

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, А.А. Баранов¹

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 июнь 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

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, тел.: +7 (499) 400-47-33

Статья поступила: 16.06.2020 г., принята к печати: 17.06.2020 г.

Дорогие друзья, коллеги! За последние два месяца число заболевших новой коронавирусной инфекцией стало уменьшаться, а количество публикаций, посвященных накопленному опыту диагностики, ведения и реабилитации, все увеличивается и позволяет нам, обмениваясь знаниями, оптимизировать свою тактику. В предлагаемом обзоре мы представляем обновленные данные о коронавирусе SARS-CoV-19 и болезни, которую он вызывает.

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 июнь 2020). *Педиатрическая фармакология*. 2020; 17 (3): XX–XX. doi: 10.15690/pf.v17i3.2121

ВОЗБУДИТЕЛЬ

Коронавирусы как возбудители сезонных вирусных инфекций у детей хорошо известны педиатрам [1]. Но это касается альфа-коронавирусов группы 1 (HCoV-229E, HCoV-NL63, например, описания инфицирования которыми можно найти в литературе еще начиная с 60-х годов XX столетия) или бета-коронавирусов группы 2 линии А (HCoV-OC43, HCoV-NKU1) (см. таблицу).

А вот данная пандемия — это «третий приход» коронавируса (**бета-коронавируса группы 2 линий В и С**) в виде вспышки новой тяжелой инфекции. Первый был в 2003 г. — вспышка атипичной пневмонии, получившей название **SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome — тяжелый острый респираторный синдром)**, коронави

ее вызвавший, был назван **SARS-CoV (бета-коронавирус группы 2 линии В)**. В 2012 г. была вспышка **MERS (Middle East Respiratory Syndrome — ближневосточный респираторный синдром)**, вызванного коронавирусом, названным **MERS-CoV (бета-коронавирус группы 2 линии С)**.

Название нового РНК-коронавируса (бета-коронавируса группы 2 линии В) — **SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2)**. Название новой инфекционной болезни — **COVID-19 (COronaVirus Disease — коронавирусная болезнь, возникшая в 2019 г.)**. Ранее считалось, что ее основным проявлением является пневмония, поэтому даже как синоним использовали другое название болезни — «коронави-

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, A.A. Baranov¹

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 June 2020)

Dear friends, colleagues! The number of cases of new coronaviral infection has begun to decrease over the past two months, whereas, the number of publications on the accumulated experience of diagnosis, management and rehabilitation is increasing. It allows us to share knowledge and enhance our tactics. We present updated data on SARS-CoV-19 coronavirus and the disease it causes in this review.

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

(For citation: Namazova-Baranova Leyla S., Baranov Alexander A. Coronaviral Infection (COVID-19) in Children (Situation on June 2020). *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2020; 17(3): XX–XX. doi: 10.15690/pf.v17i3.2121)

русная пневмония» [2]. Сегодня очевидно, что все намного сложнее, поэтому данный термин используется все реже.

Что характерно, в первые два «прихода» нового бета-коронавируса группы 2 название болезни давало название и самому вирусу (SARS — SARS-CoV, MERS — MERS-CoV), но не в этот раз! Сегодня болезнь имеет одно название (COVID-19), а вирус — другое (SARS-CoV-2).

РЕЦЕПТОР

Рецептор к ангиотензинпревращающему ферменту 2-го типа (ACE2) экспрессируется на клетках тканей легких, кишечника, почек, сосудов, а также слизистой оболочки ротовой полости. Именно поэтому действие вируса — разнонаправленное, то есть запускаемое им **иммунное воспаление** поражает разные органы-мишени (не только и не столько легкие!) [3].

В первые месяцы болезни было предположение, что пациентам, принимающим ингибиторы АПФ (а также статины), следует поменять гипотензивные средства на другие группы, чтобы исключить ситуацию с облегчением проникновения нового коронавируса в клетки хозяина [4]. Однако в мае вышел обзор с данными, свидетельствующими о том, что ингибиторы ACE, которые пожилые пациенты с артериальной гипертензией принимают с гипотензивной целью, наоборот, могут защитить их от болезни и на 40% снизить риск госпитализации [5]. Для молодых пациентов такого защитного эффекта по непонятным причинам обнаружено не было.

Интересный факт, что пациенты с аллергической астмой (а среди детей с астмой аллергическая природа

болезни отмечается у более чем 90%) имеют сниженную экспрессию гена ACE2 в клетках дыхательных путей, которая может уменьшать восприимчивость к инфекции, был опубликован в The Journal of Allergy and Clinical Immunology еще 22 Апреля 2020 г. [6].

7 мая 2020 г. в этом же журнале коллективом авторов [7] были представлены результаты, подтверждающие, что медиаторы Т2-воспаления у пациентов с аллергическим ринитом или астмой (с высокой продукцией Т2 цитокинов и экспрессией их генов) модулируют активность ACE2 и TMPRSS2, облегчающих проникновение SARS-CoV-2 в клетку. Однако действия эти — разнонаправленные. Так, IL13 (но не IL4 и IL5) *in vitro* (ex vivo) снижает экспрессию ACE2 и повышает экспрессию TMPRSS2 в эпителиальных клетках верхних и нижних дыхательных путей, полученных в результате проведения бронхоскопии у пациентов детского и взрослого возраста. Результаты этого исследования частично объясняют факт низкой заболеваемости COVID-19 детей и взрослых с atopическими аллергическими болезнями.

13 мая 2020 г. в журнале Science Immunology была опубликована статья R. Zang и соавт., в которой были представлены несколько важных положений, касающихся экспрессии рецепторов для нового коронавируса SARS-CoV-2 — ACE2 и TMPRSS2/TMPRSS4 в энтероцитах тонкого кишечника. Авторами показано, что максимальная экспрессия ACE2 в организме человека имеет место именно в клетках тонкого кишечника (намного больше, чем в альвеоцитах легких) [8]. Это может объяснить частую манифестацию COVID-19, особенно у детей, именно с кишечных проявлений. С другой стороны,

Таблица. Описанные случаи инфицирования коронавирусной инфекцией

Table. Described clinical cases of coronaviral infection

Коронавирус	Год открытия	Первое выявление
Альфа-коронавирус, 1 группа		
HCoV-229E	1960s	Мальчик с острой респираторной инфекцией (ОРИ), Великобритания: изолированный штамм B814. Студенты-медики с ОРИ, Чикаго, Иллинойс: штамм 229E. (важно: изолированный штамм B814, описанный здесь, впоследствии не выявлялся)
HCoV-NL63	2004	Семи- и восьмимесячные дети с бронхиолитом в Нидерландах
Бета-коронавирус, 2 группа, линия А		
HCoV-OC43	1967–1972	Острая респираторная инфекция у взрослых в Национальных институтах здоровья
HCoV-NKU1	2004	71-летний мужчина с пневмонией, Гонконг
Бета-коронавирус, 2 группа, линия В		
SARS-CoV	2003–2004	Люди с тяжело протекающей пневмонией, Китай (естественный хозяин — китайские подковоносые летучие мыши; предполагаемый промежуточный хозяин — пальмовая куница)
SARS-CoV-2	2019–2020	Взрослые с острым респираторным дистресс-синдромом / пневмонией, Ухань, Китай; возможная связь с летучими мышами и SARS-CoV
Бета-коронавирус, 2 группа, линия С		
Middle East respiratory syndrome-CoV (коронавирус ближневосточного респираторного синдрома)	2012	Взрослые с острым респираторным дистресс-синдромом, Саудовская Аравия; одногорбый верблюд как резервуар/промежуточный хозяин

авторы подчеркнули, что в толстом кишечнике коронавирус дезактивируется. Это, с одной стороны, может говорить об отсутствии в фекалиях пациентов активных форм вируса, способных заражать. Однако полностью фекально-оральный путь заражения не может быть исключен, т.к. в эксперименте не были изучены свойства выделяемого с фекалиями вируса в случае учащенного стула (успевает ли он инактивироваться в этом случае).

Практически с самого начала эпидемии в Ухане и далее в других провинциях Китая и соседних государствах обратило на себя внимание гендерное неравенство при реализации болезни: среди заболевших и умерших мужчины явно преобладали. Так, соотношение заболевших мужчин и женщин было примерно 2 : 1, тогда как риск умереть был на 65% выше у мужчин, чем у женщин (летальность в КНР среди заболевших была 1,7% у женщин и 2,8% — у мужчин, среди госпитализированных в госпитали Гонконга вероятность попасть в реанимацию или умереть была 15% у женщин и 32% — у мужчин). Хотя справедливости ради следует отметить, что отдаленные последствия у женщин могут быть хуже, чем у мужчин, что связано с действием социальных и психологических факторов. Эти факты заставили D. Gemmati с соавт. провести исследование, в результате которого было объяснено, что двойные X-хромосомы у женщин являются своего рода защитой от нового коронавируса, ведь гены одного из рецепторов, ответственных за вход вируса в клетку (ACE2, но не TMPRSS2), находятся как раз на «женской» хромосоме. Кроме того, именно на X-хромосомах находятся гены, ответственные за реализацию клеточного и гуморального иммунитета, а также за развитие воспаления [9].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВИРУСА

SARS-CoV-2 попал к людям от животных (летучих мышей), впервые выявлен на рынке 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 даже были опубликованы, а затем публикация была изъята, т.к. методология исследования была признана 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) [10]. Сегодня педиатры сходятся во мнении, что, возможно, надо отложить назначение масочного режима детям до 6 лет.

COVID-19 быстро превратился в нозокомиальную инфекцию, и на сегодня положение опаснее всего для медработников (в мире умерло уже более 1500 медиков), 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 вируса, причем уровень антител

коррелирует с возрастом, однако имеются и противоположные исследования, описывающие повторные случаи заражения SARS-CoV-2 у переболевших пациентов. Тестов для массового применения, доказывающих наличие у пациентов именно блокирующих антител, пока нет [11, 12]. Плазма реконвалесцентов признана неэффективной в терапии болезни [13].

Дети заражаются и иногда болеют новой инфекцией (но значительно реже и легче взрослых) [14]. 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 или же у детей существуют некие особенности врожденного иммунитета, которые исчезают в онтогенезе [15, 16]. 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.

Ранее считалось, что именно дети любого возраста должны быть в фокусе особого внимания, т.к. они играют огромную роль в распространении болезни, в том числе выделяя возбудителя с фекалиями. Это положение привлекло внимание к фекально-оральному пути передачи возбудителя как не менее важному (по сравнению с воздушно-капельным и контактным) для SARS-CoV-2. Особенно этот факт предполагалось иметь в виду там, где часты вспышки гепатита А и ротавирусного гастроэнтерита — сточные воды, смешиваясь с грунтовыми, легко могут стать и источником вспышки новой коронавирусной инфекции [17]. Однако позже было установлено, что на уровне толстой кишки происходит инактивация вируса, поэтому он выделяется с фекалиями, но уже в неактивной форме! [18].

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 [19, 20].

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 называемый MAS — синдром активации макрофагов или secondary HLH — вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, когда активируется системный воспалительный ответ, проявляющийся поражением многих органов и систем) [20].

27 апреля 2020 г. Общество педиатров-интенсивистов Великобритании разослало позиционный документ [21], в котором проинформировало мировое педиатрическое и родительское сообщество о возрастающем числе детей с новой мультисистемной воспалительной болезнью.

ную, ассоциированную с позитивными тестами на SARS-CoV-2 (но не у всех пациентов эта связь была подтверждена лабораторными тестами с самого начала). Болезнь протекала как синдром токсического шока и атипичная болезнь Kawasaki (с болями в животе, гастроинтестинальными симптомами и поражением сердца). Пациенты имели высокие уровни С-реактивного белка (СРБ), ферритина, тропонина, proBNP и числа эритроцитов, а также изменения в коронарных артериях.

6 мая появилась публикация в *Lancet* с описанием 8 детей 4–14 лет, поступивших с Kawasaki-подобным синдромом в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Лондона в середине апреля, из них 6 детей были афрокарибского происхождения, еще 2 — азиатского, 5 из 6 были мальчики, 4 были из семейных кластеров по COVID-19, но тесты на SARS-CoV-2 (из БАЛ и назофарингеальных swabов) были при поступлении отрицательными [22]. Дети поступили с лихорадкой до 40 °С, различными сыпями, отеками, конъюнктивитом, болями в конечностях и выраженными гастроинтестинальными симптомами, быстро приводившими к вазоплегическому шоку, рефрактерному к реанимационным мероприятиям (требовавшим применения норадреналина и милринона). И хотя респираторной симптоматики не было, 7 из 8 детей потребовали искусственной вентиляции легких (ИВЛ) для кардиоваскулярной стабилизации. Из других проявлений — перикардит, плеврит, асцит (признаки системного воспаления), повышение уровней СРБ, прокальцитонина, ферритина, триглицеридов и D-димера. Иные возбудители были выделены только у одного из 8 пациентов (адено- и энтеровирусы). ЭКГ были нормальными, но на ЭхоКГ — признаки коронарной аневризмы через неделю после выписки у одного из детей. Еще у одного — развилась выраженная аритмия с рефрактерным шоком, потребовавшим экстракорпоральной поддержки. Пациент погиб от обширного цереброваскулярного инфаркта. Повышение миокардиальных энзимов свидетельствовало о вовлеченности сердечной мышцы в воспалительный процесс у всех пациентов. Все дети получали в/в иммуноглобулины (2 г/кг) в первые 24 ч, антибиотики (цефтриаксон и клиндамицин), 6 детей также получали 50 мг/кг аспирина. К моменту выписки 1 пациент уже был позитивным на SARS-CoV-2 (у умершего ребенка также посмертно был обнаружен коронавирус). За следующую после этой публикации неделю (в конце апреля) в ОРИТ поступило еще 12 детей, вновь почти все первично негативные на SARS-CoV-2. Королевский колледж педиатрии и здоровья детей Великобритании оперативно выпустил клинические рекомендации по ведению этих детей [23]. 4 мая руководитель департамента здравоохранения Нью-Йорка также разослал уведомление о новой болезни — педиатрическом мультисистемном воспалительном синдроме (PMIS — Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome), потенциально ассоциированном с SARS-CoV-2 [24]. В позиционном документе Американской академии педиатрии относительно критериев диагноза говорится, что лихорадка должна превышать 38 °С и длиться как минимум 24 ч [25, 26]. В рекомендациях по лечению — иммуноглобулины и посиндромная терапия.

За последние 4 недели мая-июня появилось достаточно большое количество публикаций по мультисистемному воспалительному синдрому у детей [27–31]. Часть из них освещает расовые и этнические отличия среди заболевших. В статье Toubliana J. с соавт. из Франции говорится, что среди поступивших в парижские госпитали с этим диагнозом детей со средним возрастом 7,9 лет

пациентов из африканских общин было 57%. Все дети в дебюте болезни имели проявления со стороны ЖКТ, 57% — симптомы шока, 76% — миокардита. Все получили лечение внутривенным иммуноглобулином, 48% — стероидами. Среднее время госпитализации составило 8 дней (5–17), все дети выздоровели. Отсутствие РНК вируса в биологических локусах и наличие IgG антител вновь свидетельствует о том, что болезнь развивается не в момент виремии, а спустя 2–3 недели от момента заражения [30].

Дополнительно к указанным выше в США отмечены межэтнические различия в заболеваемости и смертности для пациентов всех возрастов от COVID-19. Так, афроамериканские общины составляют лишь 22% от всех домохозяйств, но они представляют более половины (52%) общин со случаями болезни и 58% с имеющимися летальными исходами от COVID-19. Среди умерших от системного воспалительного синдрома детей также описано много случаев именно афроамериканцев, в том числе с ожирением. Хотя в этом вопросе еще многое остается неясным. Ситуацию с худшими показателями заболеваемости и смертности среди цветного населения США объясняют худшей экономической ситуацией для таких граждан, в том числе меньшей доступностью высококвалифицированной медицинской помощи, большим числом случаев ожирения именно у представителей афрокарибской и латиноамериканской рас по сравнению с белыми. Однако эти данные идут вразрез с мировой статистикой, ведь заболеваемость и смертность от COVID-19 несопоставимо выше именно в развитых государствах по сравнению со странами с развивающимися экономиками: в конце мая, когда во всем мире было зарегистрировано более 5,3 млн случаев болезни, 350 000 смертей (более 100 000 только в США), на всем Африканском континенте диагноз был подтвержден только у 80 000 пациентов, 2000 из которых умерли! (D. Vigo, 11 June 2020). Хотя, по мнению авторов, «экономический шторм», вызванный новым коронавирусом в странах с развивающимися экономиками, привел к появлению гораздо большего числа проблем с ментальным здоровьем их граждан, чем с физическим. Особенно у тех, у кого эти изменения имели место еще до начала эпидемии (тяжелой депрессией, требующей серьезной медикаментозной помощи, в «доковидный период» страдали 2%, в настоящее время их число, по-видимому, существенно возросло). Нынешняя ситуация, когда без элементарных средств к существованию остались значительные контингенты граждан разных стран мира, неминуемо приведет к росту насилия, прежде всего в семьях, запертых в изоляции.

С нашей точки зрения, педиатрический системный воспалительный синдром и есть аналог болезни COVID-19 у взрослых, который встречается у единичных детей в мире (на сегодняшний день описаны чуть более 600 пациентов, летальность около 1–2%: 110 пациентов в США, преимущественно 5–14 лет, 3 погибших, и около 50 в Великобритании и других европейских странах). Болезнь в этой форме появляется примерно через 2 мес от начала вспышки в стране. Месяц назад мы писали, что в РФ будут такие случаи в грядущие дни/недели. Так и случилось. За прошедшие недели в стационары Москвы и других регионов поступили около 25 пациентов с системным воспалительным синдромом.

Интересную калькуляцию представил F.P. Wilson из Йельского университета. Зная невероятно низкую заболеваемость в популяции детей COVID-19, он сделал следующий расчет: из 100 000 детей, которые могут инфицироваться SARS-CoV-2, теоретически госпитализа-

ция потребует примерно 5% (5000). Среди них может быть 733 случая мультисистемного воспалительного синдрома (Кавасаки-подобного синдрома), среди которых, возможно, будет 20 летальных исходов. То есть летальность от COVID-19 у детей по-прежнему оценивается как 0,02%. При данном синдроме, в отличие от истинной болезни Кавасаки, отсутствуют «малиновый» язык, двусторонняя инъектированность конъюнктив, реже бывают сыпи.

Исследование уровня фекального кальпротектина у пациентов с диареей (но без ВЗК) на фоне COVID-19 свидетельствует о повышенных его уровнях у таких пациентов, диссоциированных с детекцией вируса в образцах стула [32, 33]. Авторы считают, что это свидетельствует, во-первых, в пользу системного воспалительного ответа, запускаемого SARS-CoV-2, который, по-видимому, протекает в 2 волны (на первой идет активное вирусовыделение, но симптоматика не выражена, на второй — симптомы определяются воспалительными изменениями в разных органах и системах — «цитокиновым штормом», но вирусовыделение в этот момент уже может минимизироваться), а во-вторых, в пользу применения антицитокиновой терапии. Кстати, у пациентов с ВЗК в фазе активного воспаления (без лечения) уровни ACE2 резко повышены, что делает их уязвимыми для SARS-CoV-2 — в отличие от пациентов с БА и аллергией [34].

ПУТИ ПЕРЕДАЧИ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Воздушно-капельный, контактно-бытовой, фекально-оральный.

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 [35–38].

Трансмиссия вируса начинается за 1–2 дня до появления клинических симптомов. Обнаружить РНК вируса в назофарингеальных swabax детей можно до 6–22-го дня болезни и даже дольше (!), в фекалиях — от 5 до 28 дней и дольше, хотя и не все в активной форме [39–46].

Последние исследования свидетельствуют также, что маски имеют преимущество перед другими методами в предотвращении распространения SARS-CoV-2 [47]. Выделяемый при разговоре аэрозоль из частиц, в том числе содержащих коронавирус, «висит» в воздухе 14 мин, за которые может легко вдохнуться другими людьми.

Вирусная нагрузка и продолжительность выделения вируса не коррелируют с тяжестью клинических проявлений COVID-19 [42, 43, 48], хотя раньше считалось, что пациенты с наиболее тяжелой формой болезни выделяют вирус дольше. В последних работах вновь вернулись к тому, что вирусовыделение имеет связь с тяжестью клинических проявлений. А значит, дети выделяют вирус меньше, чем взрослые, т.е. являются менее опасными в плане передачи инфекции.

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 [49, 50]. Нет доказательств передачи через женское молоко [50].

Было показано, что вклад в распространение вируса отдельных возрастных групп различен. Наибольший вклад вносит группа молодежи 15–34 лет (прежде все-

го лица 20–24 лет) по сравнению с лицами 35–49 лет и младшими подростками 10–14 лет [51], что определяет ряд мер, которые должны быть дифференцированно организованы именно в этих возрастных группах.

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, но все равно совсем незначительно по сравнению с взрослыми. В настоящее время в мире зафиксировано около 10 млн случаев и около 500 000 (5%) смертельных исходов, среди заболевших и умерших дети упоминаются по-прежнему крайне редко [41, 52].

Швейцария: заболеваемость детей до 10 лет — 0,4%, 10–19 лет — 2,6% всех пациентов с COVID-19 [52].

Швеция: до 10 лет — 0,5%, 10–19 лет — 1,3% всех случаев [52].

Испания: дети (до 18 лет) — 0,8% всех заболевших [53].

Индия — дети (до 10 лет) — 2,5%, 10–19 лет — 5%.

Заражение детей и от детей по большей части происходит в семьях [41, 42, 45, 53–55].

20 мая 2020 г. информационное агентство Reuters привлекло внимание к последним данным британских ученых [56], обнаруживших 2 новых факта:

- дети менее заразны, чем взрослые, среди детей до 18 лет симптомы болезни выявляются лишь у 20%; в детских организованных коллективах зафиксирована лишь одна вспышка в мире — во французской средней школе;
- иммунитет после перенесенной новой коронавирусной инфекции длится недолго [57].

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% [58].

Как было упомянуто, 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 [58] 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 анемия 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 у 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 [59].

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 заболели 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 случая 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 [51].

Согласно данным Федерального детского реанимационно-консультативного центра РФ (оперативные данные Минздрава РФ), на 25.06.2020 болеет около 50 000 детей — 20 000 пациентов с кодом U и еще 11 000 с пневмонией (код J) из более чем 450 000 инфицированных россиян, то есть 6,6% с обоими кодами, 4,5% по коду U, на сегодняшний день в реанимационных отделениях находится 51 ребенок с подтвержденным клинически или лабораторно диагнозом COVID-19. За прошедший месяц число детей в реанимационных отделениях несколько увеличилось (в среднем по стране в реанимации находилось до 60 детей, часть из которых — на ИВЛ). В последние дни число детей в реанимации вновь уменьшилось до 50. Всего летальных исходов — 20 (из 9073 погибших дети составляют 0,22%).

Таким образом, эти данные подтверждают 5 важных общих положений:

- **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, которые все-таки нуждаются 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 гиперпро-**

дукцией факторов свертывания, но не с аллергией и астмой);

- **сохранение социальной (физической) дистанции и соблюдение гигиенических мер позволяют эффективно предотвращать распространение болезни среди детей и наоборот;**
- **дети после перенесенной COVID-19 очень редко, но могут развивать системную воспалительную реакцию с «цитокиновым штормом» (к счастью, это совсем иная ситуация, чем классический «цитокиновый шторм» у пациентов с ревматическими болезнями). Как мы и прогнозировали, системный воспалительный синдром был отмечен в последние недели и у российских детей.**

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 из этой страны [60–68].

Эпидемиологические исследования показали, что 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 клиническая картина была асимптоматичной. У детей крайне редко отмечались проявления со стороны верхних дыхательных путей (заложенность носа) или со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боли или неприятные ощущения в животе, диарея). Описаны единичные случаи развития поражения нижних дыхательных путей (бронхиты, вирусные пневмонии).

В целом коронавирусная инфекция протекает у детей легко, выздоровление наступает в течение 1–2 нед. Примечателен тот факт, что до конца февраля 2020 г. ни у одного новорожденного от матерей с установленной COVID-19 не было положительного результата на возбудитель (это опровергает теорию о трансплацентарной передаче SARS-CoV-2), также не зарегистрировано ни одного случая болезни среди новорожденных. К началу апреля в одной из первых статей на эту тему были 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 [69], однако сами авторы статьи не склонны рассматривать 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 [70], и у авторов газетной заметки [71], и в более поздних публикациях. Более того, Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization, WHO) настоятельно рекомендует продолжать грудное вскармливание 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 [51]. Публикация

от 07.04.2020 описывает 33 новорожденных от матерей с клинической картиной COVID-19, трем (9%) из которых также клинически выставлен диагноз коронавирусной инфекции [72]. 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 swabs 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. В более поздних публикациях, включая майские и июньские, сохранилась та же тональность описания ситуации.

Безусловно, клиническая картина новой инфекции в детской популяции должна внимательно мониториться с возможностью быстрого реагирования на новые факты. Примечательно, что в предыдущие эпидемии коронавирусной инфекции (SARS и MERS) летальные исходы в детской популяции наблюдались чаще, при этом уровень смертности заболевших всех возрастов был значительно выше нынешней эпидемии (примерно 30–40% для MERS и 8,5–12% 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 встречаются редко, отдельные симптомы описаны у взрослых, но не описаны у детей, другие — наоборот, описаны у детей, но не встречались у взрослых. Есть и такие, которые описаны у детей позже остальных. Итак:

1) часто встречаются у детей:

- a) **асимптоматическое течение** [42, 55, 58];
- b) **лихорадка (лишь в половине случаев — 40–56%)** [40, 41, 54, 58, 62, 73–76];
- c) **кашель (примерно у каждого второго)** [40, 41, 55, 62, 73, 74, 76];
- d) **боль в горле / фарингит (в 40% случаев)** [55];
- e) **легкая диарея** [10, 40, 44, 62];
- f) **коинфекции (грипп А и В, М. pneumoniae, RSV, RV и т.д.)** [53, 73, 76];

2) редко встречаются:

- a) **ринорея** [55, 76];
- b) **свистящее дыхание** [10, 40, 41, 54, 62, 75];
- c) **недомогание / головная боль / миалгии** [10, 76];

3) часто встречаются у взрослых, нет данных по детям:

- a) **аносмия/гипосмия (у взрослых отнесена к патогномичным симптомам);**
- b) **конъюнктивит;**

4) часто встречаются у детей, неизвестно про взрослых:

«ковидные пальцы» в отсутствие иных симптомов болезни (пальцы или отдельные фаланги с признаками кожного васкулита, болезненные, внешне похожие на отмороженные; описаны у детей в Испании, США). В 20-х числах мая появились новые публикации о них (в Италии и Испании), накапливаются данные в других странах (США и т.д.), в которых говорится о том, что данный сим-

птом может использоваться как патогномичный для установления диагноза COVID-19 у детей даже в лабораторно не подтвержденных случаях;

5) описаны недавно:

папуловезикулярная сыпь (как при ветряной оспе) описана у пациентов всех возрастов в Италии, неврологические осложнения (синдром Гийена – Барре, инсульты, полинейропатии, в том числе быстропреходящие), а также психиатрические осложнения (делирий, сменяемый депрессией, повышенной тревожностью, инсомнией и долгими последствиями посттравматического стресса). В США особое бремя COVID-19 для ментального здоровья отмечено для латиноамериканцев, прежде всего испытывающих языковые трудности [77, 78].

К настоящему времени увеличилось число публикаций относительно неврологических проявлений новой коронавирусной инфекции. Эту корреляцию искали в связи с выраженными симптомами anosмии/гипосмии и агевзии/дисгевзии, имевшими место у заболевших, а также с доказанным ранее эффектом воздействия SARS и MERS на центральную и периферическую нервную систему.

Так, в работе итальянских ученых нейротропность SARS-CoV-2 была описана на клиническом примере 25-летней женщины, работавшей с пациентами в одном из отделений госпиталя [79]. У пациентки отмечался сухой кашель в течение 1 дня, а также потеря обоняния и вкуса, лихорадка и иных симптомов COVID-19 не было. Отсутствовали изменения при проведении КТ легких и пазух, назальной эндоскопии. Однако на МРТ головы, сделанной через 3 дня от начала симптомов, отмечены отчетливые изменения в виде гиперинтенсивных сигналов в районе правой прямой извилины и ольфакторных ядер, исчезнувшие через 28 дней. На основании этого сделано предположение, что вирус попадает в ЦНС непосредственно через орган зрения / зрительный нерв. А это означает, что для защиты от вируса именно очки или экраны имеют дополнительные преимущества.

То, что IgM-антитела к SARS-CoV-2 (но не РНК вируса) определяются в спинномозговой жидкости, может свидетельствовать о том, что возбудитель находится в ЦНС в момент болезни, а значит — COVID-19 действительно может протекать в виде острого энцефалита/энцефаломиелита [80]. Исследования на животных подтвердили возможность проникновения вируса в головной мозг (если его вводили в носовые волокна). В описанной авторами серии из 3 случаев (все три пациента были афроамериканцами) 2 пациента с энцефалитом выздоровели и были выписаны из больницы, женщина с энцефаломиелитом и сопутствующей серповидно-клеточной анемией умерла.

Китайские коллеги ретроспективно изучили истории болезни 214 пациентов, получавших лечение в 3 специализированных центрах Уханя с 16.01 по 19.02.2020 и описали неврологические изменения у каждого третьего (36,4%), что выражалось в цереброваскулярных нарушениях, измененном сознании, повреждениях скелетных мышц, более выраженных при более тяжелых проявлениях COVID-19 у лиц более

пожилого возраста, имеющих коморбидности (гипертензию) [81].

Обзор в JAMA от 29 мая 2020 г привлекает внимание к тому, что вирус потенциально может попадать в ЦНС разными путями (транссинаптический трансфер непосредственно через инфицированные нейроны, проникновение через зрительный нерв или клетки эндотелия сосудов, миграция с лейкоцитами через гематоэнцефалический барьер). А наиболее часто описываемые неврологические симптомы поражения — anosmia/гипосмия, агевзия/дисгевзия, головная боль, а также инсульты, нарушение сознания, судороги, энцефалопатии, синдром Гийенна-Барре и др. [82].

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 миоглобина).

Уровень 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 swabs, 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, уровни СРБ и ПКТ нормальные или умеренно повышены [40, 41];
- 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, ферритин > 2500, D-димер > 2500 [76, 83].

19 мая в журнале The Lancet были опубликованы результаты нового исследования (самого большого в США), представляющего собой проспективное наблюдение за 1150 пациентами из двух Пресвитерианских госпиталей Нью-Йорка [84].

В исследовании показано, что маркеры воспаления и тромбоза являются предикторами возможных летальных исходов у пациентов с критически тяжелым течением COVID-19, нуждающихся в интенсивной терапии (в этой когорте таких было 22% — 257 человек). 2/3 из них нуждались в ИВЛ, 1/3 — в заместительной почечной терапии. 10%-ный риск смерти отмечался при каждом повышении на 10% концентраций IL6 и D-димера. Это, во-первых, подтверждает патогенетическое значение системного воспаления с вовлечением в повреждение эндотелия сосудов, а во-вторых, определяет перспективы для исследования в будущем препаратов с иммуномодулирующим и антикоагулянтным действием. Еще одной находкой были гендерные, расовые и этнические различия. Среди пациентов в критическом состоянии (67% — мужчины) 2/3 (62%) были испаноамериканцы/латиноамериканцы, 1/5 (19%) — афроамериканцы, еще 3% — азиаты и лишь 12% — белые американцы. 82% больных (средний возраст 62 года) имели хотя бы одну коморбидность, чаще всего гипертензию (63%) и диа-

бет (36%). 39% пациентов в критическом состоянии умерли (на ИВЛ — 41%). Это подтверждает ранее опубликованные данные из Великобритании (на когорте почти в 11 300 больных) о высоких цифрах летальности пациентов, находящихся на ИВЛ — 50% умирали в течение месяца от начала интенсивной терапии. Многие исследователи подчеркивают также, что смертность высока у пациентов с обоими типами диабета, при этом старший возраст, ожирение и неконтролируемый уровень сахара (A1c) являются факторами, усугубляющими эту ситуацию.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ (ЛУЧЕВАЯ) ДИАГНОСТИКА

Всем пациентам с подозрением или установленным диагнозом коронавирусной инфекции необходимо как можно раньше провести компьютерную томографию (КТ) грудной клетки. Выявляются 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 [41, 55, 73, 75, 76].

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» [83].
2. Типичные изменения легких на КТ [85].
3. В начале болезни нормальные показатели клинического анализа крови (возможны лейкопения и/или лимфопения) [83, 86, 87].
4. Не определяются другие возбудители, которые могут вызвать сходную клиническую симптоматику [86].

Подтверждение диагноза

1. Положительные образцы из верхних отделов респираторного тракта (назофарингеальные или орофарингеальные swabs), 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 swabs, особенно у тяжелобольных

пациентов [69], но у детей такие тесты выполняют крайне редко.

2. Сероконверсия отмечается примерно через 1 нед после появления симптомов [88].
3. Возможно определение антител к SARS-CoV-2 классов М (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% [88].

Все больше статей появляется на тему «клинической интуиции», когда отсутствие у пациента лабораторного подтверждения диагноза COVID-19 (которое американские коллеги наблюдают у 2–30% пациентов) не должно вводить доктора в заблуждение [89].

Необходимо продолжать следовать прописанным в протоколах схемам лечения больного. FDA в США отозвало несколько тест-систем весьма уважаемых производителей в связи с их частыми ложноотрицательными результатами.

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ

1. **Асимптоматическое течение инфекции** (часто встречается у пациентов всех возрастов): это дети с положительным тестом на SARS-CoV-2 и отсутствием симптомов [41, 43].
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 [40, 64].
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 [64, 73, 75, 90, 91].
4. **Тяжелая пневмония SARS-CoV-2-этиологии, требующая механической вентиляции, встречается очень редко** [44, 55, 75, 76]:
 - a) нарастающая одышка ≥ 70 в мин для детей первого года жизни, ≥ 50 в мин для детей старше 1 года вне плача и не на высоте лихорадки;
 - b) снижение сатурации $< 93\%$;
 - 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 ОРИТ).

Смертельные исходы у SARS-CoV-2-позитивных младенцев и детей описаны [55, 92], но в них не расшифрованы основные причины смерти. Первый детский летальный исход отмечен в Германии только 09 апреля 2020 г. По публикациям, частота госпитализации, переводов в ОРИТ и смертей чаще описаны для грудных детей — данные КНР, Испании, США, Германии.

Последняя публикация в The Journal of Pediatrics подтверждает это положение. Проанализировав ситуацию со 177 педиатрическими пациентами, наблюдавшимися в Вашингтонском Национальном детском госпитале (33 госпитализированными и 144 наблюдавшимися амбула-

торно), авторы пришли к выводу, что самые маленькие (младенцы первого года жизни) и самые взрослые (подростки старше 15 лет) госпитализируются чаще других. Именно эти две возрастные группы составили 64% (по 32% каждая) всех госпитализированных детей, 9 из которых были в критическом состоянии [93].

В предыдущей версии моего обзора отмечалось [94], 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 $\leq 93\%$;
- 3) лихорадка выше 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 мультифокальных 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 разнотипной 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 [95].

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

Пациенты с астмой (с контролируемым течением болезни) болеют редко и нетяжело [96]. Рекомендовано продолжать ингаляционную терапию ИГКС (но не через небулайзеры!) в виде дозированных ингаляторов, в том числе со спейсерами. Если пациент получает терапию системными стерои-

дами — рекомендовано продолжать. При отсутствии КДБА (сальбутамола) — использовать стероиды per os коротким курсом.

Пациенты с ревматическими болезнями, получающие ингибиторы TNF α (фактора некроза опухоли альфа), при инфицировании SARS-CoV-2 имеют существенно меньшие риски (60%) тяжелого течения и госпитализации, как указано в Глобальном регистре COVID-19 Ревматологического Альянса [97]. В то же время те пациенты, которые получали 10 мг и более преднизолона в день, заражаясь, имели в 2 раза выше (105%) риск госпитализации по сравнению с теми, кто не получал стероиды. Регистр, начатый 24 марта 2020 г., к 12 мая содержал данные о более чем 1300 пациентах, собранных 300 ревматологами из 40 стран. Анализ данных первых 600 пациентов, включенных в регистр, показал, что 46% были госпитализированы и 9% умерли. Факторы риска тяжелого течения и госпитализации были те же, что и в остальной популяции, — возраст и коморбидности (диабет, ожирение, артериальная гипертензия, болезни сердечно-сосудистой системы, почек, легких), при этом применение гидроксихлорохина (или других противомалярийных средств) не влияло на частоту госпитализации. Следует отдельно подчеркнуть, что пациенты с системной красной волчанкой (СКВ), в отличие от больных с ревматоидным артритом (РА), имели более высокий риск госпитализации (80%).

Исследование из Великобритании (анализ данных 17 млн жителей страны, в том числе 885 000 пациентов с РА, СКВ и псориазом) продемонстрировало возможность увеличения на 23% госпитализированных пациентов с имеющимися коморбидностями.

Новая публикация описывает 347 **пациентов с рассеянным склерозом (РС)** из франкофонного регистра, переболевших COVID-19 с 01.03 по 21.05.2020, из которого только 248 пациентов получали болезнь-модифицирующую терапию (БМТ) по поводу РС [98]. Часть больных (21%) перенесли болезнь средней тяжести (были госпитализированы, но без ИВЛ) или тяжелой степени, 3,5% (12 пациентов) умерли. Достоверно чаще это были пациенты без БМТ, с худшими показателями по шкале EDSS, более старшего возраста и с ожирением.

2. Беременные женщины

Инфекция описана в основном у беременных в 3-м триместре, без особых (характерных только для беременных) осложнений [70, 99].

По последним публикациям, тяжесть течения COVID-19 существенно ниже, чем гриппа H1N1. Наблюдение за 86 293 беременными в период с 1 марта по 15 апреля 2020 г. (из которых только 427 было госпитализировано по тяжести состояния, обусловленного COVID-19, 0,5%) показало, что коэффициент госпитализации по причине тяжелой инфекционной болезни был 4,9 на 1000 беременных (при гриппе — в 2 раза больше, 8 на 1000).

Вертикальная передача вируса до сих пор документального подтверждения не имеет [50, 55, 74, 75, 100].

3. Новорожденные

Асимптоматическое течение инфекции (с нормальной КТ-картиной легких) описано и у новорожденных [55, 73, 101].

Описаны 3 случая новорожденных с ранним, но быстро закончившимся вирусным выделением [72].

Описаны осложнения в перинатальном/постнатальном периоде у неинфицированных новорожденных от болевших COVID-19 матерей [102].

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 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.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

В конце мая и начале июня вышли два важных документа, описывающие принципы диагностики, лечения, реабилитации пациентов, заболевших новой коронавирусной инфекцией, как взрослого, так и детского возраста. 27 мая 2020 г. появился документ ВОЗ (доступен по ссылке на сайте ВОЗ) и 11 июня — Протокол CDC [103].

В документе ВОЗ была введена система «светофора» для рекомендаций, помогающая визуально быстро осмыслить, что доказано и потому должно применяться в клинической практике (**«зеленые галочки»**), чего не стоит делать (**«красные крестики»**) и что может иметь место, но лишь в определенных условиях (**«желтые восклицательные знаки»**). Кроме того, в руководстве ВОЗ освещены принципы скрининга и сортировки, лабораторная диагностика, терапия пациентов с легкой, среднетяжелой, тяжелой пневмонией, острым дистресс-синдромом, септическим шоком, принципы профилактики тяжелых осложнений вентилиации, использование препаратов с противовирусным, иммуномодулирующим и антибактериальным действием, стероидов, лечение острых и хронических инфекций у пациентов с COVID-19, ведение пациентов с неврологическими и ментальными проблемами, хроническими

неинфекционными болезнями, реабилитация переболевших, а также отдельно ведение женщин во время беременности и после родов, уход и кормление за новорожденными и младенцами от заболевших коронавирусной инфекцией матерей, уход за пожилыми пациентами, паллиативная помощь, освещены этические вопросы оптимальной организации помощи во время пандемии и клинических исследований, принципы репортирования летальных исходов.

Подчеркнуто, что не стоит применять такие препараты, как хлорохин/гидрохлорохин (с или без азитромицина), противовирусные (лопинавир/ритонавир, ремдесивир, умифеновир, фавипиравир), иммуномодулирующие средства (тоцилизумаб, интерферон- β -1a), плазму от реконвалесцентов в рутинной практике для профилактики и лечения COVID-19 (вне клинических исследований!).

Не рекомендуется применять глюкокортикостероиды рутинно для лечения вирусной пневмонии. Их применение оставлено для особых случаев (септический шок, антенатальная профилактика при угрозе невынашивания и т.д.).

Антибиотики категорически не рекомендованы для профилактики, а также лечения болезни легкого или среднетяжелого течения (только для тяжелых случаев COVID-19), когда терапия надо начинать в течение первого часа после предваряющего старт антибактериальной терапии забора крови.

Подчеркнуто, что индивидуализированная реабилитация пациентов должна начинаться еще в стационаре (в том числе в реанимации) и что психологическая реабилитация должна рассматриваться как приоритетная, особенно в случае появления признаков дезадаптации (нарушение сна и т.д.).

Способ родоразрешения беременных не должен увязываться с COVID-19-статусом женщины, а быть исключительно обусловленным состоянием матери и ее ребенка. При этом беременные или родившие женщины, состояние которых не страдает, не подлежат госпитализации, но должны находиться под наблюдением дома с возможностью госпитализироваться в специализированный стационар при первой необходимости. Инициировать и продолжать грудное кормление ребенка рекомендовано всем женщинам с подозрением или подтвержденным позитивным статусом на COVID-19.

Отсутствие профилактического эффекта от приема гидроксихлорохина в течение 4 дней после контакта с больным было показано в рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием 821 пациента [104]. Кроме того, несколько одновременно появившихся исследований вновь подчеркнули потенциальную опасность гидроксихлорохина (особенно в комбинации с азитромицином) у пациентов с предсуществующим удлинением интервала Q-T.

В руководстве CDC три важных обновления: выделен специальный раздел, посвященный детям, добавлены новости о противовирусной терапии, а также обновлена информация о поражениях почек при COVID-19, лабораторной диагностике болезни, оксигенотерапии и вентиляции, применении ингибиторов IL1 и IL6.

В разделе про детей основное внимание уделено мультисистемному воспалительному синдрому, для лечения которого пока нет официально рекомендованных схем терапии. В большинстве американских центров синдром предлагается лечить внутривенным введением иммуноглобулина и стероидов, антикоагулянтными и антиагрегантными препаратами, другими иммуномодуляторами (ингибиторами IL1 и IL6).

Из других терапевтических стратегий. Относительно ремдесивира рекомендации разнятся. Есть рекомендации о его применении для госпитализированных тяжелых пациентов с COVID-19 с сатурацией менее 94% и принудительной кислородной поддержкой (AI) на 5 дней (AI), на ИВЛ или ЭКМО (BI), без улучшения в течение 5 дней — продлить до 10 дней (CIII). При легкой и среднетяжелой болезни — не использовать. Для хлорохина/гидрохлорохина (в том числе в комбинации с азитромицином) — не применять для профилактики или лечения COVID-19 (AI-AIII).

Лопинавир/ритонавир и другие препараты для лечения ВИЧ/СПИД — не рекомендованы для применения в лечении COVID-19 (AI, AIII).

ЛЕЧЕНИЕ

Место проведения лечения

1. В зависимости от состояния пациенты с подозрением на COVID-19 изолируются или самоизолируются на дому.
2. Подтвержденные в стационаре случаи могут оставаться в том же отделении.
3. Тяжелые пациенты должны быть немедленно переведены в ОРИТ.
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, мониторинг витальных функций и сатурации кислорода, контроль за проходимость 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 $> 38,5$ °C, приносящей дискомфорт, — физические методы охлаждения, парацетамол в возрастных дозировках. Рекомендации не применять нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен и др.) не поддерживаются Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA), ВОЗ и экспертным сообществом [105]. 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 ИВЛ — в исключительных случаях.

Противовирусная терапия

В настоящее время **доказанной *in vitro*** противовирусной активностью против SARS-CoV-2 обладают 3 препарата: ремдесивир [106, 107], комбинация лопинавира/ритонавира [107] и гидроксихлорохин [108]. Но и эти препараты из рекомендаций исчезли.

Доступны результаты только одного клинического исследования (без контрольной группы) применения **ремдесвира** у тяжелых пациентов, в ходе которого отмечено **улучшение дыхательной функции на 68%** [109]. Клинические исследования ремдесвира продолжаются.

Клинические исследования применения **лопинавира/ритонавира** продемонстрировали **его неэффективность** [110].

В начале эпидемии появились работы о высокой эффективности гидроксихлорохина (в том числе в сочетании с азитромицином) у пациентов с COVID-19 [111, 112], а также обзоры о возможности его применения с учетом противовирусной активности в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Потом появилось 2 исследования с взаимоисключающими результатами (NEJM, Marseille). В последние недели 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 [113]. Поэтому из последних рекомендаций гидроксихлорохин исчез.

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

Умифеновир 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 в самом начале пандемии 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. За прошедшие месяцы биологические агенты доказали свою эффективность и в лечении COVID-19 (купировании «цитокинового шторма»), и в снижении риска госпитализации и тяжелого течения для пациентов с различными иммуновоспали-

тельными болезнями (ревматическими заболеваниями, ВЗК и др.).

Еще одной возможной опцией может стать применение цинка пириитона, доказанно ингибирующего активность коронавируса в исследованиях *in vitro* [114]. А также применение витамина D, данные по которому пока сходятся к концепции снижения вероятности тяжелого течения и госпитализации у групп риска, в связи с чем препарат вошел во многие клинические рекомендации для взрослых пациентов.

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. Интерес вновь возник в последние недели, но уже в связи с педиатрическим системным воспалительным синдромом.

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 ИВЛ.

Поддержка циркуляции

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

Психотерапия

Психологическое консультирование необходимо для быстрого 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).

В США, например, CDC разместило рекомендацию о строгом следовании схеме рутинной иммунизации детей, прежде всего первых 24 мес жизни, еще 24 марта 2020 г. Позже, 8 мая, был опубликован отчет CDC о текущей ситуации с вакцинацией детей, в котором представлен анализ количества заказываемых врачами вакцин для иммунизации детей за период с начала января по конец апреля 2020 г. (по сравнению с аналогичным периодом 2019 г.) [115]. В анализ вошли все вакцины, рекомендованные для иммунизации детей (кроме противогриппозных, сезон введения которых закончился), в том числе отдельно — против кори-краснухи-паротита (применение которых рассчитано отдельно для детей младше 2 лет и для детей от 2 до 18 лет). Снижение числа заказанных вакцин за указанный период исчислялось сотнями тысяч и миллионами: на 3 с лишним миллиона детей меньше было провакцинировано в 2020 г. по сравнению с 2019 г., в том числе против кори-краснухи-паротита — на 400 000 меньше, прежде всего за счет более старших детей 2–18 лет. Данные из Индии свидетельствуют о 69%-ном снижении вакцинации детей против кори-краснухи-паротита за первые месяцы пандемии [116].

Дополнительные неутешительные факты, свидетельствующие о существенном снижении уровня привитости в 2020 г. по сравнению с 2019 г., приводят доктора из разных американских штатов — в среднем на 33%, хотя в группе 19–49-летних снижение отмечено на 60,5%, а среди тех, кому 65 и старше, — на 83,1% [117]. В этих условиях привлекается внимание к необходимости использовать летние месяцы для широкого охвата населения вакцинацией. В приоритете должны быть прививки для беременных от дифтерии-коклюша-столбняка (Tdap) ацеллюлярными вакцинами, иммунопрофилактика кори-краснухи-паротита среди взрослых, вакцинация от сезонного гриппа в конце лета 2020 г.

Конечно, 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.

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). Требуется 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 °C в течение 30 мин с применением 75% алкоголя или хлорсодержащих дезинфектантов либо 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 возбудителя и изолированы (дома или в отделении — в зависимости от их состояния)

Имеются работы, доказывающие *in vitro* профилактическую эффективность ACE2-блокатора нафамостата мезилата (Nafamostat mesylate) [118, 119].

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. Последние работы выдвигают гипотезу о защитном действии диет с включением «ферментированных овощей» (квашеной капусты, например) и других продуктов ферментирования (домашние створоженные йогурты, кефир и квас с использованием домашних заквасок и др.) в снижении заболеваемости и смертности от COVID-19 [120]. Вакцинация — эффективный путь предотвращения заражения. Вакцины разрабатываются.

ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ И ЗНАНИЯ ЛЮДЕЙ

Индийские исследователи провели опрос 1246 респондентов (744 медицинских работников и 502 граждан, не имеющих отношения к медицине). Среди опрошенных (более 94% были этническими индусами) 80% медиков и 82% обывателей боялись заразиться новой коронавирусной инфекцией, причем более 90% обеих групп предпринимали соответствующие меры для собственной защиты от вируса. 98% медицинских работников и 97% граждан считали «затруднение дыхания» основным симптомом COVID-19, об отсутствии таргетной противовирусной терапии знали 28,9% медработников и 26,5% других людей [121]. Информацию респонденты черпали из разных источников: медики — с официальных медицинских сайтов (WHO, CDC, NIH, NEJM и т.д.), другие люди — из СМИ (с телеэкранов и в социальных сетях и мессенджерах, таких как WhatsApp, Instagram, Telegram, TikTok).

Это делает вопрос об источниках достоверной информации по теме COVID-19 у детей для наших сограждан особенно актуальным.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ТЕРАПИИ, НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ COVID-19

Новый онкологический препарат ингибитор ВТК (Bruton tyrosine kinase) акалабрутиниб показал себя эффективным в лечении тяжелого течения COVID-19 в небольшой группе из 19 пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ogimi C, Kim YJ, Martin ET, et al. What's New With the Old Coronaviruses? *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020;9(2):210–217. doi: 10.1093/jpids/piaa037.
2. 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.
3. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B beta-coronaviruses. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):562–569. doi: 10.1038/s41564-020-0688-y.
4. Zhou P, Yang X, Wang X, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270–273. doi: org/10.1038/s41586-020-2012-7.
5. Khara R, Clark C, Lu Y, et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers with the Risk of Hospitalization and Death in Hypertensive Patients with Coronavirus Disease-19. *medRxiv.* 2020;2020.05.17.20104943. doi: 10.1101/2020.05.17.20104943.
6. Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):203–206.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.009.
7. Kimura H, Francisco D, Conway M, et al. Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):80–88.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.004.
8. Zang R, Gomez Castro MF, Mccune BT, et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Sci Immunol.* 2020;5(47): eabc3582. doi: 10.1126/sciimmunol.abc3582.
9. Gemmati D, Bramanti B, Serino ML, et al. COVID-19 and Individual Genetic Susceptibility/Receptivity: Role of ACE1/ACE2 Genes, Immunity, Inflammation and Coagulation. Might the Double X-chromosome in Females Be Protective against SARS-CoV-2 Compared to the Single X-Chromosome in Males? *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3474. doi: 10.3390/ijms21103474.
10. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics.* 2020; 145(6): e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
11. 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.
12. 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 Ophthalmol.* 2020;138(5):575–578. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.1291.
13. Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma [updated May 1, 2020; cited June 29, 2020]. Available online: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma>.
14. Shen K, Yang Y. Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue. *World J Pediatr.* 2020;16(3):219–221. doi: 10.1007/s12519-020-00344-6.
15. Molloy EJ, Bearer CF. COVID-19 in children and altered inflammatory responses. *Pediatr Res.* 2020 Apr 3. Online ahead of print. doi: 10.1038/s41390-020-0881-y.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors of the article confirmed the absence of a conflict of interest, which must be reported.

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова

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

16. 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.
17. 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.
18. Zhang J, Wang S, Xue Y. Fecal specimen diagnosis 2019 novel coronavirus-infected pneumonia. *J Med Virol.* 2020;92(6):680–682. doi: org/10.1002/jmv.25742.
19. 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.
20. 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.
21. PICS Statement: Increased number of reported cases of novel presentation of multisystem inflammatory disease [updated April 27, 2020; cited June 29, 2020]. Available online: <https://picsociety.uk/wp-content/uploads/2020/04/PICS-statement-re-novel-KD-C19-presentation-V-2-27042020.pdf>.
22. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020;395(10237):1607–1608. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
23. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 [updated May, 2020; cited June 29, 2020]. Available online: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>.
24. 2020 Health Alert #13: Pediatric Multi-System Inflammatory Syndrome Potentially Associated with COVID-19 [updated May 4, 2020; cited June 29, 2020]. Available online: <https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/han/alert/2020/covid-19-pediatric-multi-system-inflammatory-syndrome.pdf>.
25. Jenco M. CDC details COVID-19-related inflammatory syndrome in children [updated May 14, 2020; cited June 29, 2020]. Available online: <https://www.aappublications.org/news/2020/05/14/covid19inflammatory051420>.
26. Jenco M. Experts shed more light on COVID-19-related inflammatory syndrome in children [updated May 20, 2020; cited June 29, 2020]. Available online: <https://www.aappublications.org/news/2020/05/20/covid19inflammatorysyndrome052020>.
27. Greene AG, Saleh M, Roseman E, Sinert R. Toxic shock-like syndrome and COVID-19: A case report of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Am J Emerg Med.* 2020 Jun 6;S0735-6757(20)30492-7. Online ahead of print. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.117.
28. Schnapp A, Abulhija H, Maly A, et al. Introductory histopathological findings may shed light on COVID-19 paediatric hyperinflammatory shock syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Jun 13;10.1111/jdv.16749. Online ahead of print. doi: 0.1111/jdv.16749.
29. Waltuch T, Gill P, Zinns LE, et al. Features of COVID-19 post-infectious cytokine release syndrome in children presenting to the emergency department. *Am J Emerg Med.* 2020 May 23;S0735-6757(20)30403-4. Online ahead of print. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.058.

30. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Kawasaki-like multi-system inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020;369:m2094. doi: 10.1136/bmj.m2094.
31. Grimaud M, Starck J, Levy M, et al. Acute myocarditis and multi-system inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care*. 2020;10:69. doi: 10.1186/s13613-020-00690-8.
32. Mazza S, Sorce A, Peyvandi F, et al. A fatal case of COVID-19 pneumonia occurring in a patient with severe acute ulcerative colitis. *Gut*. 2020;69(6):1148–1149. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321183.
33. Ng SC, Tilg H. COVID-19 and the gastrointestinal tract: more than meets the eye. *Gut*. 2020;69(6):973–974. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321195.
34. Krzysztof NJ, Christoffer LJ, Rahul K, et al. (2020). Age, inflammation and disease location are critical determinants of intestinal expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2020 May 12;S0016-5085(20)30653-3. Online ahead of print. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.030.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Kam K-Q, Yung CF, Cui L, et al. A Well Infant with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) with High Viral Load. *Clin Infect Dis*. 2020 Feb 28;ciaa201. Online ahead of print. doi: 10.1093/cid/ciaa201.
40. 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 Feb 28;ciaa198. Online ahead of print. doi: 10.1093/cid/ciaa198.
41. 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;20(6):689–696. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30198-5.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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 COVID-19. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):707–713. doi: 10.1080/22221751.2020.1744483.
46. 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;53(3):373–376. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.010.
47. Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A, Anfinrud P. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(22):11875–11877. doi: 10.1073/pnas.2006874117.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Goldstein E, Lipsitch M. Temporal rise in the proportion of younger adults and older adolescents among coronavirus disease (COVID-19) cases following the introduction of physical distancing measures, Germany, March to April 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(17):2000596. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.17.2000596.
52. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Available online: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
53. 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 Apr 8:e201346. Online ahead of print. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346.
54. 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.
55. 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.
56. Davies NG, Klepac P, Liu Y, et al. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nat Med*. 2020 Jun 16. doi: 10.1038/s41591-020-0962-9.
57. Feulconbridge G. Children with COVID-19 may be less contagious than adults, two UK epidemiologists say [updated May 19, 2020; cited June 29, 2020]. Available online: <https://ru.reuters.com/article/healthNews/idUKKBN22V1K1>.
58. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2302–2315. doi: 10.1056/NEJMoa2006100.
59. Worcester S. COVID-19 characteristics differ in children vs adults. 2020. Available online: <https://www.medscape.com/viewarticle/926805>.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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. Mar 13, 2020. Available online: <http://www.anmco.it/uploads/u/cms/media/2020/3/b0f67d369884729177067cdc663b497c.pdf>.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. Zhang J, Dong X, Cao Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7):1730–1741. doi: 10.1111/all.14238.
68. Boulous 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.
69. 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.
70. 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.
71. The Daily Star. Coronavirus suspicion: 7-month-old baby sent to Dhaka from isolation ward in Kushtia. 2020. Available online: <https://www.thedailystar.net/coronavirus-suspicion-in-kushtia-7-month-old-baby-isolation-ward-1886209>.
 72. 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;174(7):722–725. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0878.
 73. 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.
 74. 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;16(3):240–246. doi: 10.1007/s12519-020-00345-5.
 75. 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.
 76. 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.
 77. 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;83(1):280–285. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.044.
 78. 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;37(3):435–436. doi: 10.1111/pde.14201.
 79. Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. *JAMA Neurol*. 2020 May 29. Online ahead of print. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2125.
 80. Benameur K, Agarwal A, Auld SC, et al. Encephalopathy and Encephalitis Associated with Cerebrospinal Fluid Cytokine Alterations and Coronavirus Disease, Atlanta, Georgia, USA, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(9). Online ahead of print. doi: 10.3201/eid2609.202122.
 81. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):1–9. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
 82. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, et al. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol*. 2020 May 29. Online ahead of print. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2065.
 83. 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;92(7):791–796. doi: 10.1002/jmv.25770.
 84. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1763–1770. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2.
 85. 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.
 86. Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1135–1138. doi: 10.1515/cclm-2020-0272.
 87. 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.
 88. Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiting early humoral response to diagnose novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 21;ciaa310. doi: 10.1093/cid/ciaa310.
 89. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, et al. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann Intern Med*. 2020 May 13;M20-1495. Online ahead of print. doi: 10.7326/M20-1495.
 90. 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.
 91. 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;70(6):721–723. doi: 10.1097/MPG.0000000000002729.
 92. 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.
 93. DeBiasi RL, Song X, Delaney M, et al. Severe COVID-19 in Children and Young Adults in the Washington, DC Metropolitan Region. *J Pediatr*. 2020;223:199–203.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.05.007.
 94. 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: 10.15690/pf.v17i1.2076.
 95. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl*. 2020;26(6):832–834. doi: 10.1002/lt.25756.
 96. Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):203–206.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.009.
 97. Jancin B. TNF Inhibitors May Dampen COVID-19 Severity. May 21, 2020. Available online: <https://www.medscape.com/viewarticle/930913>.
 98. Louapre C, Collongues N, Stankoff B, et al. Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2020 June 26;e202581. Online ahead of print. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2581.
 99. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický 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.
 100. 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.
 101. Lu Q, Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. *J Med Virol*. 2020;92(6):564–567. doi: 10.1002/jmv.25740.
 102. 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.
 103. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [updated June, 2020; cited June 29, 2020]. Available online: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>.
 104. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19 [published online ahead of print, 2020 Jun 3]. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2016638. doi:10.1056/NEJMoa2016638
 105. FitzGerald GA. Misguided drug advice for COVID-19. *Science*. 2020;367(6485):1434. doi: 10.1126/science.abb8034.
 106. 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.
 107. 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.
 108. 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 Mar 9;ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237.
 109. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2327–2336. doi: 10.1056/NEJMoa2007016.

110. 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.
111. 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 Mar 20;105949. Online ahead of print. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
112. Chang R, Sun W. Repositioning chloroquine as ideal antiviral prophylactic against COVID-19 — time is now. 2020;2020030279. doi: 10.20944/preprints202003.0279.v1.
113. Advisory on the use of hydroxy-chloroquine as prophylaxis for SARS-CoV-2 infection. *Recommendation*. 2020. Available online: <https://www.mohfw.gov.in/pdf/AdvisoryontheuseofHydroxychloroquinasprouphylaxisforSARSCoV-2infection.pdf>.
114. 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.
115. Santoli JM, Lindley MC, DeSilva MB, et al. Effects of the COVID-19 Pandemic on Routine Pediatric Vaccine Ordering and Administration — United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(19):591–593. doi: 10.15585/mmwr.mm6919e2.
116. Cash, R., & Patel, V. (2020). Has COVID-19 subverted global health? *Lancet*. 2020;395(10238):1687–1688. doi: .org/10.1016/S0140-6736(20)31089-8.
117. Santoli JM, Lindley MC, DeSilva MB, et al. Effects of the COVID-19 Pandemic on Routine Pediatric Vaccine Ordering and Administration — United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:591–593. doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6919e2>
118. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 dCell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
119. 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.01.
120. Bousquet J, Anto JM, Iaccarino G, et al. Is diet partly responsible for differences in COVID-19 death rates between and within countries? *Clin Transl Allergy*. 2020;10:16. doi: 10.1186/s13601.
121. Parikh PA, Shah BV, Phatak AG, et al. COVID-19 Pandemic: Knowledge and Perceptions of the Public and Healthcare Professionals. *Cureus*. 2020;12(5):e8144. doi: 10.7759/cureus.8144.