральные, моно- или мультифокальные, периферические, чаще субплевральные характерные изменения легочной ткани в виде «матового стекла» или «часовых стекол», без признаков плеврального выпота и внутригрудной лимфаденопатии (данные в пользу неинфекционного, а иного механизма поражения легочной ткани). Рентгенография грудной клетки малоинформативна [18, 30, 46, 48, 49].

ДИАГНОЗ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Устанавливается при положительном эпидемиологическом анамнезе и при наличии любых 2 из клинических симптомов с лабораторным подтверждением.

Эпидемиологический анамнез

- дети, путешествовавшие или проживающие в очаге коронавирусной инфекции в течение 14 дней, предшествовавших началу болезни;

- дети, контактировавшие с заболевшими с высокой температурой или респираторными симптомами людьми из очагов инфекции;
- дети из семейных или иных очагов новой вирусной болезни;
- новорожденные от инфицированных новой коронавирусной инфекцией матерей.

Клинические проявления

1. Лихорадка (хотя многие пациенты детского возраста имеют субфебрильную или нормальную температуру), непродуктивный кашель, боль в горле, диарея, папуловезикулезная сыпь, «ковидные пальцы» [52].
2. Типичные изменения легких на КТ [53].
3. В начале болезни нормальные показатели клинического анализа крови (возможны лейкопения и/или лимфопения) [52, 54, 55].
4. Не определяются другие возбудители, которые могут вызвать сходную клиническую симптоматику [55].

Подтверждение диагноза

1. Положительные образцы из верхних отделов респираторного тракта (назофарингеальные или орофарингеальные свабы), или крови, или тканей нижних отделов респираторного тракта на SARS-CoV-2 (мочу не исследуют!), изученные методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (RT-PCR). RT-PCR на SARS-CoV-2 материалов нижних отделов респираторного тракта, полученных при бронхоскопии, более информативно, чем назофарингеальных свабов, особенно у тяжелобольных пациентов [42], но у детей такие тесты выполняют крайне редко.
2. Сероконверсия отмечается примерно через 1 нед после появления симптомов [56].
3. Возможно определение антител к SARS-CoV-2 классов M (примерно с 5-го дня), G (с 14-го дня у взрослых), однако имеются особенности гуморального ответа, зависящие от особенностей здоровья индивидуума. Из возможных методов определения — чувствительность ELISA для IgM и IgG колеблется в пределах 68–77% [56].

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ

1. Асимптоматическое течение инфекции (часто встречается у пациентов всех возрастов): это дети с положительным тестом на SARS-CoV-2 и отсутствием симптомов) [18, 20].
2. Течение COVID-19 в виде острой вирусной инфекции верхних дыхательных путей (часто встречается у детей и здоровых взрослых): дети с лихорадкой, кашлем, болью в горле, заложенностью носа, головной болью, утомляемостью, миалгией, дискомфортом и т.д., но без рентгенологических признаков пневмонии или симптомов сепсиса [17, 37].
3. Легкая пневмония (часто встречается в виде бессимптомной формы, пневмонии легкой или средней тяжести): дети с лихорадкой или без, респираторными симптомами (кашель и т.д.), рентгенологическими признаками пневмонии, но не имеющие признаков тяжелой пневмонии [37, 46, 48, 57, 58].
4. Тяжелая пневмония SARS-CoV-2-этиологии, требующая механической вентиляции, встречается очень редко [21, 30, 48, 49]:
   a) нарастающая одышка ≥ 70 в мин для детей первого года жизни, ≥ 50 в мин для детей старше 1 года;
   b) снижение сатурации < 92%;
   c) гипоксия: респираторная поддержка (назальные канюли и пр.), цианоз, прерывистое дыхание с эпизодами апноэ;
   d) нарушение сознания.
5. Критическое состояние (все, у кого отмечаются нарушение дыхания, требующее механической вентиляции легких, шок или поражение других органов и систем, должны быть переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии).

Смертельные исходы у SARS-CoV-2-позитивных младенцев и детей описаны [30, 59], но в них не расшифрованы основные причины смерти. Первый детский летальный исход отмечен в Германии только 9 апреля 2020 г. По публикациям, частота госпитализации, переводов в отделения реанимации и интенсивной терапии и смертей чаще описаны для грудных детей — данные КНР, Испании, США, Германии.

В предыдущей версии моего обзора отмечалось [60], что необходимо раннее выявление критических случаев (по аналогии с внебольничной пневмонией): к группам риска по развитию тяжелого течения болезни были отнесены дети, имеющие врожденные пороки сердца, бронхолегочную дисплазию, пороки респираторного тракта, с анемией/аномальным уровнем гемоглобина, тяжелой недостаточностью питания, иммунодефицитными состояниями или длительно находящиеся на иммуносупрессивной терапии, контактировавшие с пациентами с инфекцией COVID-19, а также имеющие один из следующих симптомов:

1) одышка: ≥ 60 в мин для детей младше 2 мес, > 50 в мин для детей 2–12 мес, > 40 в мин для детей 1–5 лет, > 30 в мин для детей старше 5 лет (независимо от эпизода плача или лихорадки);
2) снижение сатурации ≤ 92%;
3) лихорадка свыше 3–5 дней;
4) нарушение сознания (слабая реакция на окружающих, летаргия и т.д.);
5) повышение уровня ферментов крови (печеночных, миокардиальных, лактатдегидрогеназы и пр.);
6) необъяснимый метаболический ацидоз;
7) изменения рентгенограммы легких (в виде двусторонних или мультидолевых инфильтративных изменений, плеврального выпота или быстрое нарастание изменений);
8) возраст ребенка младше 3 мес;
9) поражения других органов и систем;
10) коинфекция другим вирусом и/или бактерией.

В настоящее время появились интересные данные относительно **некоторых особых групп пациентов** детского возраста и беременных женщин.

1. **Дети с иммунодефицитными состояниями разной этиологии и иммунокомпрометированные пациенты**

Первичные иммунодефицитные состояния: случаи COVID-19 редки, о смертельных исходах не сообщалось.

Онкологические пациенты: несколько случаев болезни описаны коллегами из КНР, Италии, Испании, Швейцарии — результаты ожидаемые, смертельных исходов не описано.

Пациенты после трансплантации органов и тканей: в сообщениях из Италии не описаны случаи тяжелого течения болезни у реципиентов солидных органов [61].

Аутоиммунные болезни: доброкачественное течение болезни описано у 8 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, получающих иммуномодулирующую терапию и биологические агенты.

2. Беременные женщины

Инфекция описана в основном у беременных в 3-м триместре, без особых (характерных только для беременных) осложнений [43, 62].

Вертикальная передача вируса до сих пор документального подтверждения не имеет [26, 30, 47, 48, 63].

3. Новорожденные

Асимтоматическое течение инфекции (с нормальной КТ-картиной легких) описано и у новорожденных [30, 46, 64].

Описаны 3 случая с ранним, но быстро закончившимся вирусовыделением у новорожденных [45].

Описаны осложнения в перинатальном/постнатальном периоде у неинфицированных новорожденных от болевших COVID-19 матерей [65].

ВАЖНО! Следует подчеркнуть еще раз, что COVID-19 — вирусная инфекция (в том числе пневмония) у детей протекает в основном легко, иногда с характерными КТ-изменениями легких, за которыми наблюдают в динамике. В случае если позитивные результаты ПЦР на РНК коронавируса в педиатрической популяции (по разным причинам) получают не часто, именно изменения легких на КТ должны быть «отправной точкой» для ведения ребенка как имеющего COVID-19 инфекцию с ранним началом адекватной терапии.

С другой стороны, использование только данных КТ может вести к гипердиагностике COVID-19, особенно если имеется коинфекция, или болезнь имеет сходную клиническую картину, но другую этиологию.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальный диагноз проводится со следующими инфекциями:

- грипп;
- парагрипп;
- аденовирусная инфекция;
- респираторная синцитиальная вирусная инфекция;
- респираторная вирусная инфекция;
- инфекция, вызванная человеческим метапневмовирусом;
- SARS коронавирусная инфекция;
- другие вирусные инфекции;
- инфекции, вызванные *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*;
- бактериальная пневмония.

ЛЕЧЕНИЕ

Место проведения лечения

1. В зависимости от состояния пациенты с подозрением на COVID-19 изолируются или самоизолируются на дому.
2. Пациенты с подтвержденным в стационаре диагнозом могут оставаться в том же отделении.
3. Тяжелые пациенты должны быть немедленно переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии.
4. До настоящего времени нет результатов клинических исследований по эффективности и безопасности отдельных лекарственных средств (ЛС) у детей с COVID-19!

Общие принципы лечения

Постельный режим, достаточное по калорийности питание и адекватная гидратация, контроль электролитного баланса и гомеостаза, мониторирование витальных функций и сатурации кислорода, контроль за проходимостью респираторного тракта и по показаниям кислородотерапия, контрольные анализы крови и мочи (СРБ, электролиты, печеночные и миокардиальные ферменты, почечные показатели, коагулограмма). Анализ газового состава крови и повторная рентгенография легких по показаниям.

Симптоматическая терапия

Пациентам с лихорадкой > 38,5 °С, приносящей дискомфорт, — физические методы охлаждения, парацетамол в возрастных дозировках. Рекомендации не применять нестероидные противоспалительные препараты (ибупрофен и др.) не поддерживаются Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA), WHO и экспертным сообществом [66]. При выраженных судорогах — антиконвульсанты (не путать с подергиванием мышц как симптомом болезни!).

Оксигенотерапия

При признаках гипоксии немедленно начать оксигенотерапию через назальный зонд или маску. Высокопоточная оксигенотерапия, неинвазивная или инвазивная механическая вентиляция — по показаниям, принудительная искусственная вентиляция легких — в исключительных случаях.

Противовирусная терапия

В настоящее время **доказанной *in vitro*** противовирусной активностью против SARS-CoV-2 обладают 3 препарата: ремдезивир [67, 68], комбинация лопинавира/ритонавира [68] и гидроксихлорохин [69]. Другие препараты из рекомендаций исчезли.

На сегодняшний день доступны результаты только одного клинического исследования (без контрольной группы) применения **ремдезивира** у тяжелых пациентов, в ходе которого отмечено **улучшение дыхательной функции на 68%** [70].

Клинические исследования применения **лопинавира/ритонавира** продемонстрировали **его неэффективность** [71].

В начале эпидемии появились работы о высокой эффективности гидроксихлорохина (в том числе в сочетании с азитромицином) у пациентов с COVID-19 [72, 73], а также обзоры о возможности его применения с учетом противовирусной активности в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Увеличивается число работ, свидетельствующих об отсутствии позитивных результатов лечения COVID-19 гидроксихлорохином, более того, рапортуется об утяжелении больных и нарастании сердечной недостаточности среди них, особенно среди получающих гидроксихлорохин в сочетании с азитромицином [74].

Осельтамивир и другие противогриппозные ЛС — рекомендованы только для лечения гриппа.

Осельтамивир и другие противогриппозные средства могут применяться только у пациентов, инфицированных вирусом гриппа. У китайских детей, заболев-

ших COVID-19, чаще всего определялись вирусы гриппа А или В (в КНР очень небольшой процент населения, в том числе детского, привит от гриппа).

Арбидол и препараты интерферонов применялись у пациентов с COVID-19, однако отсутствуют доказательства их эффективности и безопасности.

Применение других лекарственных средств

Антибиотики

Следует избегать неоправданного применения антибиотиков, особенно широкого спектра действия. Необходимо мониторирование состояния ребенка с коинфекцией, признаками присоединения бактериальной или грибковой инфекции. При подтверждении патогена назначается антибактериальная или противогрибковая терапия.

Применение азитромицина у пациентов с COVID-19 удлиняло интервал Q-T, поэтому назначать с осторожностью.

Глюкокортикостероиды

Решение о старте глюкокортикостероидной (ГКС) терапии основывается на тяжести системного воспалительного ответа, степени одышки (с/без признаков респираторного дистресс-синдрома), изменениях рентгенологической картины легких. ГКС назначаются коротким курсом — на 3–5 дней, дозировка по метилпреднизолону — не более 1–2 мг/кг в сутки.

Рекомендация по использованию ГКС появилась в связи с тем, что у многих пациентов отмечались высокие уровни провоспалительных цитокинов в крови (IL6, TNFα и др.). На этом же факте была основана идея о применении у них биологических агентов, например тоцилизумаба. Тем не менее оценить эффективность/безопасность такой терапии в группе из нескольких пациентов не представляется возможным. Еще одной возможной опцией может стать применение цинка пиритиона, доказанно ингибирующего активность коронавируса в исследованиях *in vitro* [75].

Препараты гепарина

Показаны пациентам с нарушением свертывающей системы крови, склонностью к тромбозам. Применять под контролем коагулограммы.

Иммуноглобулины

Применялись у тяжелых пациентов в начале пандемии, эффективность не определена, из последних рекомендаций исчезли.

Лечение тяжелых и критических случаев

Симптоматическая терапия, активное предотвращение и лечение осложнений, вторичной инфекции, поддержка функционирования всех органов и систем.

Респираторная поддержка

Неинвазивная или инвазивная (только если жизнесберегающая) вентиляция легких, при неэффективности — экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО). Появилось много сообщений, что летальные исходы чаще наблюдаются у тех, кого перевели на искусственную вентиляцию легких.

Поддержка циркуляции

Следить за объемами вводимых жидкостей, улучшение микроциркуляции, вазоактивные препараты и мониторирование гемодинамики — по необходимости. Имеются данные, что состояние многих пациентов ухудшилось после введения неоправданно больших объемов жидкостей.

Психотерапия

Психологическое консультирование необходимо для быстрейшего выздоровления. Для пациентов детского возраста и более старших возрастов, особенно с проявлениями фобий, тревожности, психологических расстройств, показана активная психологическая поддержка и лечение. В целом дети и подростки уязвимы по развитию синдрома посттравматического стресса.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациенты с подтвержденным диагнозом COVID-9 могут быть возвращены из изоляции или переведены в соответствующее отделение для лечения иных болезней, если:

1) температура тела не возвращается к нормальным значениям более 3 дней;
2) нарастают респираторные симптомы;
3) негативные повторные пробы на возбудителя (с интервалом между пробами более 1 сут).

ПРОФИЛАКТИКА

COVID-19 была классифицирована как инфекционная болезнь категории В, однако ведется как заболевание категории А.

Плановые прививки детям не останавливаются!

Напротив, необходимо продолжать первичную вакцинацию младенцев в соответствии с рутинными программами для предотвращения угрозы вспышек и эпидемий, как, например, кори, полиомиелита (WHO).

Иммунизацию следует проводить в условиях строгого соблюдения мер предупреждения распространения коронавирусной инфекции.

Первостепенная значимость должна уделяться выполнению первичных схем иммунизации в младенческом возрасте, преимущественно с использованием комбинированных вакцин в четком соответствии с национальным календарем профилактических прививок и со стандартными рекомендациями. Особенно важно прививать восприимчивых лиц и пациентов из групп риска против пневмококковой инфекции, гемофильной инфекции типа b, сезонного гриппа.

Имеются работы, доказывающие *in vitro* профилактическую эффективность ACE2-блокатора нафамостата мезилата (Nafamostat mesylate) [76, 77].

КОНТРОЛЬ ЗА ИСТОЧНИКАМИ БОЛЕЗНИ

Контагиозность нового возбудителя высока, поэтому инфицированные дети должны быть изолированы дома или госпитализированы в зависимости от тяжести своего состояния и клинической картины болезни. Госпитализация предпочтительна в изолированные палаты (боксы). Требуются адекватная вентиляция, санитарная обработка палат/боксов и дезинфекция всех предметов, используемых ребенком. Необходимо также соблюдение правил по использованию масок и их утилизации.

Блокирование путей передачи возбудителя

1. Предотвращать воздушно-капельный путь передачи:
   - закрывать рот и нос салфеткой или носовым платком при кашле или чихании;
   - часто мыть ребенку руки или обучить его семиступенчатой технике мытья рук;

- научить ребенка не дотрагиваться до рта, носа, глаз до мытья рук сразу после возвращения из общественных мест, после кашля или чихания, перед едой, после посещения туалета;
- обрабатывать регулярно детские игрушки путем нагревания до 56 °С в течение 30 мин с применением 75% алкоголя или хлорсодержащих дезинфектантов или ультрафиолетового излучения.

2. Уменьшить риск заражения — ограничить использование общественного транспорта в эпидемических очагах; использовать маски, особенно в плохо вентилируемых помещениях; избегать контактов с дикими животными и походов на рынки, где их могут продавать.
3. Наблюдение за детьми, контактировавшими с заболевшими (измерение температуры тела, наблюдение за общим состоянием); при появлении симптомов, подозрительных на заражение SARS-CoV-2, — госпитализация в профильные стационары. Новорожденные от инфицированных SARS-CoV-2 матерей должны быть обследованы на наличие возбудителя и изолированы (дома или в отделении, в зависимости от их состояния).

ПОДДЕРЖАНИЕ ИММУНИТЕТА

Сбалансированное питание, адекватная физическая нагрузка, регулярное медицинское наблюдение и избегание чрезмерных нагрузок — действенные меры предотвращения заражения, так же как и эмоциональная стабильность и ментальная активность. Вакцинация — эффективный путь предотвращения заражения. Вакцины разрабатываются.

Возможные новые терапевтические стратегии у детей:

1) тоцилизумаб (силтуксимаб и другие блокаторы IL6);
2) ремдезивир (препарат против вируса Эбола);
3) препараты цинка пиритиона.

Лекарственные препараты, обсуждаемые к потенциальному использованию у взрослых [27]: Nelfinavir, Pitavastat, Perampanel, Praziquantel, Redexivir (GS-5734), Favivir (T-705).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов и гонораров за научное консультирование и чтение лекций от фармацевтической компании ООО «МСД Фармасьютикалс», ООО «ФОРТ», ООО «Шайер Биотех Рус», ООО «Пфайзер Инновации», ООО «Санофи-авентис групп», ООО «ЭббВи», ООО «Пьер Фабр».

CONFLICT OF INTERESTS

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants and fees for scientific counseling and lecturing from pharmaceutical companies MSD Pharmaceuticals LLC, FORT LLC, Shire Biotech Rus LLC, Pfizer Innovations LLC, Sanofi Aventis Group LLC, AbbVie LLC, Pierre Fabre LLC.

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова

https://orcid.org/0000-0002-2209-7531

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jiang S, Shi Z, Shu Y, et al. A distinct name is needed for the new coronavirus. *Lancet*. 2020;395(10228):949. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30419-0.
2. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):562–569. doi: 10.1038/s41564-020-0688-y.
3. 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
4. Du Z, Xu X, Wu Y, et al. Serial Interval of COVID-19 among Publicly Reported Confirmed Cases. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(6):1341–1343. doi: 10.3201/eid2606.200357.
5. Wu P, Duan F, Luo C, et al. Characteristics of ocular findings of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmology*. 2020;138(5):575–578. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.1291.
6. Shen K, Yang Y. Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue. *World J Pediatr*. 2020;1–3. doi: 10.1007/s12519-020-00344-6.
7. Molloy EJ, Bearer CF. COVID-19 in children and altered inflammatory responses. *Pediatr Res*. 2020. doi: 10.1038/s41390-020-0881-y.
8. Cristiani L, Mancino E, Matera L, et al. Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. *Eur Respir J*. 2020;55(4):2000749. doi: 10.1183/13993003.00749-2020.
9. Xu Y, Li X, Zhu B, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med*. 2020;26(4):502–505. doi: 10.1038/s41591-020-0817-4.
10. Zheng M, Gao Y, Wang G, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):533–535. doi: 10.1038/s41423-020-0402-2.
11. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
12. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. 2020;104(3):246–251. doi: 10.1016/j.jhin.2020.01.022.
13. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;82(16):1564–1567. doi: 10.1056/NEJMc2004973.
14. Nishiura H, Linton NM, Akhmetzhanov AR. Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections. *Int J Infect Dis*. 2020;93:284–286. doi: 10.1016/j.ijid.2020.02.060.
15. Du Z, Xu X, Wu Y, et al. Serial Interval of COVID-19 among Publicly Reported Confirmed Cases. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(6):1341–1343. doi: 10.3201/eid2606.200357.
16. Кат KQ, Yung CF, Cui L, et at. A Well Infant with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) with High Viral Load. *Clin Infect Dis*. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa201.
17. Cai J, Xu J, Lin D, et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis*. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa198.
18. Qiu H. Wu J, Hong L, et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;S1473-3099(20)30198-5. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30198-5.
19. Xu Y, Li X, Zhu B, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med*. 2020;26(4):502–505. doi: 10.1038/s41591-020-0817-4.
20. Young BE, Ong SW, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020;323(15):1488–1494. doi: 10.1001/jama.2020.3204.

21. Cao Q, Chen YC, Chen CL, Chiu CH. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc*. 2020;119(3):670–673. doi: 10.1016/j.jfma.2020.02.009.
22. Su L, Ma X, Yu H, et al. The different clinical characteristics of corona virus disease cases between children and their families in China — the character of children with COVIO-19. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):707–713. doi: 10.1080/22221751.2020.1744483.
23. Ma X, Su L, Zhang Y, et al. Do children need a longer time to shed SARS-CoV-2 in stool than adults? *J Microbiol Immunol Infect*. 2020. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.010.
24. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1177–1179. doi: 10.1056/NEJMc2001737.
25. Zeng H, Xu C, Fan J, et al. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. *JAMA*. 2020;323(18):1848–1849. doi: 10.1001/jama.2020.4861.
26. Dong L, Tian J, He S, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA*. 2020;323(18):1846–1848. doi: 10.1001/jama.2020.4621.
27. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Available from: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports.
28. Tagarro A, Epalza C, Santos M, et al. Screening and severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr*. 2020;e201346. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346.
29. Wei M, Yuan J, Liu Y, et al. Novel Coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *JAMA*. 2020;323(13):1313–1314. doi: 10.1001/jama.2020.2131.
30. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1663–1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
31. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2006100. doi: 10.1056/NEJMoa2006100.
32. Worcester S. COVID-19 characteristics differ in children vs adults. 2020. Available at: https://www.medscape.com/viewarticle/926805.
33. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
34. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel Coronavirus from patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
35. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
36. Baez D. Clinical findings of 6 children with COVID-19, risks factors associated with COVID-19 death, and detection of SARS-CoV-2 in different clinical specimens. 2020.
37. Lu X, Liqiong ZL, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1663–1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
38. Chan JF, Yuan S, Kok K, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514–523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
39. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
40. Zhang J, Dong X, Cao Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020. doi: 10.1111/all.14238.
41. Boulos MN, Geraghty EM. Geographical tracking and mapping of coronavirus disease COVID-19/severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) epidemic and associated events around the world: how 21st century GIS technologies are supporting the global fight against outbreaks and epidemics. *Int J Health Geogr*. 2020;19(1):8. doi: 10.1186/s12942-020-00202-8.
42. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*. 2020;323(18):1843–1844. doi: 10.1001/jama.2020.3786.
43. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020;395(10226):809–815. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
44. TheDailyStar. Coronavirus suspicion: 7-month-old baby sent to Dhaka from isolation ward in Kushtia. 2020. Available at https://www.thedailystar.net/coronavirus-suspicion-in-kushtia-7-month-old-baby-isolation-ward-1886209.
45. Zeng L, Xia S, Yuan W, et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatrics*. 2020;e200878. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0878.
46. Xia W, Shao J, Guo Y, et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID- 19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(5):1169–1174. doi: 10.1002/ppul.24718.
47. Chen ZM, Fu JF, Shu Q, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr*. 2020;1–7. doi: 10.1007/s12519-020-00345-5.
48. Liu W, Zhang Q, Chen J, et al. Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1370–1371. doi: 10.1056/NEJMc2003717.
49. Zheng F, Liao C, Fan QH, et al. Clinical characteristics of children with Coronavirus Disease 2019 in Hubei, China. *Curr Med Sci*. 2020;40(2):275–280. doi: 10.1007/s11596-020-2172-6.
50. Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, et al. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020;S0190-9622(20)30657-5. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.044.
51. Genovese G, Colonna C, Marzano AV. Varicella-like exanthem associated with COVID-19 in an 8-year-old girl: a diagnostic clue? *Pediatr Dermatol*. 2020. doi: 10.1111/pde.14201.
52. Gao Y, Li T, Han M, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020;0.1002/jmv.25770. doi: 10.1002/jmv.25770.
53. Li W, Cui H, Li K, et al. Chest computed tomography in children with COVID-19 respiratory infection. *Pediatr Radiol*. 2020;50(6):796–799. doi: 10.1007/s00247-020-04656-7.
54. Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med*. 2020; j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0272/cclm-2020-0272.xm. doi: 10.1515/cclm-2020-0272.
55. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
56. Guo L, Ren L, Yang S, et at. Profiting early humorat response to diagnose novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Iin Infect Dis*. 2020;ciaa310. doi: 10.1093/cid/ciaa310.
57. Cui Y, Tian M, Huang D, et al. A 55-Day-Old Female Infant infected with COVID 19: presenting with pneumonia, liver injury, and heart damage. *J Infect Dis*. 2020;221(11):1775–1781. doi: 10.1093/infdis/jiaa113.
58. Turner D, Huang Y, Martin-de-Carpi J, et al. COVID-19 and paediatric inflammatory bowel diseases: global experience and provisional guidance (March 2020) from the Paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020. doi: 10.1097/MPG.0000000000002729.
59. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514–523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
60. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Коронавирусная инфекция у детей (состояние на февраль 2020) // *Педиатрическая фармакология.* — 2020. — Т.17. — №1. —

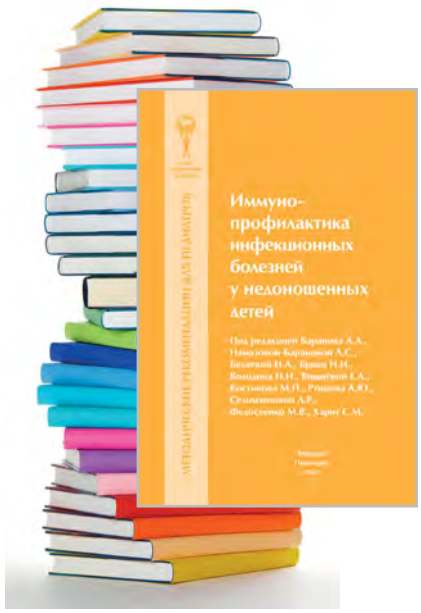
С. 7–11. [Namazova-Baranova LS, Baranov AA. Coronavirus infection in children (Situation on February 2020). *Pediatric pharmacology.* 2020;17(1):7–11. (In Russ).] doi: https://doi.org/10.15690/pf.v17i1.2076.
61. D'Antiga L. Coronavimses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl*. 2020. doi: 10.1002/lt.25756.
62. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednicky JA, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: What obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(5):415–426. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.017.
63. Li Y, Zhao R, Zheng S, et al. Lack of Vertical Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, China. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(6):1335–1336. doi: 10.3201/eid2606.200287.
64. Lu Q, Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.25740. doi: 10.1002/jmv.25740.
65. Zhu H, Wang L, Fang C, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr*. 2020;9(1):51–60. doi: 10.21037/tp.2020.02.06.
66. FitzGerald GA. Misguided drug advice for COVID-19. *Science*. 2020;367(6485):1434. doi: 10.1126/science.abb8034.
67. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11(1):222. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6.
68. Martinez MA. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(5):e00399-20. doi: 10.1128/AAC.00399-20.
69. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In Vitro Antiviral activity and projection of optimized dosing design of Hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237.
70. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2007016. doi: 10.1056/NEJMoa2007016.
71. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid- 19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787–1799. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
72. Gautret P, Lagier J, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
73. Chang R, Sun W. Repositioning chloroquine as ideal antiviral prophylactic against COVID-19 — time is now. 2020;2020030279. https://doi.org/10.20944/preprints202003.0279.v1.
74. Advisory on the use of hydroxy-chloroquine as prophylaxis for SARS-CoV-2 infection. *Recommendation.* 2020. Available at: https://www.mohfw.gov.in/pdf/AdvisoryontheuseofHydroxychloroquinasprophylaxis for SARSCoV2infection.pdf.
75. Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, et al. Zn2+ inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog*. 2010;6(11):e1001176. doi: 10.1371/journal.ppat.1001176.
76. Hoffmann M, Kleine-Weber H. Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 dCell entry depens on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;271–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
77. Yamamoto M, Matsuyama S, Li X, et al. Identification of nafamostat as a potent inhibitor of middle east respiratory syndrome Coronavirus S Protein-Mediated membrane fusion using the split-protein-based cell-cell fusion assay. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(11):6532–6539. doi: 10.1128/AAC.01043-16.

ИММУНОПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ. Методические рекомендации

М.: ПедиатрЪ, 2020. — 52 с.

В издании приведены основополагающие принципы проведения вакцинации детей, рожденных раньше срока, применяемые в практике здравоохранения ведущих стран мира. На основании результатов клинических исследований определены особенности схемы иммунизации против отдельных инфекций, описаны характерные признаки течения поствакцинального периода. Подробно разъяснен алгоритм действий при проведении активной иммунопрофилактики различного вида инфекций в зависимости от имеющей место патологии и проводимой терапии. Рекомендации разработаны профессиональными ассоциациями — Союзом педиатров России и Общественной организацией «Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины».

Издание предназначено для неонатологов, педиатров и врачей смежных специальностей.



© ООО Издательство «ПедиатрЪ», 2020 • www.spr-journal.ru

РЕКЛАМА