

Л.С. Намазова-Баранова^{1,2}, А.А. Баранов¹**COVID-19: ЧТО ПЕДИАТРЫ УЗНАЛИ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ИММУННОГО ОТВЕТА НА НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ ЗА ГОД БОРЬБЫ С НЕЙ**¹Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей ФГБУ «Центральная клиническая больница Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования РФ,²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва, РФ

Год назад мир услышал о вспышке в КНР новой тяжелой коронавирусной инфекции, которую позже, после ее стремительного распространения по всему земному шару, ВОЗ определила как пандемию. Педиатры, безусловно, ожидали наихудшего сценария и массового поражения новой инфекционной болезнью самых уязвимых пациентов – детей и людей старших возрастных групп. Ведь с иммунологической точки зрения все очевидно – новый возбудитель наиболее опасен для тех, кто еще не сформировал защиту против него, или у кого она уже не столь совершенна. Но достаточно быстро стало ясно, что, в отличие, например, от пандемии гриппа, имеет место неожиданная ситуация, когда тяжело заболевают и умирают люди взрослые, в том числе пожилого и старческого возраста, а дети остаются практически вне распространения инфекционного процесса. В течение года жизни «в новой реальности» не только медики, но и все человечество училось реагировать на новый инфекционный вызов, эмпирически нащупывая возможные лечебные или диагностические интервенции и параллельно пытались спланировать и реализовать научные исследования, которые помогли бы пролить свет на поставленные вопросы. Впервые международная медицинская общественность, объединившись широким фронтом, проводила серьезные клинические исследования лекарственных средств, которые предлагалось применять для лечения или профилактики COVID-19. В результате действий ученых и клиницистов мира получены ответы на некоторые вопросы, однако большая часть информации, касающейся воздействия нового коронавируса на организм человека, в том числе ребенка, пока все еще недоступна представителям практической медицины. В обзоре представлены последние данные о возбудителе новой коронавирусной инфекции, его воздействии на организм детей и взрослых, описаны особенности иммунного реагирования пациентов на новый вирус, а также изложены основные принципы ведения таких пациентов в реальной клинической практике.

Ключевые слова: дети, COVID-19, CoV, SARS-CoV-2, аносмия, гипосмия, агевзия, дисгевзия, снижение когнитивных функций, ферритин, D-димер, HAc1, тропонин, pro-BNP, креатинин.

Цит.: Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Баранов. COVID-19: что педиатры узнали об особенностях иммунного ответа на новую коронавирусную инфекцию за год борьбы с ней. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (6): 32–51.

Контактная информация:

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна – д.м.н., проф., акад. РАН, президент Союза педиатров России, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБУ «Центральная клиническая больница РАН» Министерства науки и высшего образования РФ, зав. каф. факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине МЗ РФ, вице-президент Глобального педиатрического пульмонологического альянса

Адрес: Россия, 119333, г. Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1

Тел.: (499) 400-47-33,

E-mail: leyla.s.namazova@gmail.com

Статья поступила 5.11.20,
принята к печати 24.11.20.

Contact Information:

Namazova-Baranova Leyla Seymurovna – MD, prof., academician of RAS, president of the Union of Pediatricians of Russia, head of the Pediatrics and Child Health Research Institute of the Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Science; head of the Faculty Pediatrics Department, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; chief pediatric specialist in Preventive Medicine, Healthcare Ministry of Russia, vice-president of the Global Pediatric Pulmonological Alliance

Address: Russia, 119333, Moscow,

ul. Fotiyevoy, 10, building 1

Phone: (499) 400-47-33,

E-mail: leyla.s.namazova@gmail.com

Received on Nov. 5, 2020,

submitted for publication on Nov. 24, 2020.

COVID-19: WHAT PEDIATRICIANS LEARNED ABOUT PECULIARITIES OF THE IMMUNE RESPONSE TO A NEW CORONAVIRUS INFECTION AFTER YEAR OF FIGHTING IT

¹Pediatrics and Child Health Research Institute of the Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Science,

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

A year ago, the world heard about an outbreak of a new severe coronavirus infection in China, which later, after its rapid spread across the globe, WHO defined as a pandemic. Pediatricians, of course, expected the worst-case scenario and mass illness of the most vulnerable patients – children and people of older age groups with a new infectious disease. From the immunological point of view, everything is obvious – the new pathogen is most dangerous for those who have not yet formed a defense against it, or for those with weakened defense. But it quickly became clear that, unlike, for example, a flu pandemic, there is an unexpected situation when adults, including elderly and senile patients, become seriously ill and die, and children remain practically outside the spread of the infectious process. During a year of living «in a new reality», not only physicians, but all of humanity learned to respond to a new infectious challenge, empirically looking for possible therapeutic or diagnostic interventions and at the same time trying to plan and implement scientific research that would help shed light on the questions posed. For the first time, the international medical community united to perform serious clinical trials of drugs that were proposed for the treatment or prevention of COVID-19. As a result of actions of scientists and clinicians around the world, answers to some questions were obtained, however, most of the information on the impact of the new coronavirus on the human body, including children, is still unavailable to medical practitioners. The review presents latest data on the causative agent of the new coronavirus infection, its effect on the body of children and adults, describes peculiarities of immune response to the new virus, and outlines basic principles of managing such patients in real clinical practice.

Keywords: children, COVID-19, CoV, SARS-CoV-2, anosmia, hyposmia, ageusia, dysgeusia, decreased cognitive functions, ferritin, D-dimer, HAc1, troponin, pro-BNP, creatinine.

Quote: L.S. Namazova-Baranova, A.A. Baranov. COVID-19: what pediatricians learned about peculiarities of the immune response to a new coronavirus infection after year of fighting it. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2020; 99 (6): 32–51.

Следует начать данный обзор с описания нового коронавируса и особенностей иммунного ответа на него человеческого макроорганизма. Без этих знаний невозможно представить патогенез COVID-19, правильно применить терапевтические и реабилитационные технологии восстановления здоровья после перенесенной болезни, а также оценить эффективность и перспективность различных подходов к ее профилактике (таких как применение гипериммунной плазмы, противовирусных иммуноглобулинов, вакцин или моноклональных антител).

Уместно напомнить, что детские врачи хорошо знакомы с коронавирусами как возбудителями сезонных вирусных инфекций у детей [1]. Правда, это касается в основном подгруппы альфа-коронавирусов группы 1 (HCoV-229E, HCoV-NL63) или бета-коронавирусов линии А группы 2 (HCoV-OC43, HCoV-NKU1). В литературе второй половины XX – начала XXI века можно найти описания случаев заражения ими как детей, так и взрослых. Так, в публикациях 1960-х годов описывается мальчик из Великобритании с симптомами острой респираторной инфекции (ОРИ), у которого был выделен альфа-коронавирус группы 1, сначала описанный как изолят В814, но затем определенный как HCoV-229E; а также группа студентов-медиков из Университета Иллинойса (США), имевших сход-

ные симптомы ОРИ, у которых был выделен тот же возбудитель. В течение следующих 10 лет в Национальных институтах здоровья США был зафиксирован целый ряд случаев ОРИ у взрослых, возбудителем которых оказался бета-коронавирус HCoV-OC43 из линии А группы 2. Потом наступило некоторое затишье в публикациях, и уже в начале XXI века появилось описание бронхиолита у младенцев второго полугодия жизни из Нидерландов, болезнь которых вновь была вызвана коронавирусом HCoV-NL63 из группы 1 альфа-коронавирусов, а также пневмонии у 71-летнего жителя Гонконга, вызванной HCoV-NKU1 линии А группы 2 бета-коронавирусов. В целом все описанные случаи имели среднетяжелое течение, летальных исходов не было, преобладали среди описанных пациентов лица мужского пола.

В рутинной клинической практике и отечественные, и зарубежные педиатры могут столкнуться за сезон с несколькими случаями коронавирусной инфекции у детей, как правило, протекающих с незначительными симптомами ОРИ. Есть мнение, что коронавирусы вызывают до $\frac{1}{3}$ внебольничных ОРИ [2]. Кроме того, имеется гипотеза, связывающая развитие синдрома Кавасаки (СК), чаще отмечающегося у лиц азиатской расы (примерно $\frac{2}{3}$ от заболевших), с перенесенной за 1–3 недели до этого ОРИ именно коронави

русной этиологии [3]. Наши коллеги-ветеринары тоже регулярно лечат домашних питомцев от коронавирусной инфекции, правда, у них она чаще проявляется симптомами поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (но типы коронавирусов отличаются от человеческих) [4].

Таким образом, до начала 2000-х годов человечество жило с представлением о том, что эти сезонные коронавирусы не представляют особой опасности для людей, в том числе для детей. Однако в 2003–2004 гг. в Китае была отмечена вспышка атипичной пневмонии коронавирусной этиологии, вызванной SARS-CoV, – бета-коронавирусом из группы 2 линии В, заставившая по-новому взглянуть на это семейство РНК-вирусов. А произошедшая через 8 лет в Саудовской Аравии новая вспышка ближневосточного дистресс-синдрома, вызванного MERS, бета-коронавирусом группы 2 линии С, навсегда закрепила за коронавирусной инфекцией статус жизнеопасной. Смертность пациентов (среди которых встречались и лица младше 18 лет) доходила до 10 и 40% соответственно во время первой и второй вспышек. Таким образом, можно назвать данную пандемию «третьим приходом» самых опасных разновидностей коронавируса (представителей бета-коронавируса группы 2 линий В и С) в виде вспышки новой тяжелой инфекции.

Интересно, что по причинам, пока непонятным ученым, иммунитет к «сезонным коронавирусам» длится всего от 80 дней до нескольких лет, и случаи реинфекции для CoV-229E, CoV-NL63 или CoV-OC43 были задокументированы и ранее [5]. Но ведь повторные случаи заражения уже зафиксированы и для нового коронавируса [6], хотя пока непонятно, происходит ли это по причине непродолжительности иммунного ответа или вследствие действия иных штаммов вируса. Скорее всего, имеет место воздействие обоих факторов. Кстати, иммунитет после заражения «более близкими родственниками» нового коронавируса – SARS-CoV и MERS-CoV – тоже длился всего 2–3 года, и маркеры защитных свойств организма полностью отсутствовали через 5–6 лет после перенесенной болезни [7].

Примечательно, что есть качественно иное отношение человечества к новой эпидемии коронавирусной инфекции. И это выражается не только в том, что эпидемия получила статус пандемии. Степень страха перед новой инфекцией столь высока, что заставила изменить подходы к определению названия возбудителя и самой болезни [8]. Так, первая вспышка атипичной пневмонии была названа SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome – тяжелый острый респираторный синдром), и в честь болезни был назван коронавирус, который ее вызвал (SARS-CoV). Второй была вспышка MERS (Middle East Respiratory Syndrome – Ближневосточный респираторный синдром). Она была обусловлена коронавирусом, который получил название

MERS-CoV. А в 2019–2020 гг. новому коронавирусу было дано название SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2). Оно отличается от названия новой инфекционной болезни, вначале определенной как nCoV-2019, а затем переименованной в COVID-19 – CoronaVirus Disease – коронавирусная болезнь, возникшая в 2019 г. Примечательно, что до сих пор и обыватели, и специалисты путаются, называя то возбудителя COVID-19, то болезнь SARS-CoV-2.

Кроме того, с первых месяцев вспышки новой инфекции возникла путаница вокруг названия болезни. Поскольку вначале считалось, что основным проявлением COVID-19 является пневмония, в качестве синонима болезни стал широко использоваться термин «коронавирусная пневмония». И хотя сегодня очевидно, что SARS-CoV-2 вызывает мультиорганное поражение и что термин следует применять только для описания одной из пораженных систем или одного из проявлений болезни, но он прочно закрепился в сознании пациентов и врачей.

Роль рецептора для SARS-CoV-2 выполняет ангиотензинпревращающий рецептор 2-го типа ACE2, экспрессируемый клетками тканей различных органов и систем, – легких, кишечника, почек, сосудов, а также слизистой оболочкой ротовой полости [9]. Это объясняет и разнонаправленное действие вируса, и то, что запускаемое им иммунное воспаление поражает разные органы-мишени (как было указано выше, не только и не столько легкие).

Собственно, до сих пор так и неизвестно, какие именно биологические, в том числе генетические факторы определяют широкий круг возможных сценариев течения новой коронавирусной болезни от абсолютно бессимптомного носительства до крайне тяжелого течения с поражением различных органов и систем и летальным исходом. Несомненно, лучшее понимание особенностей гуморального и клеточного иммунитета поможет выработать лучшие подходы к профилактике и терапии этой болезни.

Что же нам известно к сегодняшнему дню относительно формирования гуморального и клеточного иммунитета после перенесенной новой коронавирусной инфекции?

Известно не очень много, и данные немногочисленных и противоречивых по полученным результатам исследований все же не могут дать однозначные ответы на все поставленные выше вопросы.

В ходе изучения гуморального иммунитета лиц, переболевших новой коронавирусной инфекцией, установлено, что антитела (АТ) вырабатываются как к гликопротеинам шипа (рис. 1 и 2), так и к другим протеинам (нуклеокапсида прежде всего, а также мембраны и др.). При этом S1 субъединица шипа содержит RBD – receptor-binding domain, через который вирус соединяется с рецептором ACE2 и проникает внутрь

клетки, будучи основной мишенью для нейтрализующих АТ организма хозяина против пришельца. Поэтому, используя соответствующие технологии, в сыворотке переболевших COVID-19 различными группами исследователей определялись АТ против возбудителя, в том числе нейтрализующие, являющиеся хорошими маркерами защитного гуморального иммунитета.

И хотя полученные результаты неоднозначны, очевидны два факта – отсутствие корреляции между уровнем нейтрализующих АТ и тяжестью перенесенной болезни, что свидетельствует в пользу неучтенных эффектов клеточного иммунитета [10], и быстрое, в течение 2–4 месяцев после окончания болезни, исчезновение АТ [11–13]. Нельзя забывать и о том, что далеко не все АТ играют роль нейтрализующих. Кроме того, и в этом вопросе, как и при обсуждении других аспектов COVID-19, имеются очевидные половозрастные, межэтнические и межрасовые различия, в том числе у лиц с различным индексом массы тела и статусом курильщика. Так, были получены данные о более высокой продукции S1-специфического IgG-ответа у женщин старше 40 лет по сравнению с мужчинами и молодыми женщинами (<40 лет) [14], а также более высокие уровни нейтрализующих АТ у пациентов пожилого (60–85 лет) и среднего (40–59 лет) возраста по сравнению с более молодыми (15–39 лет) людьми [15].

Безусловно, данные о гуморальном иммунитете не следует рассматривать отдельно от таковых, касающихся клеточного иммунитета. В части последнего тоже определились 3 основных положения: даже у лиц из группы здоровых и не болевших ранее COVID-19 людей в крови определяются реактивные к SARS-CoV-2 Т-лимфоциты, что, скорее всего, говорит о перекрестном клеточном иммунитете после ранее произошедшей встречи с другими представителями коронавируса, например сезонных [16]; что в острую фазу болезни определяется в основном цитотоксический фенотип Т-лимфоцитов, а в период реконвалесценции – полифункциональный Th1-фенотип (CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты, экспрессирующие IL-2, INF-γ, TNF-α) [17]; и что содержание Th17-клеток, прежде всего в легочной ткани, является неблагоприятным фактором более тяжелого течения болезни [18]. Все исследователи, однако, сходятся во мнении, что оптимальный иммунный ответ на новый возбудитель складывается из высокой продукции нейтрализующих АТ одновременно с синтезом соответствующих Th1-лимфоцитов.

Учитывая роль ACE2 в инфицировании клетки новым коронавирусом, понятно большое число исследований, изучающих различные аспекты строения и функционирования этого рецептора. Так, в первые месяцы пандемии встречались публикации о том, что пациентам, принимающим ингибиторы АПФ и статины, следует поменять гипотензивные средства на

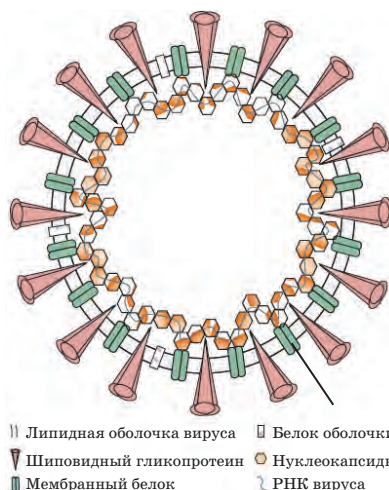


Рис. 1. Строение вириона SARS-CoV-2 [2].
SARS-CoV-2 – это сферический вирус в оболочке с тремя структурными белками, представленными в липидном бислое: шиповидный гликопротеин, мембранный белок и белок оболочки. Нуклеокапсидный белок связан с мембранным белком в комплексе с геномом РНК вируса. SARS-CoV-2 – тяжелый острый респираторный синдром, связанный с коронавирусом 2.

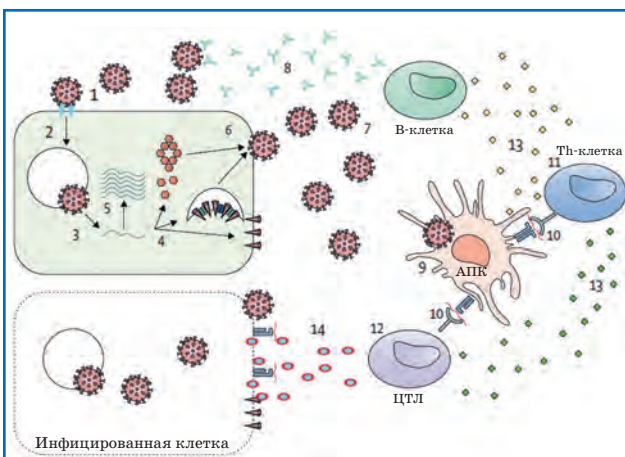


Рис. 2. Инфицирование SARS-CoV-2 и развитие иммунного ответа на вирус [2].
На рисунке показаны основные этапы жизненного цикла вируса и развитие иммунного ответа. (1) Присоединение вириона SARS-CoV-2 к поверхности клетки с помощью взаимодействия с клеточным рецептором АПФ2. (2) Вход в клетку. Вирусные белки могут распознаваться рецепторами опознавания паттерна (напр. TLR2, TLR4 и TLR7), что приводит к высвобождению молекулярных паттернов, связанных с опасностью воспалительного ответа и активации противовирусных путей врожденного иммунитета. (3) Слияние мембран и высвобождение РНК в клетку. (4) Трансляция РНК для производства вирусных белков. (5) Геном РНК копируется и прикрепляется к нуклеокапсидному белку. (6) Формирование дочерних вирионов SARS-CoV-2. (7) Распознавание шиповидного гликопротеина и нуклеокапсидного белка рецепторами В-клеток. (8) В-клетки производят антитела, связывающие шиповидный гликопротеин, и нейтрализующие антитела, нацеленные на РСД шиповидного гликопротеина. (9) Захват вируса АПК. (10) Презентация антигенов, включая эпитопы структурных и неструктурных белков, Т-клеткам. (11) Активация Th-клеток. (12) Активация ЦТЛ. (13) Th-клетки производят цитокины (в основном IFN-γ, IL-2 и TNF-α). (14) ЦТЛ распознает и убивает инфицированные клетки. АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2. АПК – антигенпрезентирующая клетка. ЦТЛ – цитотоксический Т-лимфоцит. РСД – рецептор-связывающий домен. SARS-CoV-2 – тяжелый острый респираторный синдром, связанный с коронавирусом 2. Th – Т-хелпер. ТПР – толл-подобный рецептор. ФНО – фактор некроза опухоли.

другие, чтобы исключить облегчение проникновения нового коронавируса в клетки хозяина [19]. Этим рекомендациям был положен конец после выхода в мае 2020 г. обзора с данными о том, что принимаемые пожилыми пациентами с гипертензией ингибиторы АПФ, наоборот, помогают защитить их от болезни и на 40% снизить риск госпитализации [20]. Причем для молодых пациентов, в том числе детей, такого защитного эффекта по непонятным причинам обнаружено не было. Возможно, это коррелирует с особенностями иммунного ответа у лиц старше 40 лет, острым выше.

Еще одной уязвимой по тяжелому течению болезни группой риска с начала пандемии считались пациенты, страдающие бронхиальной астмой (БА) [21]. Но клиницисты, в том числе российские педиатры [22], не отмечали высокую подверженность детей с БА новой инфекции. Этому факту нашлось объяснение в публикации в журнале *Allergy Clinical Immunology* в конце апреля 2020 г. [23] – было описано, что пациенты с аллергической БА имеют сниженную экспрессию гена ACE2 в клетках дыхательных путей, которая может снижать восприимчивость к инфекции. К счастью, среди детей с БА аллергическая (атопическая) природа болезни имеет место у более чем 90%. А значит, они действительно менее подвержены болезни. Чтобы иметь собственные результаты, а не только ссылаться на данные зарубежных коллег, мы приняли участие в двух международных исследованиях влияния COVID-19 на течение БА у детей, по итогам которых гипотеза полностью подтверждена [24, 25].

Позже оказалось, что есть и другие рецепторы, участвующие в проникновении вируса в организм. Так, в мае 2020 г. в том же журнале *Allergy Clinical Immunology* коллективом авторов [26] были представлены результаты, подтверждающие, что медиаторы Th2-воспаления у пациентов с аллергическим ринитом или БА (с высокой продукцией Th2-цитокинов и экспрессией их генов) модулируют активность как ACE2, так и других рецепторов – TMPRSS2, облегчающих проникновение SARS-CoV-2 в клетку. Однако действия эти разнонаправленные: один цитокин IL-13 (но не IL-4 и IL-5) *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. Но поскольку гены этих рецепторов представлены на разных хромосомах, возможно, этим и объясняется разнонаправленность действия цитокинов. В любом случае результаты этого исследования частично также объясняют факт низкой заболеваемости COVID-19 детей и взрослых с atopическими аллергическими болезнями.

Гендерное неравенство при реализации болезни, когда среди заболевших и умерших мужчины явно преобладали, обратило на себя

внимание еще до начала развития пандемии. Как было указано в начале статьи, при описании клинических примеров «сезонной коронавирусной инфекции» отмечено, что болели в основном мужчины младше и старше 18 лет. Примечательно, что уже с момента вспышки в Китае наблюдался явный гендерный дисбаланс среди заболевших/госпитализированных/умерших. Так, соотношение заболевших мужчин и женщин было примерно 2:1, а риск умереть был существенно выше у мужчин, чем у женщин (летальность в КНР среди заболевших – 1,7% у женщин и 2,8% у мужчин, среди госпитализированных в госпитали Гонконга вероятность попасть в реанимацию или умереть была у мужчин более чем в 2 раза выше, чем у женщин, – 32 и 15% соответственно). Это же гендерное неравенство было отмечено и в других регионах мира. Хотя отдаленные последствия у женщин, как обычно, в силу действия социальных и психологических факторов могут быть хуже, чем у мужчин, что диктует необходимость активного применения реабилитационных технологий после выздоровления. Публикации, касающиеся детей, обсуждаемые ниже, также подтверждают факт явных гендерных и этнических различий среди заболевших COVID-19.

Эти факты заставили ученых 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 вхождение вируса в клетку (ACE2, но не TMPRSS2), находятся как раз на женской хромосоме [27]. Кроме того, именно на X-хромосомах находятся гены, ответственные за реализацию клеточного и гуморального иммунитета, а также за развитие воспаления.

Хотелось бы отметить еще одно исследование, в котором разъясняются различия в клинической симптоматике в момент манифестации болезни. Так, в статье R. Zang и соавт. представлено несколько важных положений, касающихся экспрессии рецепторов для SARS-CoV-2 – ACE2 и TMPRSS2/TMPRSS4 – в энтероцитах тонкой кишки [28]. Авторами показано, что максимальная экспрессия ACE2 в организме человека имеет место именно в клетках тонкой кишки (намного больше, чем в альвеоцитах легких). Это может объяснить частую манифестацию COVID-19, особенно у детей, именно с кишечных проявлений. С другой стороны, авторы подчеркнули, что в толстой кишке коронавирус дезактивируется. Это, с одной стороны, может говорить об отсутствии в фекалиях пациентов активных форм вируса, способных заражать. Хотя полностью фекально-оральный путь заражения по этой причине не может быть исключен, так как в эксперименте не были изучены свойства выделяемого с фекалиями вируса в случае учащенного стула (успевает ли он инактивироваться в этом случае).

COVID-19 быстро распространяется по земному шару, поражая взрослых разного возраста, прежде всего пожилых и с коморбидной патологией. В отношении детей в течение всех месяцев пандемии идет жаркая дискуссия – дети меньше заражаются, чем взрослые, или заражаются так же, но имеют значительно менее выраженные клинические проявления? С самого начала вспышки в КНР китайские коллеги писали о том, что дети заражаются и иногда болеют новой инфекцией, но значительно реже и легче взрослых [29].

Предполагаемую относительную устойчивость детей к SARS-CoV-2 ученые пытаются объяснить целым рядом причин. Очевидно, что эпидемиологически дети имеют сниженный риск заражения вследствие меньшего числа контактов и общения, а также поездок и передвижений. Возможно, низкая заболеваемость детей связана с более низкими уровнями рецептора на клетках, более высокими уровнями циркулирующих ACE2 или иными особенностями рецепторного аппарата [30]. Возможно, у детей существуют некие особенности врожденного иммунитета, которые исчезают в онтогенезе [31]. 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. Кроме того, детей регулярно прививают, в том числе живыми ослабленными вакцинами, которые как раз стимулируют врожденный иммунитет. Возможно, загадка кроется еще в какой-то причине, до сих пор ученым неизвестной.

Ранее считалось, что именно дети любого возраста должны быть в фокусе особого внимания, так как они играют огромную роль в распространении болезни, в том числе выделяя возбудителя с фекалиями [32–34]. Это положение привлекало внимание к фекально-оральному пути передачи возбудителя, как не менее важному (по сравнению с воздушно-капельным, воздушно-аerosольным и контактным) для SARS-CoV-2. Особенно этот факт представлялся актуальным там, где часты вспышки гепатита А и ротавирусного гастроэнтерита и где сточные воды, смешиваясь с грунтовыми, легко могут стать и источником вспышки новой коронавирусной инфекции. Однако, как было указано выше, в последующем было установлено, что на уровне толстой кишки происходит инактивация вируса, и он выделяется с фекалиями уже в неактивной форме [35], поэтому скорее всего фекально-оральный путь не может считаться основным в распространении инфекции, а лишь одним из вероятных.

Что касается возможности распространения инфекции детьми как бессимптомными носителями, то ситуация выглядит как раз обратной. Проведенные зарубежными и отечественными учеными исследования путей распространения COVID-19 указывают на то, что дети заражаются в семьях, в кластерных очагах, а не наоборот [36–39]. Именно поэтому так важно соблюдать санитарно-гигиенические мероприятия в быту, в семьях, причитать к ним детей с самых ранних лет.

COVID-19 – тяжелая болезнь взрослых пациентов, по мнению ряда авторов [40], 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 [41]. В чем на сегодняшний день сходятся все – что тяжелая болезнь у взрослых ассоциирована с так называемым цитокиновым штормом по аналогии с теми патологическими вариантами иммунного ответа, которые запускаются при некоторых ревматических болезнях (так называемые MAS – синдром активации макрофагов или secondary HLH – вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, когда активируется системный воспалительный ответ, проявляющийся поражением многих органов и систем) [42]. Ключевым словом в этой фразе является «по аналогии», поэтому невозможно рассматривать пациентов с COVID-19 полностью как больных с ревматической болезнью, протекающей с гемофагоцитарным синдромом, например. Поэтому и применяемые терапевтические стратегии для лечения пациентов с COVID-19 имеют как сходства, так и различия с таковыми, применяемыми во взрослой или детской ревматологии. И опять же на сегодняшний день очевидно, что среди взрослых болеют отнюдь не все, вернее, клинические проявления у людей одного возраста и образа жизни могут быть совершенно различными – от бессимптомного носительства до критически тяжелого состояния, и определяется вариант течения болезни какими-то пока не очень понятными факторами, часть из которых уже описана (связанная с генетической предрасположенностью), а часть еще продолжает изучаться.

В пользу этой теории разыгрывающегося в организме у уязвимых для SARS-CoV-2 людей цитокинового шторма говорит и следующее наблюдение. Исследование уровня фекального кальпротектина у пациентов с диареей (но без воспалительных заболеваний кишечника – ВЗК) на фоне COVID-19 [43] свидетельствует о повышенных его уровнях у таких пациентов, диссоциированных с детекцией вируса в образцах стула. Авторы считают, что это свидетельствует, во-первых, в пользу системного воспалительного ответа, запускаемого SARS-CoV-2, который, по-видимому, протекает в две волны (на первой идет активное вирусовыделение, но симптомати-

ка не выражена, на второй – симптомы определяются воспалительными изменениями в разных органах и системах – цитокиновым штормом, но вирусовыделение в этот момент уже практически сходит на нет), 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 [44] в отличие от пациентов с БА и аллергии.

Новым аргументом относительно особого цитокинового шторма стала недавно вышедшая в JAMA статья [45], в которой показано, что его сила у пациентов с бактериальным шоком или инфарктом миокарда существенно серьезнее, чем у заболевших COVID-19, при этом «профиль цитокинов» тоже различается. Так, у пациентов с септическим шоком выше уровни IL-8 и IL-6, а у пациентов с инфарктом – TNF- α . Возможно, при COVID-19 идет одновременная активация разных типов иммунного ответа, ведь некоторые из определяемых у пациентов с SARS-CoV-2 цитокинов чаще встречаются в ходе развития противогрибкового или противогельминтного иммунитета. В любом случае активация цитокинового ответа объясняет, почему так эффективен дексаметазон у таких пациентов.

Относительно детской популяции есть еще одна сложная ситуация. В самом начале пандемии весной 2020 г. после нескольких месяцев относительного спокойствия в отношении детей, которые массово все же не болели COVID-19, внезапно появились пугающие сообщения. 27 апреля 2020 г. Общество педиатров-реаниматологов Великобритании разослало позиционный документ PICS Statement [46], в котором мировое педиатрическое и родительское сообщество было проинформировано о возрастающем числе детей с новой мультисистемной воспалительной болезнью, ассоциированной с позитивными тестами на SARS-CoV-2 (хотя в момент госпитализации не у всех пациентов эта связь была подтверждена именно лабораторными тестами на наличие вируса). Болезнь протекала как синдром токсического шока и атипичная болезнь Кавасаки (БК) (с болями в животе, гастроинтестинальными симптомами и поражением сердца). Пациенты имели высокие уровни СРБ, ферритина, тропонина, proBNP и числа эритроцитов, а также изменения в коронарных артериях.

6 мая 2020 г. появилась публикация в журнале Lancet [47] с описанием 8 детей 4–14 лет, преимущественно мальчиков, которые поступили в отделения реанимации Лондона в середине апреля с Кавасаки-подобным синдромом. Из них 6 детей были афро-карибского происхождения, еще 2 – азиатского, каждый второй был из семейных очагов по COVID-19. Тесты при поступлении на SARS-CoV-2 из назофарингеальных swabов и жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) были отрицательными. Дети поступили с высокой лихорадкой (до 40⁰ C), различны-

ми сыпями, отеками, конъюнктивитом, болями в конечностях и выраженными гастроинтестинальными симптомами, быстро приводившими к вазоплегическому шоку, рефрактерному к реанимационным мероприятиям, и требовавшими применения норадреналина. Почти все пациенты (7 из 8) потребовали для кардиоваскулярной стабилизации применения ИВЛ (не для купирования дыхательной недостаточности). Из других проявлений отмечались признаки системного воспаления – перикардит, плеврит, асцит, а также повышение уровней СРБ, прокальцитонина, ферритина, триглицеридов и D-димера. Иные возбудители (в виде адено- и энтеровирусов) были выделены только у одного из 8 пациентов. ЭКГ были нормальными, но на ЭхоКГ отмечены признаки коронарной аневризмы через неделю после выписки у одного из детей. Еще у одного развилась выраженная аритмия с рефрактерным шоком, потребовавшим экстракорпоральной поддержки, позже пациент погиб от обширного цереброваскулярного инфаркта. Повышение миокардиальных ферментов свидетельствовало о вовлеченности сердечной мышцы в воспалительный процесс у всех пациентов. Все дети получали внутривенные иммуноглобулины (2 г/кг) в первые 24 ч, антибиотики (цефтриаксон и клиндамицин), 6 детей также получали 50 мг/кг аспирина. За следующие после этой публикации 7 дней – в конце апреля – в разных частях Лондона в ОПИТ поступили 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 таких пациентов (RCPCH Guidance) [48].

Через неделю 4 мая 2020 г. 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 [49].

В последующие 3,5 мес. появилось достаточно большое количество публикаций по мультисистемному воспалительному синдрому у детей [50–55]. Часть из них освещала расовые и этнические отличия среди заболевших (в статье из Франции говорится, что среди госпитализированных в парижские госпитали с этим диагнозом детей со средним возрастом 7,9 года пациентов из африканских общин было 57%) [53]. В дебюте болезни все дети 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 дней), все дети выздоровели. Отсутствие РНК-вируса в биологических локусах и наличие IgG-АТ убедительно свидетельствовали о том, что болезнь развивается не в момент виремии, а спустя 2–3 недели от момента заражения.

Эти межэтнические различия в группе детей, заболевших мультисистемным воспалительным синдромом, не стали неожиданностью. Ранее в США уже были отмечены явные межэтнические различия в заболеваемости и смертности от COVID-19 [56]. Так, латиноамериканские общины составляют 39% от всех общин Калифорнии, но они представляют более половины (56%) случаев болезни и составляют 46% летальных исходов от COVID-19. Афроамериканцы (6% населения штата) имеют больший вклад в структуру смертности – 8,5%. Зато белые американцы (37% населения Калифорнии) вносят меньший вклад в заболеваемость (17,5%) и смертность (30%).

Среди умерших от системного воспалительного синдрома детей также описано много случаев именно среди 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 афро-карибской 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 2020 г., 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 [57]. Хотя, по мнению авторов, «экономический шторм», вызванный новым коронавирусом в странах с развивающейся экономикой, привел к появлению гораздо большего числа проблем с ментальным здоровьем их граждан, чем с физическим. Особенно у тех, у кого эти изменения были еще до начала эпидемии (тяжелой депрессией, требующей серьезной медикаментозной помощи, в доковидный период страдали 2%, в настоящее время их число, по-видимому, существенно возросло). Вероятно, течение COVID-19 сопровождается нейроиммунным воспалением, которое будет обсуждено ниже. Здесь будет уместно процитировать исследование М. Taquet и соавт., опубликованное в JAMA Psychiatry 29 июля 2020 г., описывающее изменение настроения студентов 16,5–24 лет в Нидерландах во время карантина по сравнению с докарантинным периодом [58]. Авторами было отмечено достоверное снижение «гомеостаза настроения», усиление депрессии, особенно у тех студентов, в семьях которых ранее отмечались проблемы с психическим здоровьем. Это вновь привлекает внимание к необходимости серьезной реабилитации, в том числе психологической, детей, молодежи, лиц

старших возрастных групп, переживших карантин, а особенно переболевших COVID-19. Это полностью подтверждает и наши наблюдения о транзитном снижении у 1/3 детей, переболевших COVID-19, когнитивных функций, причем именно у тех, чьи проблемы ментальной и психоневрологической сферы были известны семье и ранее, но адекватные меры по нивелированию этих изменений не предпринимались. Кроме того, следует помнить и о том, что 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 описано несколько сотен пациентов, летальность около 1–2%: в США преимущественно дети 5–14 лет, несколько погибших в Великобритании и других европейских странах, единичные случаи – в странах с развивающимися экономиками). Болезнь в этой форме начинает появляться в детской популяции примерно через 2 мес. от начала вспышки в стране. В мае 2020 г. в своем обзоре на сайте Союза педиатров России (www.pediatr-russia.ru) мы писали, что в РФ будут такие случаи в грядущие дни/недели [59, 60]. Так и случилось. Со второй половины мая 2020 г. в стационары Москвы и других регионов РФ стали поступать пациенты с системным воспалительным синдромом, подавляющее большинство которых были выписаны через 2–3 недели домой, часть из них – с расширением коронарных сосудов/аневризмой.

При мультисистемном синдроме, в отличие от истинного СК, отсутствуют «малиновый» язык, двусторонняя инъецированность конъюнктив, реже бывают сыпи, да и сами пациенты примерно в 2 раза старше. К сожалению, в некоторых регионах РФ до сих пор используют неправильную формулировку диагноза, называя его мультисистемным воспалительным синдромом у детей (или кавасакиподобным синдромом), синдромом Кавасаки или болезнью Кавасаки, применяя неадекватные для данной клинической ситуации протоколы ведения детей с истинным СК.

Пути передачи возбудителя в детской популяции те же, что и во взрослой – воздушно-капельный, воздушно-аэрозольный, контактно-бытовой, фекально-оральный. Вирус сохраняется в аэрозольной форме около 2 ч, на пластиковых/металлических поверхностях – до 6–8 ч [61, 62], на волосах – до 3 дней [63], в помещении, где находился пациент, – несколько суток, хотя некоторые ученые в этом сомневаются и продолжают исследования [64].

Обнаружить РНК-вирус в назофарингеальных swabs детей можно до 6–22-го дня болезни

и даже дольше (!), в фекалиях – от 5 до 28 дней и дольше [33, 65–72], хотя и не всегда в активной форме. Основной вопрос – обнаружение вируса в биологическом локусе должно определяться как носительство или автоматически считаться болезнью? С одной стороны, очевидно, что присутствие вируса без клинических проявлений – банальное сосуществование микро- и макроорганизма. А с другой, если есть симптоматика, как отличить: вызвана ли болезнь другим возбудителем и протекает в присутствии нового коронавируса или заболевание вызвано коронавирусом? С учетом того, как много потенциально опасных патогенов окружают ребенка, иммунитета к которым он еще не выработал, дифференциальная диагностика должна быть обязательной для каждого педиатрического случая COVID-19.

Согласно исследованиям маски имеют преимущественно перед другими методами в предотвращении распространения SARS-CoV-2 [73, 74]. Выделяемый при разговоре аэрозоль из частиц, в том числе содержащих коронавирус, «висит» в воздухе 14 мин и разносится на десятки метров, его могут вдохнуть другие люди [73]. Как было указано выше, в тонкой кишке SARS-CoV-2 продолжает реплицироваться, но уже на уровне толстой кишки наступает инактивация, поэтому в фекалиях он не активен [75]. То есть фекально-оральный путь вряд ли основной в передаче возбудителя, но пока окончательно списывать его со счетов не следует. Например, американские ученые также подтвердили у своих пациентов фекально-оральный путь передачи инфекции [76].

Вирусная нагрузка и продолжительность выделения вируса не коррелируют с тяжестью клинических проявлений COVID-19 [68, 69], хотя первоначально считалось, что дольше вирус выделяют более тяжело болеющие пациенты. В последних работах вновь вернулись к тому, что вирусывыделение прямо связано с тяжестью клинических проявлений, однако контагиозность не имеет знака равенства с вирусывыделением.

Вертикальная передача вируса не подтверждена – до сих пор в мировой литературе нет ни одного описания выделения РНК-вируса от новорожденного, из околоплодных вод или тканей плаценты. Описания нескольких случаев новорожденных с IgM к SARS-CoV-2 следует интерпретировать с осторожностью [77–79]. Отсутствуют доказательства передачи вируса через женское молоко [80].

Есть еще один важный аспект. Не дети, а молодежь (!) являются самыми большими распространителями инфекции. Так, было показано [81], что наибольший вклад в распространение вируса среди разных возрастных групп вносит молодежь 15–34 лет (прежде всего лица 20–24 лет) по сравнению с лицами 35–49 лет и младшими подростками 10–14 лет, что определяет ряд мер, которые должны быть дифференцированно организованы именно в этих возрастных группах.

Данные о реальной заболеваемости детей COVID-19 до лета 2020 г. были весьма немногочисленными. Так, с момента начала эпидемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 в КНР, по данным китайского Центра по контролю и профилактике заболеваний, среди подтвержденных случаев болезни диагноз у лиц младше 19 лет был установлен в 2,2% случаев, чаще среди тех, кто был старше 10 лет [82–88]. Это, конечно, намного больше, чем давалось в первых отчетах китайских коллег: 0,25% для детей 0–18 лет [29], но все равно незначительно по сравнению со взрослыми.

Вот некоторые эпидемиологические данные от коллег из разных частей мира за весну 2020 г., которые демонстрируют различия в заболеваемости детей младше и старше 10 лет.

Исландия – при скрининге населения не выявлено детей младше 10 лет, среди лиц более старших возрастов – 0,8% [83].

Доля детей до 10 лет от всех пациентов с COVID-19: Швейцария – 0,4%, Швеция – 0,5%, Индия – 2,5%.

Дети и молодежь 10–18/19 лет от всех случаев заболевания в стране: Швейцария – 2,6%, Швеция – 1,3% [85], Индия – 5% [88].

Испания – дети (до 18 лет) – 0,8% всех заболевших [87].

В настоящее время на сайте Американской академии педиатрии публикуются регулярные сводки относительно заболеваемости детей новой коронавирусной инфекцией [89]. Напомним, дети составляют 22% населения США. Так, в последнем обзоре от 22 октября 2020 г. говорится, что из зарегистрированных в стране на это число 7 207 186 случаев с положительным тестом на SARS-CoV-2 детей было 792 188 (11%) или 1053 на 100 000 детского населения. При этом за 2 недели (с 8 по 22 октября 2020 г.) выявлено 94 555 новых случаев (14%). Прирост числа случаев с начала осени связывают с увеличением длительности нахождения детей в закрытых помещениях. Кстати, для профилактики заражения, в том числе воздушно-аэрозольным путем, следует находиться в помещениях с постоянно открытыми окнами, считают наши американские коллеги. В этом случае классы покинут 70% аэрозольных частиц.

Доля детей составляет всего 5–16,9% от всех протестированных в США граждан, причем среди них число позитивных тестов было достаточно низким – от 3,5 до 14,5% в зависимости от штата.

США – страна с большими региональными различиями в показателях: так, в 9 штатах зарегистрировано более 25 000 случаев заболевания детей COVID-19, а в 2 – менее 1000, в 11 штатах заявляют, что среди заболевших доля детей 15%, а в 2 – что менее 4,6%.

При этом госпитализации потребовали лишь 0,6–6,9% выявленных случаев инфицирования, что составило 1–3,6% случаев всех госпитали-

зированных пациентов. К счастью, летальные исходы крайне редки среди госпитализированных детей: 0–0,23%, и в 16 из 50 штатов не было зарегистрировано ни одного летального исхода среди пациентов детского возраста с COVID-19!

Не стоит забывать, что эти цифры могут оказаться завышенными, так как лишь в 14 штатах детьми считаются лица 0–17 лет (как в РФ и как прописано в Конвенции о правах детей), еще в 2 штатах к детям относятся лица 0–18 лет, в 30 – 0–19 лет, а в 2 – даже 0–20 лет (и еще в 2 штатах детский возраст ограничен первыми 14 годами, как раньше было в СССР).

В любом случае факт остается фактом – в апреле 2020 г., в начале эпидемии, дети составляли всего 2,5% от всех заболевших, а в настоящее время – уже 10% (рис. 3).

В последнем обзоре педиатрических пациентов с новой коронавирусной инфекцией из США [89, 90], описано 627 пациентов 0–17 лет с подтвержденным инфицированием SARS-CoV-2 (334 амбулаторных и 293 стационарных), вновь подтверждена более частая госпитализация детей более младших групп (среди госпитализированных 61% пациентов были младше 5 лет, а среди амбулаторных – 44%). Среди 293 госпитализированных с тяжелыми формами были лишь 10%, среди них было достоверно больше ($p < 0,001$) пациентов с неврожденными болезнями сердца и сосудов и патологией дыхательной системы. Кроме того, среди госпитализированных детей, в том числе тяжелых, было достоверно больше афроамериканцев, чем представителей других рас, что вновь ставит вопрос о межрасовых различиях в подверженности болезни.

Что касается вопроса о том, где дети все же заражаются, то, как свидетельствуют исследования, заражение по большей части происходит все же в семьях [22, 36–38, 67, 68, 70–72].

Что касается клинического течения новой коронавирусной инфекции среди детей, то можно отметить важные отличительные черты течения COVID-19 в педиатрической популяции [82, 84, 91]: дети в основном имеют легкое или среднетяжелое течение болезни, существенно чаще, чем взрослые, могут быть бессимптомными носителями (или COVID-19 у детей часто протекает без таких симптомов, как лихорадка, кашель, затруднение дыхания). Несмотря на то что у большинства детей болезнь протекает легко, есть и нуждающиеся в госпитализации, среди них – пациенты с ожирением, диабетом и другими коморбидными состояниями, ассоциированными с гиперпродукцией факторов свертывания, но не с аллергией и БА; кроме того, дети после перенесенной COVID-19 очень редко, но все же 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 в мае 2020 г., системный воспалитель-

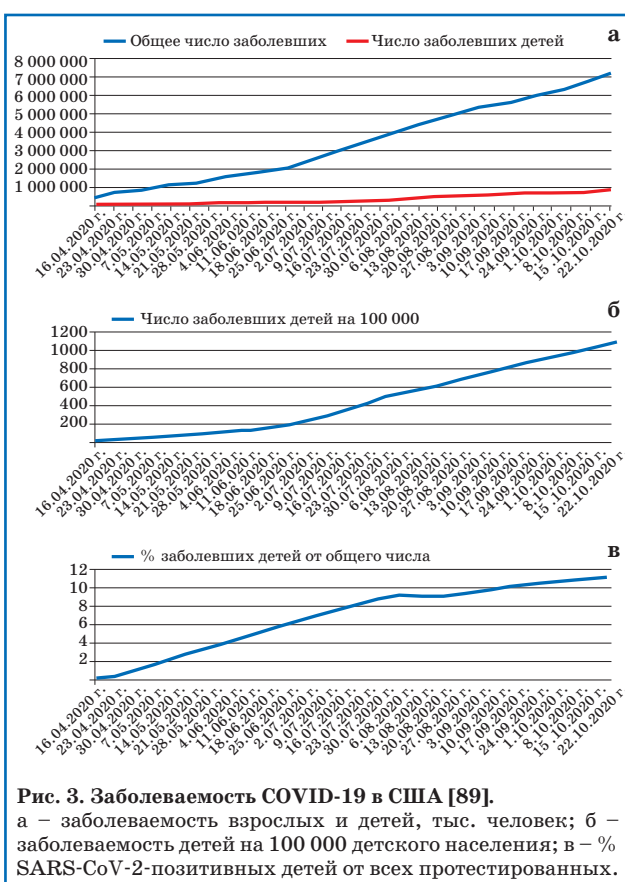


Рис. 3. Заболеваемость COVID-19 в США [89]. а – заболеваемость взрослых и детей, тыс. человек; б – заболеваемость детей на 100 000 детского населения; в – % SARS-CoV-2-позитивных детей от всех протестированных.

ный синдром был отмечен в конце мая и летом у российских детей.

Описание клинической картины COVID-19 у заболевших детей подробно изложено в Методических рекомендациях МЗ РФ и многократно описано в различных обзорах [85, 92–114].

Если обобщить опубликованные ранее данные, то получается, что в клинической манифестации COVID-19 у детей некоторые проявления встречаются существенно реже или существенно чаще, чем у взрослых, отдельные симптомы, описанные у взрослых, не описаны у детей, а другие, наоборот, встречаются у детей, но не отмечаются у взрослых.

1. К клиническим проявлениям, которые часто встречаются у детей, относятся:

- а) асимптоматическое течение;
- б) лихорадка (лишь в половине случаев);
- в) кашель (примерно у каждого второго);
- г) боль в горле/фарингит (в 40% случаев);
- д) легкая диарея;
- е) ко-инфекции (грипп А и В, *M. pneumoniae*, RSV, RV и др.);

г) «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 настоящее время данный симптом может использоваться как патогномоничный для установления диагноза COVID-19 у детей даже в лабораторно не подтвержденных случаях, как ранее было решено относительно аносмии/гипосмии и агевзии/дисгевзии.

В последние месяцы симптом описан и у взрослых.

2. *Клинические симптомы, редко встречающиеся у детей:*

- а) ринорея;
- б) свистящее дыхание;
- с) недомогание/головная боль/миалгии.

3. *Симптоматика, которая часто встречается у взрослых, данных по детям нет:*

а) anosmia/гипосмия (у взрослых отнесена к патогномичным симптомам);

б) конъюнктивит (RT-PCR+);

с) у 36,6% госпитализированных взрослых – острое поражение почек, требующее заместительной почечной терапии, среди находящихся на ИВЛ – у 90%;

д) папуловезикулезная сыпь (как при ветряной оспе) встречалась у пациентов всех возрастов в Италии [115, 116];

е) неврологические осложнения (синдром Гийена–Барре, инсульты, полинейропатии, в том числе быстропроходящие), а также психиатрические осложнения (делирий, сменяемый депрессией, повышенной тревожностью, инсомнией и долгими последствиями посттравматического стресса);

ф) В США особое бремя COVID-19 для ментального здоровья отмечено для латиноамериканцев, прежде всего имеющих языковой барьер [117].

В последние 3 месяца увеличилось число публикаций относительно неврологических проявлений новой коронавирусной инфекции. Эту корреляцию искали в связи с выраженными симптомами anosmia/гипосмии и агевзии/дисгевзии, имеющих место у заболевших, а также с доказанным ранее эффектом воздействия SARS и MERS на центральную и периферическую нервную системы. Мы считаем это проявлением нейроиммунного воспаления, развивающегося в ЦНС после проникновения SARS-CoV-2.

Так, первой работой, в которой четко продемонстрировано влияние нового коронавируса на ЦНС была работа итальянских ученых [118]. В ней нейротропность SARS-CoV-2 была описана на клиническом примере 25-летней женщины, работавшей с пациентами в одном из отделений госпиталя. У пациентки отмечались сухой кашель в течение одного дня, потеря обоняния и вкуса. Лихорадки 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 зрительных ядер. Все описанные изменения исчезли 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 следует использовать очки или экраны.

То, что IgM-АТ к SARS-CoV-2 (но не РНК-вируса) определяются в спинномозговой жид-

кости, может свидетельствовать о том, что возбудитель находится в ЦНС в момент болезни, а значит, COVID-19 действительно может протекать в виде острого энцефалита/энцефаломиелита [119]. В исследованиях на животных подтверждена возможность проникновения вируса в головной мозг (если его вводили в носовые волокна). В описанной авторами серии из 3 случаев (все 3 пациента были афроамериканцами) 2 пациента с энцефалитом выздоровели и были выписаны из больницы, женщина с энцефаломиелитом и сопутствующей серповидноклеточной анемией умерла.

Китайские коллеги [120] ретроспективно изучили истории болезни 214 пациентов, получавших лечение в трех специализированных центрах Ухани с 16.01 по 19.02.2020, и описали неврологические изменения у каждого третьего (36,4%), что выражалось в цереброваскулярных нарушениях, измененном сознании, повреждении скелетных мышц, более выраженных при более тяжелых проявлениях COVID-19 у лиц более пожилого возраста, имеющих коморбидные состояния (артериальную гипертензию).

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, инсульты, нарушение сознания, судороги, энцефалопатии и др. [121].

Прочитываем публикацию американских коллег из Университета Мериленда, опубликованную 31 июля 2020 г. в JAMA Psychiatry [122]. Авторы статьи подчеркивают, что и воздействие самой болезни (вируса SARS-CoV-2), и те меры, которые предпринимались для снижения числа новых случаев (разобщение людей, карантин, когда семьи подчас длительное время находились в очень стесненных условиях, другие ограничения обычной жизнедеятельности, существенное падение экономических показателей во всех странах) привели к резкому возрастанию как числа острых психиатрических состояний (делирия прежде всего), так и отсроченных (в виде депрессии, повышенной тревожности, синдрома посттравматического стресса). Еще более малозаметны, но особенно актуальны для детей, например, нарушения когнитивных функций, вызванные прямым воздействием нового коронавируса на ЦНС и опосредованными психологическими механизмами (нарушения привычного миропорядка, боязнь смерти, страх перед «фантастическими существами в скафандрах» для госпитализированных детей и др.). В этой связи автор еще раз подчеркивает, что любая активная или пассивная иммуномодуляция (вакцинация, введение пас-

сивных АТ, стероидов, биологических агентов и др.), уменьшающих степень нейроиммунного воспаления, вызванного вирусом, будет существенно улучшать и ментальное здоровье пациентов.

Итак, как описано в Методических рекомендациях МЗ РФ [92], COVID-19 у детей может протекать по-разному.

- Возможно асимптоматическое течение инфекции (часто встречается у пациентов всех возрастов) – это дети с положительным тестом на SARS-CoV-2 и отсутствием симптомов.

- 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 др., но без рентгенологических признаков пневмонии или симптомов сепсиса.

- Легкая пневмония (часто встречается в виде бессимптомной формы, пневмонии легкой или средней тяжести) – дети с лихорадкой или без, респираторными симптомами (кашель и др.), рентгенологическими признаками пневмонии, но не имеющие признаков тяжелой пневмонии.

- Тяжелая пневмония SARS-CoV-2-этиологии, требующая механической вентиляции, встречается очень редко (отдельные дети):

- а) нарастающая одышка ≥ 70 в минуту для детей первого года жизни, ≥ 50 в минуту для детей старше года вне плача и не на высоте лихорадки;

- б) снижение сатурации $< 92\%$;

- в) гипоксия: респираторная поддержка (назальные канюли и др.), цианоз, прерывистое дыхание с эпизодами апноэ;

- д) нарушение сознания.

- Критическое состояние, в том числе в ходе развития системного мультивоспалительного синдрома (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, однако без расшифровки основных причин смерти. Первый детский летальный исход отмечен в Германии только 9 апреля 2020 г. По публикациям, частота госпитализации, переводов в ОРИТ и смертей чаще описана для грудных детей – данные КНР, Испании, США, Германии. Одна из первых публикаций в *J. Pediatrics* подтверждает это положение [123]. Проанализировав ситуацию со 177 педиатрическими пациентами, наблюдавшимися в Вашингтонском Национальном детском госпитале (33 госпитализированными и 144 наблюдавшимися амбулаторно), авторы пришли к выводу, что самых маленьких (младенцы первого года жизни) и самых взрослых (подростки старше 15 лет) госпитализируют чаще других. Именно эти две возрастные группы составили 64% (по 32% каждая) всех госпитализированных детей, 9 из которых были в критическом

состоянии. Процитированная выше последняя публикация из США полностью подтверждает это положение. В РФ из умерших детей примерно 25% составляют новорожденные, в основном родившиеся раньше срока. Детали клинического течения болезни у них пока неизвестны.

К настоящему времени появились интересные данные относительно некоторых особых групп пациентов детского возраста и беременных женщин. Оказалось, что страхи относительно высокой потенциальной летальности этих пациентов от SARS-CoV-2 сильно преувеличены [124–128].

1. Дети с иммунодефицитными состояниями (ИДС) разной этиологии и иммунокомпromетированные пациенты:

- Первичные ИДС (ПИДС) – случаи COVID-19 среди пациентов с диагностированным течением и регулярным введением иммуноглобулинов редки, о смертельных исходах не сообщалось.

- Онкологические пациенты – несколько случаев болезни описано коллегами из КНР, Италии, Испании, Швейцарии – результаты ожидаемые, смертельных исходов не отмечено.

- Пациенты после трансплантации органов и тканей – в сообщениях из Италии не описаны случаи тяжелого течения болезни у реципиентов солидных органов [124].

- Аутоиммунные болезни – доброкачественное течение болезни описано у 8 пациентов с ВЗК детского возраста, получающих иммуномодулирующую терапию и биологические агенты.

- Пациенты с БА (с контролируемым течением) болеют редко и нетяжело [125]. Рекомендовано продолжать ингаляционную терапию глюкокортикостероидами (ИГКС), но не через небулайзеры, а в виде дозированных ингаляторов, в том числе со спейсерами. Если пациент получает терапию системными ГКС, рекомендовано ее продолжать. При отсутствии короткодействующего β_2 -агониста (сальбутамол) – использовать стероиды per os коротким курсом.

Пациенты с ревматическими болезнями, получающие ингибиторы TNF- α , при инфицировании SARS-CoV-2 имеют существенно меньшие риски (60%) тяжелого течения и госпитализации, как указано в Глобальном регистре COVID-19 ревматологического альянса [126]. 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 ГКС. Регистр, начатый 24 марта 2020 г., к 12 мая 2020 г. содержал данные о более чем 1300 пациентах, собранных 300 ревматологами из 40 стран. Согласно анализу данных первых 600 пациентов, включенных в регистр, 46% были госпитализированы и 9% умерли. Факторы риска тяжелого течения и госпитализации были те же, что и в остальной популяции – возраст и коморбидные состояния (диабет, ожирение, артериальная гипертензия, болезни сердечно-сосудистой системы, почек,

легких), при этом применение гидроксихлорохина (или других противомаларийных 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%).

В исследовании из Великобритании (анализ данных 17 млн жителей страны, в том числе 885 000 пациентов с РА, СКВ и псориазом) продемонстрирована возможность увеличения на 23% госпитализированных пациентов с имеющимися коморбидными состояниями [127].

В новой публикации описаны 347 пациентов с рассеянным склерозом (РС) [128] из франкофонного регистра, переболевших COVID-19 с 1.03 по 21.05.2020, из которого только 248 пациентов получали болезнь-модифицирующую терапию (БМТ) по поводу РС. 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 III триместре, без особых (характерных только для беременных) осложнений [129].

• Согласно последним публикациям тяжесть течения COVID-19 существенно ниже, чем гриппа H1N1. В ходе наблюдения за 86 293 беременными с 1.03 по 15.04.2020 г. (из которых только 427 были госпитализированы по тяжести состояния, обусловленного COVID-19, – 0,5%) показано, 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 документально подтверждена не имеет [129–140].

3. Новорожденные

Асимтоматическое течение инфекции (с нормальной картиной КТ легких) описано и у новорожденных [133, 135].

Описаны 3 новорожденных с ранним, но быстро закончившимся вирусным выделением.

Описаны осложнения в перинатальном/постнатальном периоде у неинфицированных новорожденных от болевших COVID-19 матерей [139].

Следует подчеркнуть еще раз: инфекция COVID-19, в том числе пневмония, у детей в основном протекает легко, иногда с характерными изменениями на КТ легких, за которыми наблюдают в динамике [141]. Если позитивные результаты ПЦР на РНК коронавируса в педиатрической популяции (по разным причинам) получают не часто, именно изменения на КТ легких должны быть отправной точкой для ведения ребенка как имеющего COVID-19-инфекцию с ранним началом адекватной терапии. С дру-

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

Как было отмечено выше, у детей с симптомами, сходными с COVID-19, в обязательном порядке проводится дифференциальный диагноз со следующими инфекциями:

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

В конце мая и в начале июня 2020 г. опубликовано два важных документа с описанием принципов диагностики, лечения, реабилитации пациентов взрослого и детского возраста, заболевших новой коронавирусной инфекцией: 27 мая 2020 г. – документ ВОЗ (<https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>) и 11 июня 2020 г. – Протокол CDC (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>) [142].

В документе ВОЗ была введена система «светофора» для рекомендаций, помогающая визуально быстро осмыслить то, 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 вентиляции, использование препаратов с противовирусным, иммуномодулирующим и антибактериальным действием, ГКС, 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 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/гидроксихлорохин (с

или без азитромицина), противовирусные (лопинавир/ритонавир, ремдесивир, умифеновир, фавипиравир), иммуномодулирующие средства (тоцилизумаб, интерферон-β-1α), плазму от реконвалесцентов в рутинной практике для профилактики и лечения COVID-19 (вне клинических исследований!).

Не рекомендуется использовать ГКС рутинно для лечения вирусной пневмонии. Их применение оставлено для особых случаев (септический шок, антенатальная профилактика при угрозе невынашивания и др.).

Антибиотики категорически не рекомендуются для профилактики, а также лечения болезни легкого или среднетяжелого течения (только для тяжелых случаев COVID-19), когда терапию 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 при появлении признаков дезадаптации (нарушение сна и др.).

Способ родоразрешения беременных не следует увязывать с COVID-19-статусом женщины, он должен быть обусловлен исключительно 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 [128]. Кроме того, несколько одновременно появившихся исследований вновь подчеркнули потенциальную опасность гидроксихлорохина (особенно в комбинации с азитромицином) у пациентов с предрасполагающим удлинением интервала Q-T [143, 144].

В руководстве CDC были сделаны важные 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 вентилиации, применении ингибиторов IL-1 и IL-6.

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 ГКС, антикоагулянтными и антиагрегантными препаратами, другими иммуномодуляторами (ингибиторами IL-1 и IL-6). В настоящее время на официальном сайте ААР размещены очень короткие рекомендации по диагностике и терапии мультисистемного воспалительного синдрома у детей [145], в которых перечисляются наиболее характерные клинические и лабораторные симптомы (включая повышенные уровни СРБ, ферритина, ЛДГ, ВПР или NT-proBNP, D-димера, лимфопению менее 1000 и тромбоцитопению менее 150 000, нейтрофилез, гипонатриемию), необходимые для правильной диагностики этого тяжелого состояния. В терапии – внутривенные иммуноглобулины, ГКС и/или анакинра, для профилактики повышенного свертывания – низкие дозы аспирина или эноксапарин, антибиотики – по показаниям. Через 2–3 недели после выписки обязательна консультация детского кардиолога, при наличии миокардита – дополнительные ограничения по физической нагрузке.

Относительно ремдесивира рекомендации разнятся. Есть рекомендации о его применении для госпитализированных тяжелых пациентов с COVID-19 с сатурацией менее 94% и непринудительной кислородной поддержкой (AI) на 5 дней (AI), на ИВЛ или ЭЖМО (BI), без улучшения в течение 5 дней – продлить до 10 дней (CPI). При легкой и среднетяжелой болезни – не использовать. Для хлорохина/гидроксихлорохина (в том числе в комбинации с азитромицином) рекомендации едины – не применять для профилактики или лечения COVID-19 (AI-АIII).

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

Общие принципы лечения COVID-19 у детей

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 (преимущественно неинвазивная), контрольные анализы крови и мочи (СРБ, электролиты, печеночные и миокардиальные ферменты, почечные показатели, коагулограмма). Анализ газового состава крови и повторная рентгенография легких по показаниям. До настоящего времени нет результатов клинических исследований по эффективности и безопасности отдельных лекарственных средств у детей с COVID-19!

Симптоматическая терапия

Пациенты с лихорадкой >38,5° С, приносящей дискомфорт, – физические методы охлаждения, парацетамол в возрастных дозировках. Рекомендации не применять НСПВ (ибупрофен и др.) не поддерживаются ЕМА, WHO и экспертным сообществом [129]. При выраженных судоро-

рогах – антиконвульсанты (не путать с подергиванием мышц как симптомом болезни!).

Оксигенотерапия

При признаках гипоксии немедленно начать кислородотерапию через назальный зонд или маску. Высокопоточная кислородотерапия, неинвазивная или инвазивная механическая вентиляция – по показаниям, принудительная ИВЛ – в исключительных случаях

Противовирусная терапия

В результате доказанной *in vitro* противовирусной активности против SARS-CoV-2 трех препаратов (ремдесивира [147], комбинации лопинавира/ритонавира [148] и гидроксихлорохина/хлорохина [149]) эти лекарства поначалу были рекомендованы для лечения и даже профилактики COVID-19. Одновременно были начаты многоцентровые, в том числе транснациональные клинические исследования. Вначале картина выглядела довольно оптимистичной. Так, результаты одного клинического исследования (без контрольной группы) применения ремдесивира у тяжелых пациентов свидетельствовали об улучшении дыхательной функции на 68% [150]. Однако в более масштабных исследованиях применения ремдесивира, лопинавира/ритонавира [151] и гидроксихлорохина/хлорохина доказаны неэффективность и небезопасность этих лекарственных средств [152, 153], поэтому эти препараты из рекомендаций исключены.

Клинические исследования продемонстрировали неэффективность этих препаратов.

Из последних рекомендаций (ВОЗ, CDC) также исключен гидроксихлорохин/хлорохин.

Осельтамивир и другие противогриппозные лекарственные средства рекомендованы только для лечения гриппа. Осельтамивир и другие противогриппозные средства можно применять 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 применяли у пациентов с COVID-19 в Китае, однако отсутствуют доказательства их эффективности и безопасности в специально организованных клинических исследованиях.

Антибиотики

Следует избегать неоправданного применения антибиотиков, особенно широкого спектра действия. Необходимо мониторинг 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 его используют только в стационарных условиях и с осторожностью.

Глюкокортикостероиды

Решение о старте ГКС-терапии основывается на тяжести системного воспалительного ответа, степени одышки (с наличием или отсутствием

признаков респираторного дистресс-синдрома), изменениях рентгенологической картины легких. ГКС назначают коротким курсом на 3–5 дней, дозировка по метилпреднизолону не более 1–2 мг/кг/сут, рекомендован только дексаметазон.

Рекомендация о применении ГКС в самом начале пандемии появилась в связи с тем, что у многих пациентов отмечались высокие уровни провоспалительных цитокинов в крови (IL-6, TNF- α 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 иммуновоспалительными болезнями (ревматическими заболеваниями, ВЗК и др.). В РФ многие дети с системным воспалительным синдромом вылечились без применения биологической терапии.

Еще одной возможной опцией может стать применение цинка пиритиона, доказанно ингибирующего активность коронавируса в исследованиях *in vitro* [154]. 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 всем пациентам с нарушением свертывающей системы крови, а также со склонностью к тромбозам или тромбозами в семейном анамнезе. Применять под контролем коагулограммы.

Имуноглобулины

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.

Респираторная поддержка

Неинвазивная или инвазивная (только если жизнеспасающая) вентиляция легких, при неэффективности – ЭКМО. Появилось много работ, что летальные исходы чаще наблюдаются у тех, кого перевели на ИВЛ. В РФ летальность отмечена среди детей после ИВЛ.

Поддержка циркуляции

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

Психотерапия

Психологическое консультирование необходимо для быстрого выздоровления. Для пациентов детского возраста более старших возрастов, особенно с проявлениями фобий, тревожности, психологических расстройств, показаны активная психологическая поддержка и лечение.

В целом дети и подростки демонстрируют снижение примерно в 30% случаев когнитивных функций, прежде всего те, кто имел проблемы ранее. Именно поэтому психологическая реабилитация абсолютно необходима всем детям, перенесшим COVID-19, в том числе в легкой и бессимптомной форме. Методика реабилитации подробно описана в методических рекомендациях МЗ РФ [155].

Профилактика

Плановые прививки детям не останавливаются! Напротив, необходимо продолжать первичную вакцинацию младенцев в соответствии с рутинными программами для предотвращения угрозы вспышек и эпидемий, например кори и полиомиелита (WHO). Подробно вакцинация представлена в соответствующем разделе рекомендаций МЗ РФ и на сайте Союза педиатров России. В США CDC разместило рекомендацию о строгом следовании схеме рутинной иммунизации детей, прежде всего первых 24 мес. жизни, еще 24 марта 2020 г. Позже, 8 мая 2020 г., был опубликован отчет CDC [156] 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.). 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 [157].

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 65-летних и старше – на 83,1% [158]. В этих условиях привлекается внимание к необходимости использовать осенние месяцы для широкого охвата населения вакцинацией. В приоритете должны быть прививки для беременных от дифтерии-коклюша-столбняка (Тdap) ацеллюлярными вакцинами, иммунопрофилактика кори-краснухи-паротита среди взрослых, вакцинация от сезонного гриппа в конце лета

2020 г., а также от пневмококка и гемофильной палочки типа b.

Конечно, иммунизацию следует проводить в условиях строгого соблюдения мер предупреждения распространения коронавирусной инфекции.

Первостепенное внимание для педиатрической популяции следует уделять выполнению первичных схем иммунизации в младенческом возрасте преимущественно с использованием комбинированных вакцин в четком соответствии с национальным календарем профилактических прививок и со стандартными рекомендациями. Для лиц старше 18 лет важно успеть до начала осеннего подъема респираторной заболеваемости привить восприимчивых лиц и пациентов из групп риска против пневмококковой инфекции, гемофильной инфекции типа b, сезонного гриппа.

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. В последних работах [159] выдвинута гипотеза о защитном действии диет с включением так называемых 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. Вакцинация – эффективный путь предотвращения заражения. Вакцины против COVID-19 находятся в процессе разработки.

Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Финансирование: все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

Конфликт интересов: все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

Примечание издателя: ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.


Authors contribution: all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

Funding: all authors received no financial support for this manuscript.

Competing interests: the authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note: *Pediatrics* LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Namazova-Baranova L.S.  0000-0002-2209-7531

Baranov A.A.  0000-0003-3987-8112

Литература

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. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine

candidates. *Lancet*. Published online October 13, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32137-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32137-1).

3. Chang LY, Lu CY, Chao PL, et al. Viral infection associated with Kawasaki disease. *J. Formos. Med. Assoc.* 2014; 113 (3): 148–154. doi: 10.1016/j.jfma.2013.12.008.

4. Биоград. Часто задаваемые вопросы по коронавирусной инфекции кошек. Доступно на: [https://www.biograd.ru/content/часто-задаваемые-вопросы-по-коронавирусной-инфекции-кошек/\[Биоград. Часто задаваемые вопросы по коронавирусной инфекции кошек\]. Available at: https://www.biograd.ru/content/часто-задаваемые-вопросы-по-коронавирусной-инфекции-кошек \(in Russian\).](https://www.biograd.ru/content/часто-задаваемые-вопросы-по-коронавирусной-инфекции-кошек/[Биоград. Часто задаваемые вопросы по коронавирусной инфекции кошек]. Available at: https://www.biograd.ru/content/часто-задаваемые-вопросы-по-коронавирусной-инфекции-кошек (in Russian).)
5. Fontanet A, Cauchemez S. COVID-19 herd immunity: where are we? *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20: 583–584.
6. To KK-W, Hung IF-N Ip JD, et al. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2-strain confirmed by whole genome sequencing. *Clin. Infect. Dis.* 2020; published online August 25. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1275>.
7. Cavanaugh D. Coronaviruses and toroviruses. In: Zuckermann AJ et al., eds. Principles and practice of clinical virology. 5th ed. London, UK: John Wiley & Sons, 2004: 379–397.
8. 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.
9. 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.
10. Moderbacher CR, Ramirez SI, Dan JM, et al. Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity. *Cell.* 2020; published online Sept 16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.038>.
11. Ibarondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, et al. Rapid decay of anti-SARS-CoV-2 antibodies with mild COVID-19. *NEJM.* 2020; 383: 1085–1087.
12. Long QX, Tang XJ, Shi QL, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat. Med.* 2020; 25: 1200–1204.
13. Seow J, Graham C, Merrick B, et al. Longitudinal evaluation and decline of antibody responses in SARS-CoV-2 infection. *Med. Rxsiv.* 2020; published online July 11. <https://doi.org/10.1101/2020.07.09.20148429>.
14. Jiang H-w, Li Y, Zhang H-n, et al. Global profiling of SARS-CoV-2 specific IgG/IgM responses of convalescents using a proteome microarray. *Med. Rxiv.* 2020; published online March 27.
15. Jin JM, Bai P, He W, et al. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. *Front. Public Health.* 2020; 8: 152.
16. Grifoni A, Weisopf D, Ramirez SI, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell.* 2020; 181: 1489–501.e15.
17. Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, et al. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Bio Rxsiv.* 2020; published online June 29. <https://doi.org/10.1101/2020/06/29.174888>.
18. Orlov M, Wander PI, Morrell ED, et al. A case for targeting Th17 cells and IL17A in SARS-CoV-2 infections. *J. Immunol.* 2020; 205: 892–898.
19. 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: 10.1038/s41586-020-2012-7.
20. Khera 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. *Med. Rxiv.* [Preprint. Posted: 2020, May 19]. doi: 10.1101/2020.05.17.20104943.
21. WebMD. Coronavirus in kids and babies. Available at: <https://www.webmd.com/lung/coronavirus-covid-19-babies-children#1> [Accessed: May 19, 2020].
22. Русинова Д.С., Никонов Е.Л., Намазова-Баранова Л.С. и др. Первые результаты наблюдения за детьми, переболевшими COVID-19 в Москве. *Педиатрическая фармакология.* 2020; 17 (2): 95–102. doi: 10.15690/pf.v17i2.2095
23. 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.
24. Papadopoulos NG, Custovic A, Deschildre A, et al. Impact of COVID-19 on Pediatric Asthma: Practice Adjustments and Disease Burden. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2020; 8 (8): 2592–2599.e3. ISSN 2213-2198. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.06.001>.
25. Papadopoulos NG, Mathioudakis AG, Custovic A, et al. Childhood asthma outcomes during the COVID-19 pandemic: Findings from the PeARL multi-national cohort. *Allergy.* 2020; preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.27.20219436>.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Lee PI, Hu YL, Chen PY, et al. Are children less susceptible to COVID-19? *J. Microb. Immunol. Infect.* 2020; 53 (3): 371–372. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.011.
31. Molloy EJ, Bearer CF. COVID-19 in children and altered inflammatory responses. *Pediatr. Res.* 2020; 88 (3): 340–341. doi: 10.1038/s41390-020-0881-y.
32. 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.
33. 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.
34. 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](https://doi.org/10.1002/jmv.25742).
35. Saleem H, Rahman J, Aslam N, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: vulnerable or spared? A systematic review. *Cureus.* 2020; 12 (5): e8207. doi: 10.7759/cureus.8207.
36. Ji LN, Chao S, Wang YJ, et al. Clinical features of pediatric patients with COVID-19: a report of two family cluster cases. *World J. Pediatr.* 2020; 16 (3): 267–270. doi: 10.1007/s12519-020-00356-2.
37. Rahimzadeh G, Noghabi ME, Elyaderani FK, et al. COVID-19 infection in Iranian children: A case series of 9 patients. *J. Pediatr. Rev.* 2020; 8 (2): 139–144. doi: 10.32598/jpr.8.2.139.
38. Park JY, Han MS, Park KU, et al. First pediatric case of coronavirus disease 2019 in Korea. *J. Korean Med. Sci.* 2020; 35 (1): e124. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e124.
39. Kam KQ, Yung CF, Cui L, et al. A well infant with coronavirus disease 2019 (Covid-19) with high viral load. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (15): 847–849. doi: 10.1093/cid/ciaa201.
40. 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.
41. Смирнов В.С., Толоян А.А. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции. *Инфекция и иммунитет.* 2020; 10 (2): 259–268. doi: 10.15789/2220-7619-III-1440
42. 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.
43. Ngu 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.
44. Krzysztow NJ, Christoffer LJ, Rahul K, et al. 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; 159 (3): 1151–1154. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.030.
45. Matthijs Kox, Nicole JB Waalders, Emma J Kooistra, et al. Cytokine Levels in Critically Ill Patients With COVID-19 and Other Conditions. *JAMA.* 2020; 324 (15): 1565–1567. doi:10.1001/jama.2020.17052.
46. Paediatric Intensive Care Society. PICS Statement regarding novel presentation of multi-system inflammatory disease. Available at: <https://picsociety.uk/news/pics-statement-regarding-novel-presentation-of-multi-system-inflammatory-disease>.
47. 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.

48. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Available at: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf> [Accessed: June 29, 2020].

49. NYC Health. 2020 Health Alert #13: Pediatric multisystem inflammatory syndrome potentially associated with COVID-19. Available at: <https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/han/alert/2020/covid-19-pediatric-multi-system-inflammatory-syndrome.pdf> [Accessed: June 29, 2020].

50. 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.* [Preprint. Posted: 2020, Jun. 6]. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.117.

51. 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.* [Preprint. Posted: 2020, Jun. 13]. doi: 10.1111/jdv.16749.

52. 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.* [Preprint. Posted: 2020, May 23]. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.058.

53. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *Br. Med. J.* 2020; 369:m2094. doi: 10.1136/bmj.m2094.

54. Grimaud M, Starck J, Levy M, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann. Intensive Care.* 2020; 10(1): 69. doi: 10.1186/s13613-020-00690-8.

55. Jenco M., ed. CDC details COVID-19-related inflammatory syndrome in children. *AAP News.* 2020, May 14. Available at: <https://www.aappublications.org/news/2020/05/14/covid19inflammatory051420> [Accessed: June 29, 2020].

56. Bernstein S. California latinos contracting COVID-19 at three times rate of whites. *Medscape.* 2020 Jul. 28. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/934777>.

57. Vigo D, Thornicroft G, Gureje O. The differential outcomes of coronavirus disease 2019 in low- and middle-income countries vs high-income countries. *JAMA Psychiatry.* 2020 Jun. 11. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.2174.

58. Taquet M, Quoiwach J, Eiko IF, et al. Mood homeostasis before and during the coronavirus disease 2019 (Covid-19) lockdown among students in The Netherlands. *JAMA Psychiatry.* [Preprint. Posted: 2020, Jul. 29]. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.2389.

59. Willson FP. Many people lack protective antibodies after COVID-19 infection. *Medscape.* 2020 Jun. 24. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/932715>.

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

61. 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.

62. 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.

63. Рекомендации ВОЗ для населения в связи с распространением нового коронавируса (2019-nCoV): мифы и ложные представления <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters>.

64. Chia PY, Coleman KK, Tan YK, et al. Detection of air and surface contamination by SARS-CoV-2 in hospital rooms of infected patients Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. *Nat. Commun.* 2020; 11(1): 2800. doi: 10.1038/s41467-020-16670-2.

65. West R, Michie S, Rubin GJ, Amlôt R. Applying principles of behaviour change to reduce SARS-CoV-2 transmission. *Nat. Hum. Behav.* 2020; 4(5): 451–459. doi: 10.1038/s41562-020-0887-9.

66. Kam KQ, Yung CF, Cui L, et al. A well infant with coronavirus disease 2019 (COVID-19) with high viral load. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71(15): 847–849. doi: 10.1093/cid/ciaa201.

67. 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; 71(6): 1547–1551. doi: 10.1093/cid/ciaa198.

68. 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.

69. 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.

70. 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.

71. Cao Q, Chen YC, Chen CL, et al. 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.

72. 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.

73. Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A, et al. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020; 117(22): 11875–11877. doi: 10.1073/pnas.2006874117.

74. 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.

75. Seungjae Lee, Tark Kim, Eunjung Lee, et al. Clinical Course and Molecular Viral Shedding Among Asymptomatic and Symptomatic Patients With SARS-CoV-2 Infection in a Community Treatment Center in the Republic of Korea *JAMA Intern. Med.* 2020; 180(11): 1447–1452. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3862.

76. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(10): 929–936. doi: 10.1056/NEJMoa2001191.

77. 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.

78. 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.

79. Hosier H, Farkadian S, Morotti RA, et al. SARS-CoV-2 infection of the placenta. *Med. Rxiv.* [Preprint. Posted: 2020, May 12]. doi: 10.1101/2020.04.30.20083907.

80. Lackey KA, Pace RM, Williams JE. SARS-CoV-2 and human milk: What is the evidence? *Matern. Child Nutr.* 2020; e13032. [Preprint. Posted: 2020, May 30]. doi: 10.1111/mcn.13032.

81. 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. *EuroSurveill.* 2020; 25(17): 2000596. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.17.2000596.

82. Guan WJ, Ni ZY, 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.

83. 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.

84. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020; 41(2): 145–151. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003 (in Chinese).

85. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.

86. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Коронавирусная инфекция у детей (состояние на февраль 2020). *Педиатрическая фармакология.* 2020; 17(1): 7–11.

87. Tagarro A, Epalza C, Santos M, et al. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr.* [Preprint. Posted: 2020, Apr. 8]. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346.

88. Coronavirus (COVID-19) in India. Health & Pharmaceuticals/State of Health/statista.com/published by Sandhya Keelery, Sep 15, 2020. <https://www.statista.com/topics/6135/coronavirus-covid-19-outbreak-in-india/>
89. Children and COVID-19: state data report from the AAP and the children's Hospital association 6 version 10/22/20 www.aap.org.
90. *Desai A, Mills A, Delozier S, et al.* Pediatric patients with SARS-CoV-2 infection: clinical characteristics in the US from a large Global Health Research Network. *Cureus*. 2020; 12 (9): 210413. doi: 10.7759/cureus.10413.
91. *Oran DP, Topol EJ.* Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Ann. Intern. Med.* 2020; 173 (5): 362–367. doi: 10.7326/M20-3012.
92. *Александрович Ю.С., Алексева Е.И., Баградзе М.Д. и др.* Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. Версия 2. Педиатрическая фармакология. 2020;17 (3): 187–212. <https://doi.org/10.15690/pf.v17i3.2123>.
93. *Faulconbridge G.* Children with COVID-19 may be less contagious than adults, two UK epidemiologists say. *Medscape*. 2020, May 19. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/930763>.
94. *Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А.* COVID-19 и дети. Пульмонология. 2020; 30 (5): 609–628. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-609-628>.
95. *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.
96. *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.
97. *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.
98. *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.
99. *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.
100. *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.
101. *Worcester S.* COVID-19 characteristics differ in children vs adults. *Medscape*. 2020 Mar. 13. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/926805>.
102. *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.
103. *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.
104. *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.
105. *Baez D.* Clinical findings of 6 children with COVID-19, risks factors associated with COVID-19 death, and detection of SARS-CoV-2 in different clinical specimens. 2020 Mar. 13. Available at: http://www.anmco.it/uploads/u_cms/media/2020/3/b0f67d369884729177067cdc663b497c.pdf
106. *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.
107. *Chan JF, Yuan S, Koh 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.
108. *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.
109. *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.
110. *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.
111. *Davies NG, Klepac P, Liu Y, et al.* Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nat. Med.* 2020; 26 (8): 1205–1211. doi: 10.1038/s41591-020-0962-9.
112. *Oran DP, Topol EJ.* Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review. *Ann. Intern. Med.* 2020, Jun 03. doi: 10.7326/M20-3012.
113. *Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, et al.* Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr.* 2020; 174 (9): 868–873. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948.
114. *Boulos MN, Geraghty EM.* Geographical tracking and mapping of coronavirus disease COVID-19 / severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) epidemic and associated events around the world: how 21st century GIS technologies are supporting the global fight against outbreaks and epidemics. *Int. J. Health Geogr.* 2020; 19 (1): 8. doi: 10.1186/s12942-020-00202-8.
115. *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.
116. *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.
117. *Moore JT, Riccardi JN, Rose CE, et al.* Disparities in incidence of COVID-19 among underrepresented racial/ethnic groups in counties identified as hotspots during June 5–18, 2020 – 22 States, February–June 2020. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2020; 69 (33): 1122–1126. doi: 10.15585/mmwr.mm6933e1.
118. *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; 77 (8): 1028–1029. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2125.
119. *Benamer 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): 2016–221. doi: 10.3201/eid2609.202122.
120. *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): 683–690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
121. *Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, et al.* Neuro-pathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: A review. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (8): 1018–1027. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2065.
122. *Postolache TT, Benros ME, Brenner LA.* Targetable Biological Mechanisms Implicated in Emergent Psychiatric Conditions Associated With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Psychiatry*. Published online July 31, 2020. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.2795.
123. *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.
124. *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.
125. *Shuang Liu, Yuxiang Zhi, Sun Ying.* COVID-19 and asthma: Reflection during the pandemic. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2020; 59 (1): 78–88. doi: 10.1007/s12016-020-08797-3.
126. *Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, et al.* Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (7): 859–866. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871.
127. *Price E, MacPhie E, Kay L, et al.* Identifying rheumatic disease patients at high risk and requiring shielding during the COVID-19 pandemic. *Clin. Med.* 2020; 20 (3): 290–291. doi: 10.7861/clinmed.2020-0160.
128. *Louapre C, Collongues N, Stankoff B, et al.* Clinical characteristics and outcomes in patients with coronavirus disease 2019 and multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (9): 1079. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2581.

129. *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.
130. *Parazzini F, Bortolus R, Mauri PA, et al.* Delivery in pregnant women infected with SARS-CoV-2: A fast review. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2020; 150 (1): 41–46. doi: 10.1002/ijgo.13166.
131. *Dashraath P, Jing Lin Jeslyn W, Mei Xian Karen L, et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; 222 (6): 521–531. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.021.
132. *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.
133. Coronavirus suspicion: 7-month-old baby sent to Dhaka from isolation ward in Kushtia. *The Daily Star.* 2020, Mar. 26. Available at: <https://www.thedailystar.net/coronavirus-suspicion-in-kushtia-7-month-old-baby-isolation-ward-1886209>.
134. World Health Organization. COVID-19 and breastfeeding. Available at: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/breastfeeding-and-covid-19>.
135. *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.
136. *Yang Z, Liu Y.* vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: A systematic review. *Am. J. Perinatol.* 2020; 37 (10): 1055–1060. doi: 10.1055/s-0040-1712161.
137. *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.
138. *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.
139. *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.
140. *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.
141. *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.
142. COVID-19 Treatment Guidelines. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov> [Accessed: June 29, 2020].
143. *Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al.* A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (6): 517–525. doi: 10.1056/NEJMoa2016638.
144. *Forleo GB.* A new look at safety with Hydroxychloroquine in COVID-19. *Medscape.* Sep 28, 2020. www.medscape.com
145. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) Interim Guidance. www.aap.org
146. *FitzGerald GA.* Misguided drug advice for COVID-19. *Science.* 2020; 367 (6485): 1434. doi: 10.1126/science.abb8034.
147. *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.
148. *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.
149. *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.
150. *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.
151. *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; 56 (1): 105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
152. *Chang R, Sun W.* Repositioning chloroquine as ideal antiviral prophylactic against COVID-19 – time is now. Preprints. [Preprint. Posted: 2020, Mar. 17]. doi: 10.20944/preprints202003.0279.v1.
153. Scribd. Advisory on the use of hydroxy-chloroquine as prophylaxis for SARS-CoV-2 infection. Available at: <https://ru.scribd.com/document/452876030/Advisory-on-the-Use-of-Hydroxy-chloroquin-as-Prophylaxis-for-SARS-CoV-2-Infection-1>
154. *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.
155. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Методические рекомендации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей». Версия 2 (03.07.2020). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_0_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf (in Russian).
156. *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. Weekly Rep.* 2020; 69 (19): 591–593. doi: 10.15585/mmwr.mm6919e2.
157. *Gellin B.* Why vaccine rumours stick – and getting them unstuck. *Lancet.* 2020; 396 (10247): 303–304. doi: 10.1016/s0140-6736(20)31640-8.
158. *Bramer CA, Kimmins LM, Swanson R, et al.* Decline in child vaccination coverage during the COVID-19 pandemic – Michigan Care Improvement Registry, May 2016 – May 2020. *Am. J. Transplant.* 2020; 20 (7): 1930–1931. doi: 10.1111/ajt.16112.
159. *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 (1): 16. doi: 10.1186/s13601-020-00323-0.