

COVID-19 и дети

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

¹ Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 119333, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме

В декабре 2019 г. началась эпидемия тяжелой инфекции, вызванной новым представителем семейства коронавирусов, позже объявленная Всемирной организацией здравоохранения пандемией. Педиатры приготовились к самому худшему — быстрому распространению новой коронавирусной инфекции (КВИ) среди самых уязвимых — детей, однако вскоре осознали, что впервые столкнулись с невероятной ситуацией, когда тяжело заболели и умирали люди взрослые, а дети оставались практически вне распространения инфекционного процесса. В течение 9 мес. жизни в новой реальности человечество училось реагировать на новый инфекционный вызов в процессе его развития, чаще эмпирически нащупывая возможные лечебные или диагностические интервенции и параллельно широким фронтом осуществляя клинические исследования. В результате иногда разрозненных, иногда консолидированных действий ученых и клиницистов на страновом, региональном и международном уровнях на некоторые вопросы уже получены ответы, однако большая часть информации, касающейся воздействия нового коронавируса на организм человека, в т. ч. ребенка, пока еще недоступна для внедрения в рутинную практику. В данном обзоре представлены современные представления о течении, лечении и исходах новой КВИ у детей.

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. COVID-19 и дети. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 609–628. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-609-628

COVID-19 and children

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

¹ Pediatrics and Child Health Research Institute of the “Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences”, Ministry of Education and Science of Russia: ul. Fotieyov 10, buld. 1, Moscow, 119333, Russia

² N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Abstract

In December 2019, the world became aware of an epidemic of a very severe infection caused by a new coronavirus. Later, WHO declared a pandemic. The pediatricians were ready for the worst. The novel infection was expected to promptly spread among the most vulnerable population, children. But the clinicians soon understood that the situation is unbelievable: adults develop severe disease and die, while the children remain almost excluded from the infection spreading. 9 months have passed in the “new reality”. The humankind was learning to respond to the new infection challenge by empirical search for the potential therapeutic and diagnostic solutions and conducting wide clinical studies in parallel. A few questions have been answered because of consolidated and/or isolated actions of researchers and clinicians at the national, regional, and international levels. However, most aspects of how the new coronavirus affects the humans, including children, is still unclear and our knowledge of these aspects cannot be transferred in the routine practice. This review presents latest understanding of the course of the novel coronavirus infection in children, its treatment and outcomes.

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

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

For citation: Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A. COVID-19 and children. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 609–628 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-609-628

Начать данный обзор следует с утверждения, что педиатры хорошо знакомы с коронавирусами как возбудителями сезонных вирусных инфекций у детей [1]. Однако это касается в основном подгруппы α -коронавирусов группы 1 (HCoV-229E, HCoV-NL63) или β -коронавирусов группы 2 линии А (HCoV-OC43, HCoV-NKU1). В литературе второй половины XX — начале XXI в. можно найти описания случаев заражения ими как детей, так и взрослых. Например, обнаружены публикации 1960-х гг., опи-

сывающие ребенка (мальчика) в Великобритании с симптомами острой респираторной инфекции (ОРИ), у которого выделен α -коронавирус группы 1, сначала описанный как изолят B814, но затем определенный как HCoV-229E; а также клиническое наблюдение группы студентов-медиков из США (Университет Иллинойса) со сходными симптомами ОРИ, у которых был выделен тот же возбудитель. Через 45 лет опубликовано описание бронхоолита у младенцев 7 и 8 мес. (Нидерланды), вызванно-

го коронавируса HCoV-NL63 из той же подгруппы α -коронавирусов группы 1. В 1967–1972 гг. национальными институтами здоровья США зафиксирован ряд случаев ОРИ у взрослых, возбудителем которых оказался β -коронавирус HCoV-OC43 из группы 2 линии А. В 2004 г. появилось описание пневмонии у 71-летнего жителя Гонконга, вызванного HCoV-NKU1 линии А группы 2 β -коронавирусов. В целом течение заболевания во всех описанных случаях было среднетяжелым, летальных исходов не установлено, среди заболевших преобладали лица мужского пола [1].

В своей рутинной клинической практике отечественные и зарубежные педиатры сталкиваются, как правило, с несколькими случаями коронавирусной инфекции (КВИ) у детей за сезон, протекающих с нетяжелыми симптомами ОРИ; однако часть эпизодов КВИ может иметь продолжение через 2–3 нед. в виде манифестации синдрома Кавасаки, чаще отмечающегося у лиц азиатского происхождения (примерно $\frac{2}{3}$ заболевших) [2]. Наши коллеги-ветеринары также регулярно лечат домашних питомцев от КВИ, правда, у них она чаще проявляется симптомами поражения желудочно-кишечного тракта (но типы коронавирусов отличаются от присущих человеку) [3].

Таким образом, до начала 2000-х гг. человечество жило с представлением о том, что коронавирусы не представляют особой опасности для людей, в т. ч. для детей. Однако в 2003–2004 гг. в Китае отмечена вспышка атипичной пневмонии коронавирусной этиологии, вызванной SARS-CoV – β -коронавирусом 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 – β -коронавирусом группы 2 линии С, навсегда закрепила за КВИ статус жизнеопасной. Смертность пациентов (среди которых встречались и лица моложе 18 лет) во время первой вспышки была около 10 %, во время второй доходила до 40 %. Таким образом, данную пандемию можно назвать «третьим приходом» самых опасных разновидностей коронавируса (представителей β -коронавируса группы 2 линий В и С) в виде вспышки новой тяжелой инфекции.

Отмечается также некоторое отличие в отношении человечества к новой эпидемии. Степень уважения (или страха) перед новой инфекцией столь высока, что заставила изменить подходы к определению названия возбудителя и самой болезни [4]. Так, первая вспышка атипичной пневмонии получила название SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome* – тяжелый острый респираторный синдром), а коронавирус, ее вызвавший, – SARS-CoV. Второй была вспышка MERS (*Middle East Respiratory Syndrome* – Ближневосточный респираторный синдром), вызванная коронавирусом, названным MERS-CoV. На этот раз новый коронавирус получил наименование SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2*), и оно отличается от названия новой инфекционной болезни, вначале названной

nCoV-2019, а затем переименованной в COVID-19 – *COronaVirus Disease-2019*), что само по себе является интересным фактом.

Кроме того, в первые месяцы вспышки новой болезни полагали, что основным проявлением COVID-19 является пневмония, поэтому использовали в виде синонима болезни термин «коронавирусная пневмония». Сегодня очевидно, что SARS-CoV-2 вызывает мультиорганное поражение, поэтому этот термин следует применять только для описания одной из пораженных систем или одного из проявлений болезни.

Роль рецептора для SARS-CoV-2 – ангиотензин-превращающего рецептора 2-го типа – ACE2, экспрессируемого клетками тканей различных органов и систем, – легких, кишечника, почек, сосудов, а также слизистой ротовой полости, детально описана в литературе [5]. Это объясняет и разнонаправленное действие вируса, и то, что запускаемое им иммунное воспаление поражает разные органы-мишени (как было указано, не только и не столько легкие).

В первые месяцы пандемии в литературе встречались публикации о том, что пациентам, принимающим ингибиторы АПФ (а также статины), возможно, следует поменять гипотензивные средства на другие группы, чтобы исключить ситуацию с облегчением проникновения новой КВИ в клетки хозяина [6]. Об этом можно прочитать и в публикациях отечественных кардиологов и терапевтов. Интересно другое: в мае 2020 г. вышел обзор данных, свидетельствующих о том, что принимаемые пожилыми пациентами с гипертензией ингибиторы АПФ, наоборот, могут защитить их от болезни и на 40 % снизить риск их госпитализации [7], а для молодых пациентов, в т. ч. младше 18 лет, такого защитного эффекта по непонятным причинам не обнаружено.

Еще одной группой риска тяжелого течения болезни с начала пандемии объявлены пациенты, страдающие бронхиальной астмой (БА) [8]. Но клиницисты, в т. ч. российские педиатры [9], не отмечали высокую подверженность детей с БА новой КВИ. Этому факту нашлось объяснение в публикации в журнале *Allergy Clinical Immunology* от конца апреля 2020 г. [10]. Показано, что у пациентов с аллергической БА выявлена сниженная экспрессия гена ACE2 в клетках дыхательных путей, при которой может снижаться восприимчивость к КВИ. К счастью, аллергическая (атопическая) природа болезни установлена у более чем 90 % детей с БА, по этой причине они действительно менее подвержены болезни.

Позже оказалось, что есть и другие рецепторы, участвующие в проникновении вируса в организм хозяина. Так, 07.05.20 в том же журнале *Allergy Clinical Immunology* [11] представлены результаты, подтверждающие, что медиаторы Т2-воспаления у пациентов с аллергическим ринитом или БА (с высокой продукцией Т2-цитокинов и экспрессией их генов) модулируют активность как ACE2, так и TMPRSS2, также облегчающих проникновение SARS-CoV-2 в клетку. Однако действия эти разнонаправленные. Так, 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. Гены этих рецепторов представлены на разных хромосомах, что, возможно, и объясняет разнонаправленное действие 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 масштабной эпидемии в городе Ухань, других провинциях Китая, а также в соседних и отдаленных государствах. По данным клинических наблюдений КВИ, приведенных в начале статьи, в основном описывались пациенты мужского пола. Во время вспышки в Китае 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 была 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 и будет обсуждаться в конце статьи. В любом случае эти факты заставили *D. Gemmati et al.* провести исследование, в результате которого продемонстрировано, что двойные X-хромосомы у женщин являются своего рода защитой от нового коронавируса, ведь гены одного из рецепторов, ответственных за вход вируса в клетку (ACE2, но не TMPRSS2), находятся как раз на «женской» хромосоме [12]. 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, разъясняющее различия в клинической симптоматике в момент манифестации болезни. Так, в статье *R. Zang et al.* представлено несколько важных положений, касающихся экспрессии рецепторов для SARS-CoV2 – ACE2 и TMPRSS2/TMPRSS4 – в энтероцитах тонкого кишечника [13]. Показано, что максимальная экспрессия ACE2 в организме человека имеет место именно в клетках тонкого кишечника (намного больше, чем в альвеолах легких). Это может объяснить частую манифестацию COVID-19, особенно у детей, именно с кишечных проявлений. С другой стороны, авторы подчеркнули, что в толстом кишечнике 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, т. к. в эксперименте не изучались свойства выделяемого с фекалиями вируса в случае учащенного стула (успевает ли он инактивироваться в этом случае).

Эпидемиология КВИ подробнейшим образом разбиралась во многих публикациях, в т. ч. в российской литературе [14, 15]. Реплицируется возбудитель в 2–3 раза дольше, чем вирус сезонного гриппа, поэтому изоляция и физическое дистанцирование с соблюдением санитарно-гигиенических требований высокоэффективны, в т. ч. для детей («физическое дистанцирование» является предпочтительным термином по сравнению с «социальным», т. к. социального разобщения в новой реальности как раз и не происходит, ведь благодаря интернету и другим средствам коммуникации люди остаются социально связанными ничуть не меньше, а может и больше, чем до пандемии). При этом сегодня обсуждается, что должно считаться безопасным расстоянием – достаточно ли 1,5 м или все же лучше выдерживать расстояние в ≥ 5 м. Проведено научное исследование, доказывающее положение о минимальных 5–6 м, результаты даже были опубликованы, но затем публикация была подвергнута ретракции, поэтому здесь не цитируется.

Важный факт в отношении масок – детям до 3 лет **не рекомендуется надевать маски** вообще (очевидно, что малыши не смогут описать трудности с дыханием или отрегулировать свое затрудненное из-за применения маски дыхание)! Более того, все педиатры сходятся во мнении, что назначение масочного режима детям до 6 лет следует отложить [16].

COVID-19 быстро превратился в нозокомиальную инфекцию и сегодня опаснее всего для медработников (на начало сентября в мире умерли уже более 1 800 медиков из 64 стран), а также тех взрослых, особенно пожилых, которые находятся в организованных коллективах закрытого типа (дома престарелых, больницы и т. д.). При этом реальная вспышка в детском коллективе описана лишь одна – это случилось во французской средней школе еще в первые месяцы пандемии, других вспышек не описано.

Что касается детей, то 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 КВИ, но значительно реже и легче взрослых [16].

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 поездок, общения и передвижений. Возможно, низкая заболеваемость детей связана с более высокими уровнями циркулирующих ACE2 или иными особенностями рецепторного аппарата [17]. Может быть, у детей существуют некие особенности врожденного иммунитета, которые исчезают в онтогенезе? [18, 19]. К другим

возможным причинам причисляют более благополучное состояние слизистой 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. Ну и наконец, дети регулярно прививаются, в т. ч. живыми ослабленными, вакцинами, которые как раз стимулируют врожденный иммунитет, возможно, разгадка именно в этом.

В любом случае этот факт пока не имеет однозначного научного объяснения.

Ранее считалось, что именно дети любого возраста должны быть в фокусе особого внимания, т. к. они играют огромную роль в распространении болезни, в т. ч. выделяя возбудителя с фекалиями [20]. Это положение привлекало внимание к фекально-оральному пути передачи возбудителя как не менее важному (по сравнению с воздушно-капельным и контактным) для SARS-CoV-2. Особенно этот факт представлялся актуальным в районах, в которых часто происходят вспышки гепатита А и ротавирусного гастроэнтерита, а сточные воды, смешиваясь с грунтовыми, легко могут стать и источником вспышки новой КВИ. Однако в дальнейшем установлено, что на уровне толстой кишки происходит инактивация вируса и он выделяется с фекалиями уже в неактивной форме [21], поэтому, скорее всего, фекально-оральный путь не может считаться основным в распространении инфекции, а лишь одним из вероятных.

Что касается возможности распространения КВИ 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 [9, 22–26]. Именно поэтому так важно соблюдать санитарно-гигиенические мероприятия в быту, в семьях, приучать к ним детей с самых ранних лет.

COVID-19 – тяжелая болезнь взрослых пациентов, по мнению ряда авторов [27], 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 [28]. Однако на сегодняшний день достоверно установлено, что тяжелая болезнь у взрослых ассоциирована с т. н. «цитокиновым штормом», по аналогии с теми патологическими вариантами иммунного ответа, которые запускаются при некоторых ревматических болезнях (т. н. MAS – синдром активации макрофагов или secondary HLH – вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, когда активируется системный воспалительный ответ, проявляющийся поражением многих органов и систем) [29]. Ключевым словом в этой фразе является «по аналогии», поэтому

невозможно рассматривать пациентов с COVID-19 в целом как больного ревматической болезнью, протекающей с гемофагоцитарным синдромом, например. Поэтому и применяемые терапевтические стратегии для лечения пациентов с COVID-19 имеют как сходства, так и отличия с таковыми, применяемыми во взрослой или детской ревматологии. 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 которых уже описана (связанная с генетической предрасположенностью), а частично 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 [30] свидетельствует о повышении его уровня 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 2 этапа (на 1-м происходит активное вирусывыделение, но симптоматика не выражена, на 2-м симптомы определяются воспалительными изменениями в разных органах и системах – «цитокиновым штормом», но вирусывыделение в этот момент уже практически прекращается), 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 [31], в отличие от пациентов с БА и аллергией.

Относительно детской популяции есть еще одна сложная ситуация. После нескольких месяцев относительного спокойствия в отношении детей, которые массово все же не болели COVID-19, внезапно появились пугающие сообщения. 27.04.20 Обществом педиатров-реаниматологов Великобритании разослан позиционный документ PICS Statement [32], по данным которого мировое педиатрическое и родительское сообщество информировано 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 Kawasaki (с болями в животе, гастроинтестинальными симптомами и поражением сердца). Пациенты имели высокие уровни СРБ, ферритина, тропонина, *pro*BNP и числа эритроцитов, а также изменения в коронарных артериях.

06.05.20 появилась публикация в журнале *Lancet* с описанием 8 наблюдений детей в возрасте 4–14 лет, преимущественно мальчиков, которые поступи-

ли в отделения реанимации Лондона в середине апреля с Кавасаки-подобным синдромом [33]. Из них 6 детей были афрокарибского, 2 — азиатского происхождения, каждый второй был из семейных очагов по COVID-19. Тесты при поступлении на SARS-CoV-2 из назофарингеальных swabов и бронхоальвеолярного лаважа были отрицательными. Дети поступили с высокой лихорадкой (до 40 °C), различными сыпями, отеками, конъюнктивитом, болями в конечностях и выраженными гастроинтестинальными симптомами, быстро приводившими к вазоплегическому шоку, рефрактерному к реанимационным мероприятиям и требовавшим применения норадреналина. У 7 из 8 пациентов потребовалась ИВЛ для кардиоваскулярной стабилизации (не для купирования дыхательной недостаточности). Из других проявлений отмечались признаки системного воспаления — перикардит, плеврит, асцит, урвней СРБ, прокальцитонина, ферритина, триглицеридов и D-димера. Иные возбудители (в виде адено- и энтеровирусов) были выделены только у 1 из 8 пациентов. ЭКГ были нормальными, но на ЭхоКГ отмечены признаки коронарной аневризмы через 1 нед. после выписки у одного из детей. Еще у 1 ребенка развилась выраженная аритмия с рефрактерным шоком, потребовавшим экстракорпоральной поддержки, позже пациент погиб от обширного цереброваскулярного инфаркта. Повышение миокардиальных энзимов свидетельствовало о вовлеченности сердечной мышцы в воспалительный процесс у всех пациентов. Все дети получали в/в иммуноглобулины (2 г / кг) в первые 24 ч, антибактериальные препараты (цефтриаксон и клиндамицин), 6 детей также получали 50 мг / кг ацетилсалициловой кислоты. За 7 последующих после этой публикации 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 этих детей (RCPCH Guidance) [34].

Через 1 нед. руководитель департамента здравоохранения Нью-Йорка (Daskalakis) также разослал уведомление о новой болезни — педиатрическом мультисистемном воспалительном синдроме (PMIS — *Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome*), потенциально ассоциированном с SARS-CoV-2 [35].

В последующие 3,5 мес. появилось достаточно большое число публикаций о мультисистемном воспалительном синдроме у детей [36–41]. Часть из них освещала расовые и этнические отличия среди заболевших. Так, в статье [39] показано, что 57 % госпитализированных в парижские госпитали с этим диагнозом детей (средний возраст — 7,9 года) были из африканских общин. В дебюте болезни у всех детей отмечены проявления со стороны ЖКТ, у 57 % — симптомы шока, у 76 % — миокардита. Все получили лечение внутривенным иммуноглобулином, 48 % — глюкокортикостероидами. Среднее время госпитализации составило 8 (5–17) дней, все дети выздоровели. Отсутствие РНК вируса в биологических локусах и на-

личие IgG-антител убедительно свидетельствовали о том, что болезнь развивается не в момент виремии, а спустя 2–3 нед. от момента заражения.

Эти межэтнические различия в группе детей с мультисистемным воспалительным синдромом не стали неожиданностью. Ранее в США уже были отмечены явные межэтнические различия в заболеваемости и смертности от COVID-19 [42]. Так, латиноамериканские общины составляют 39 % всех общин Калифорнии, но они представляют 56 % случаев болезни и составляют 46 % летальных исходов от COVID-19. Афроамериканцы (6 % населения штата) имеют больший вклад в структуру смертности — 8,5 %, при этом американцы-европеоиды (37 % населения Калифорнии) вносят меньший вклад в заболеваемость (17,5 %) и смертность (30 %).

Среди умерших от системного воспалительного синдрома детей выявлено много именно афроамериканцев, в т. ч. с ожирением, хотя в этом вопросе еще многое остается неясным. Ситуацию с худшими показателями заболеваемости и смертности среди афроамериканцев объясняют худшей экономической ситуацией для таких граждан, в т. ч. меньшей доступностью высококвалифицированной медицинской помощи, большим числом случаев ожирения именно у лиц афрокарибского и латиноамериканского происхождения по сравнению с европеоидами. Однако эти данные идут вразрез с мировой статистикой, ведь заболеваемость и смертность от COVID-19 несопоставимо выше именно в развитых государствах по сравнению со странами с развивающимися экономиками: в конце мая, когда во всем мире зарегистрировано > 5,3 млн случаев болезни, 350 000 смертей (> 100 000 — только в США), на всем Африканском континенте диагноз был подтвержден только у 80 000 пациентов, 2 000 из которых умерли! [43]. Хотя, по мнению авторов, «экономический шторм», вызванный новым коронавирусом в странах с развивающимися экономиками, привел к появлению гораздо большего числа проблем с ментальным здоровьем их граждан, чем с физическим, особенно у тех, у кого эти изменения имели место еще до начала эпидемии (тяжелой депрессией, требующей серьезной медикаментозной помощи, в доковидный период страдали 2 %, в настоящее время их число, по-видимому, существенно возросло). Это ярко подтверждает исследование *M. Taquet et al.*, опубликованное в *JAMA Psychiatry* 29.07.20, описывающее изменение настроения студентов 16,5–24 лет в Нидерландах во время карантина по сравнению с докарантинным периодом [44]. 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 т. ч. психологической, детей, молодежи, лиц старших возрастных групп, переживших карантин, особенно переболевших COVID-19. Следует помнить и о том, что нынешняя ситуация, когда без элементарных средств к существованию осталось значительное число граждан разных стран мира, неминуемо приве-

дет 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 у детей встречается в единичных случаях в мире (на сегодняшний день описаны чуть более 600 пациентов, летальность около 1–2 % – 300 пациентов в США, преимущественно 5–14 лет, несколько погибших и около 100 больных в Великобритании и других европейских странах). Болезнь в этой форме начинает появляться в детской популяции примерно через 2 мес. от начала вспышки в стране. В мае в обзоре на сайте Союза педиатров России (www.pediatr-russia.ru) есть сообщение о том, что, что в России будут наблюдаться такие случаи в грядущие дни / недели. Так и случилось. За прошедшие недели в стационары Москвы и других регионов поступили около 25 пациентов с системным воспалительным синдромом, подавляющее большинство которых были выписаны через 2–3 нед. домой, часть из них – с расширением коронарных сосудов / аневризмой.

Интересная калькуляция представлена *F.P. Wilson* из Йельского университета [45]. Зная невероятно низкую заболеваемость COVID-19 в популяции детей, он сделал следующий расчет: из 100 000 детей, которые могут инфицироваться SARS-CoV-2, теоретически госпитализация потребуется примерно 5 % (5 000). Среди них может быть 733 случая мультисистемного воспалительного синдрома (Кавасаки-подобного синдрома), среди которых, возможно, будет 20 летальных исходов (т. е. летальность от COVID-19 у детей была оценена как 0,02 %) – удивительно точный прогноз, полностью подтвержденный в течение следующих месяцев. При данном синдроме, в отличие от истинного синдрома Кавасаки, отсутствуют «малиновый» язык, двусторонняя инъецированность конъюнктив, реже наблюдается сыпь, сами пациенты примерно в 2 раза старше. К сожалению, в некоторых регионах России до сих пор используется неправильная формулировка диагноза – «мультисистемный воспалительный синдром у детей» (или «Кавасаки-подобный синдром»), «синдром Кавасаки» или «болезнь Кавасаки», и соответственно, используются неадекватные для данной клинической ситуации протоколы ведения детей с истинным синдромом Кавасаки.

Пути передачи возбудителя в детской популяции те же, что и во взрослой, – воздушно-капельный, контактно-бытовой, фекально-оральный.

Вирус сохраняется в аэрозольной форме около 2 ч, на пластиковых / металлических поверхностях – до 6–8 ч [46, 47], на волосах – до 3 дней [48], в помещении, где находился пациент, – несколько суток [49], хотя некоторые ученые в этом сомневаются и продолжают свои исследования [50].

Трансмиссия вируса начинается за 1–2 дня до появления клинических симптомов. Обнаружить РНК вируса в назофарингеальных swabax детей можно до 6–22-го дня болезни и даже дольше (!), в фекалиях – от 5 до 28 дней и дольше [51–57, 20], хотя и не всегда в активной форме. Основной вопрос – обнару-

жение вируса в биологическом локусе должно определяться как носительство или автоматически считаться болезнью? С одной стороны, очевидно – присутствие вируса без клинических проявлений – банальное существование микро- и макроорганизма. А с другой, если есть симптоматика, как отличить – это болезнь, вызванная другим возбудителем, протекающая в присутствии нового коронавируса, или это болезнь, вызванная самым коронавирусом? С учетом многочисленных потенциально опасных патогенов, окружающих ребенка, иммунитета к которым он еще не выработал, проведение дифференциальной диагностики должно быть обязательным для каждого педиатрического случая COVID-19.

Исследования свидетельствуют также, что маски имеют преимущества перед другими методами в предотвращении распространения SARS-CoV-2 [58]. Выделяемый при разговоре аэрозоль из частиц, в т. ч. содержащий коронавирус, находится в воздухе в подвешенном состоянии в течение 14 мин, за которые другие люди могут легко его вдохнуть [59]. Еще одной находкой группы исследователей является факт, что в тонком кишечнике SARS-CoV-2 продолжает реплицироваться, но уже на уровне толстой кишки наступает инактивация, поэтому (скорее всего) в фекалиях он неактивен [60], т. е. фекально-оральный путь вряд ли является основным, но пока окончательно списывать его со счетов не следует. Например, о подтвержденном в США фекально-оральном пути передачи КВИ пишут и американские ученые [61].

Вирусная нагрузка и продолжительность выделения вируса не коррелирует с тяжестью клинических проявлений COVID-19 [53, 54], хотя первоначально считалось, что дольше вирус выделяют более тяжело болеющие пациенты. В последних работах вновь вернулись к тому, что вирусывыделение имеет прямую связь с тяжестью клинических проявлений.

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 2 случаев новорожденных с IgM к SARS-CoV-2 следует интерпретировать с осторожностью [62–64].

Отсутствуют доказательства передачи через женское молоко [22, 65].

Есть еще один важный аспект. Чаше КВИ распространяется **не детьми, а молодежью (!)**. Показано [66], что наибольший «вклад» в распространение КВИ 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.

Инкубационный период у детей – все те же 4–6 дней, как и во взрослой популяции (≥ 1 –14 дней), хотя по данным работы [67] доказано, что у детей инкубационный период длится в среднем 3 дня (0–24 дня).

Данные о реальной заболеваемости детей COVID-19 немногочисленны. Так, с момента начала

эпидемии новой КВИ 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 у детей старше 10 лет [68]. Это, конечно, немного больше, чем давалось в первых отчетах китайских коллег – 0,25 % для детей 0–18 лет [16], но все равно совсем незначительно по сравнению со взрослыми. В настоящее время в мире зафиксировано около 20 млн случаев и около 750 000 (3,75 %) смертельных исходов, среди заболевших и умерших дети упоминаются по-прежнему крайне редко [69].

Далее приводятся эпидемиологические данные из разных стран:

- Швейцария – заболеваемость детей до 10 лет – 0,4 %, 10–19 лет – 2,6 % всех пациентов с COVID-19;
- Швеция – до 10 лет – 0,5 %, 10–19 лет – 1,3 % всех случаев [70];
- Испания – дети (до 18 лет) – 0,8 % всех заболевших [71];
- Индия – дети (до 10 лет) – 2,5 %, 10–19 лет – 5 % [72];
- Исландия – скрининг населения не выявил детей младше 10 лет, среди лиц более старших возрастов – 0,8 % [73].

При этом заражение детей по большей части происходит все же в семьях [9, 23–25, 52, 53, 56, 57].

20.05.20 информационное агентство Reuters привлекло внимание к последним данным британских ученых [74], выявивших 2 новых факта:

- у детей реже развиваются симптомы (примерно 20 % случаев) по сравнению со взрослыми;
- иммунитет после перенесенной новой КВИ сохраняется недолго [75].

На сегодняшний день все исследователи и врачи признают, что у детей в основном наблюдается бессимптомное или малосимптомное течение болезни, в отличие от взрослых [76–90].

Научных публикаций по поводу COVID-19 у детей крайне мало. Так, эти данные подтверждаются результатами исследования [91] об эпидемиологической характеристике 2 143 педиатрических пациентов с COVID-19, сведения о которых поступили в CDC КНР 16.01–08.02.20. У > 94 % отмечено асимптоматическое, легкое или среднетяжелое течение болезни. Важный аспект – число пациентов с тяжелыми / критическими формами болезни и умерших: детей ($n = 2\ 143$) с тяжелым течением заболевания, 5,9 % из которых находились в критическом состоянии, было в 3 раза меньше, чем среди взрослых (18,5 %), умер лишь 1 ребенок (данные на конец февраля). Более тяжело протекала болезнь среди младенцев и детей до 5 лет с хронической патологией. Однако китайские коллеги подчеркивают, что большинство описанных тяжелых и критических случаев не имели лабораторного подтверждения именно КВИ и могли быть вызваны присоединением других патогенов (гриппа, RSV, RV и т. д.) на фоне основной болезни. Кроме того, отсутствуют данные о том, появлялась ли анемия у заболевших детей так

же часто, как и у взрослых пациентов, или в этом вопросе дети также имели свои особенности? И вообще – есть ли разница в COVID-19 у детей и взрослых?

Таким образом, дети составили очень незначительную часть заболевших, смертельных исходов среди них в КНР до середины февраля не зарегистрировано, заболевшие имели легкие симптомы, чаще являлись бессимптомными носителями [82, 90, 92, 93].

Ситуация с «детской эпидемией коронавируса» в КНР повторяется и в других странах. Например, по результатам анализа данных из США описана ситуация с заболеваемостью детей COVID-19 в период 12.02–02.04.20 [94]. За это время в мире зарегистрировано > 890 000 случаев болезни и > 45 000 смертей, в т. ч. > 239 000 заболевших и почти 5 500 умерших в США, при этом для американских коллег было важно проанализировать их собственную педиатрическую ситуацию. В настоящее время дети 0–17 лет составляют в США 22 % населения. Если бы дети заболевали так же часто, как взрослые, среди заболевших сохранялось бы такое же соотношение.

Однако в период 12.02–02.04.20 среди 149 760 лабораторно подтвержденных случаев коронавирусной болезни 2 572 описаны среди детей младше 18 лет (1,7 %), из них у $\frac{3}{4}$ установлены симптомы болезни – температура, кашель или затруднение дыхания (среди взрослых 18–64 лет – 93 %) и в 5,7 % потребовалась госпитализация (среди взрослых в 2 раза больше – 10 %). Отмечено 3 летальных исхода.

Согласно данным Федерального детского реанимационно-консультативного центра (оперативные данные Минздрава России) на конец июня 2020 г., в нашей стране COVID-19 переболели около 50 000 детей – примерно $\frac{1}{2}$ пациентов с кодом U (у остальных выявлена пневмония, код J) (из более чем 450 000 инфицированных россиян в 6,6 % случаев маркированы оба кода, 4,5 % – код U), в реанимационных отделениях находились около 50 детей с подтвержденным клинически или лабораторно диагнозом COVID-19. За июнь число детей в реанимационных отделениях страны несколько увеличилось (в среднем по стране в реанимации находилось до 60 детей, часть которых – на ИВЛ). В июле–августе число детей в реанимации вновь уменьшилось до 50–40, затем – 30. Всего летальных исходов установлено 42 (из 12 000 погибших дети составляют 0,35 %!).

Таким образом, следует отметить важные отличительные особенности течения COVID-19 в педиатрической популяции:

- в подавляющем большинстве случаев у детей отмечается легкое или среднетяжелое течение болезни;
- дети существенно чаще, чем взрослые, могут являться бессимптомными носителями (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 такие, кто все-таки нуждается в госпитализации, среди них – пациенты с ожирением, диабетом и другими коморбид-

ностями, ассоциированными с гиперпродукцией факторов свертывания, но не с аллергией и БА);

- у детей после перенесенной COVID-19 очень редко, но все же может развиваться системная воспалительная реакция с «цитокиновым штормом» (к счастью, это совсем иная ситуация, чем классический «цитокиновый шторм» у пациентов с ревматическими болезнями). Как прогнозировалось, в мае 2020 г. у российских детей системный воспалительный синдром отмечен в конце мая – первые 2 мес. лета.

Что касается непосредственно детального описания клинической картины COVID-19 у заболевших детей, то и здесь есть несомненные отличия от взрослых. В первые месяцы пандемии (с января по апрель 2020 г.) в мире были опубликованы лишь единичные статьи, описывающие случаи COVID-19 в детской популяции, в основном из Китая, поэтому в данном обзоре вначале тоже будут упоминаться пациенты именно этой страны [83–90, 95].

Согласно китайским эпидемиологическим данным, инкубационный период у детей составлял 5–7 дней. Все заболевшие в КНР имели тесные контакты или были из кластеров, в т. ч. семейных. У небольшой части пациентов наблюдалась лихорадка, непродуктивный кашель и признаки «общей интоксикации», у других пациентов клиническая картина была асимптоматической. Очень незначительное число заболевших детей имели проявления со стороны верхних дыхательных путей (заложенность носа, ринорею) или со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, боли или неприятные ощущения в животе, диарея). Единичные случаи зарегистрированы у лиц с симптомами поражения нижних дыхательных путей (бронхиты, единичные случаи вирусной пневмонии).

В целом КВИ протекала у детей легко, выздоровление наступало в течение 1–2 нед. Примечателен тот факт, что до конца февраля 2020 г. ни у одного новорожденного от матерей с установленным заболеванием COVID-19 не было положительного результата на возбудитель (это сразу же опровергло теорию о трансплацентарной передаче SARS-CoV-2), также не зарегистрировано ни одного случая болезни среди новорожденных. К началу апреля в одной из первых статей на эту тему представлены результаты лечения 55 беременных женщин, инфицированных COVID-19, и 46 новорожденных без четких признаков вертикальной передачи инфекции [96]. Позже появились публикации о положительном тесте на РНК возбудителя у 1 новорожденного через 36 ч после родов [97]. Но сами авторы статьи не склонны рассматривать этот факт как свидетельство внутриутробного заражения (слишком отсрочено по времени, да и ткани плаценты и пуповины РНК вируса не содержали). Та же интерпретация и у авторов, описавших 10 других новорожденных с положительными тестами на SARS-CoV-2 [98] и по данным газетной заметки [99], и в более поздних публикациях. Более того, имеется официальная позиция ВОЗ о необходимости продолжения грудного вскармливания младенцев даже матерями, переносящи-

ми COVID-19 (при условии соблюдения всех правил гигиены), т. к. вирус ни у кого из женщин, болеющих КВИ, из молока не выделен [100]. По данным публикации [101] (07.04.20), клинически подтвержденный диагноз КВИ установлен у 3 (9 %) из 33 новорожденных от матерей с клинической картиной COVID-19. Все трое появились на свет путем кесарева сечения, у них отмечены низкая оценка по шкале Апгар (3 / 4 / 5 баллов) на 1-й, 5-й и 10-й минутах соответственно, рентгенологические признаки пневмонии, разрешившейся к 14-му дню антибиотикотерапии, а также положительные результаты на SARS-CoV-2 в назофарингеальных и анальных swabs на 2-й и 4-й дни жизни и отрицательные – на 7-й. По мнению авторов, заражение произошло интранатально, но нельзя полностью исключить и вертикальную передачу. В более поздних публикациях, включая майские и июньские, сохранилась та же тональность описания ситуации.

Безусловно, клиническая картина новой инфекции в детской популяции должна внимательно мониториться с возможностью быстрого реагирования на новые факты. Примечательно, что в предыдущие эпидемии КВИ (SARS и MERS) летальные исходы в детской популяции наблюдались чаще, при этом уровень смертности заболевших всех возрастов был значительно выше нынешней эпидемии (примерно 30–40 % для MERS и 8,5–12 % – для SARS в сравнении с 3,5–5 % для COVID-19 в текущий момент).

Таким образом, при клинической манифестации COVID-19 у детей некоторые проявления встречаются существенно реже или существенно чаще, чем у взрослых, отдельные симптомы описаны у взрослых, не описаны у детей, а другие, наоборот, описаны у детей, но не встречались у взрослых.

1. К клиническим проявлениям, которые часто встречаются у детей, относятся:
 - асимптоматическое течение;
 - лихорадка (40–56 %);
 - кашель (примерно у каждого второго);
 - боль в горле / фарингит (40 % случаев);
 - легкая диарея;
 - коинфекции (грипп А и В, *Mycoplasma pneumoniae*, респираторный, респираторно-синцитиальный вирус и т. д.).
2. Клинические симптомы, редко встречающиеся у детей:
 - ринорея;
 - свистящее дыхание;
 - недомогание / головная боль / миалгии.
3. Симптоматика, которая часто встречается у взрослых (данные по детям отсутствуют):
 - аносмия / гипосмия (у взрослых отнесена к патогномичным симптомам);
 - конъюнктивит (положительный анализ, проведенный методом полимеразной цепной реакции в реальном времени);
 - острое поражение почек, требующее заместительной терапии, наблюдается у 36,6 % госпитализированных взрослых, среди находящихся на ИВЛ – у 90 %.

4. Проявления, часто встречающиеся у детей (о наличии таковых у взрослых данные отсутствуют):

- «ковидные пальцы» в отсутствие иных симптомов болезни (у детей в Испании, США описаны случаи болезненности пальцев или отдельных фаланг с признаками кожного васкулита, внешне похожего на отморожение). В 20-х числах мая 2020 г. появились новые публикации о наличии такого признака в Италии и Испании, накапливаются данные в других странах (США) о том, что данный симптом может использоваться как патогномоничный для установления диагноза COVID-19 у детей даже в лабораторно неподтвержденных случаях.

Из описанных позже симптомов можно отметить такие, как папуловезикулезная сыпь (как при ветряной оспе), которая встречалась у пациентов всех возрастов в Италии [102, 103], и неврологические осложнения (синдром Гийена–Барре, инсульты, полинеuropатии, в т. ч. быстропроходящие), а также психиатрические осложнения (делирий, сменяемый депрессией, повышенной тревожностью, инсомнией и долгими последствиями посттравматического стресса). В США особое бремя COVID-19 для ментального здоровья отмечено у латиноамериканцев, прежде всего испытывающих языковые трудности [104].

В последние 2–2,5 мес. увеличилось число публикаций относительно неврологических проявлений новой КВИ. Эту корреляцию искали в связи с выраженными симптомами аносмии / гипосмии и агевзии / дисгевзии у заболевших, а также с доказанным ранее эффектом воздействия SARS и MERS на центральную (ЦНС) и периферическую нервную системы.

Так, в работе итальянских ученых [105] нейротропность SARS-CoV-2 описана на клиническом примере 25-летней женщины, работавшей с пациентами в одном из отделений госпиталя. У пациентки отмечался сухой кашель в течение 1 дня, потеря обоняния и вкуса. Лихорадки и иных симптомов COVID-19 не установлено. При проведении КТ легких и пазух, назальной эндоскопии изменения отсутствовали. Однако на МРТ головы, сделанной через 3 дня от начала симптомов, отмечены отчетливые изменения в виде гиперинтенсивных сигналов в районе правой прямой извилины и ольфакторных ядер, исчезнувшие через 28 дней. На основании этого сделано предположение, что вирус попадает в ЦНС непосредственно через орган зрения / зрительный нерв, что означает, что для защиты от вируса именно очки или экраны имеют дополнительные преимущества.

То, что IgM-антитела к SARS-CoV-2 (но не РНК вируса) определяются в спинномозговой жидкости, может свидетельствовать о том, что возбудитель находится в ЦНС на момент болезни, а значит COVID-19 действительно может протекать в виде острого энцефалита / энцефаломиелита [106]. Исследования на животных подтвердили возможность проникновения вируса в головной мозг (если его вводили в носовые волокна). В описанной авторами серии из 3 случаев (все три пациента были афроамериканцами) 2 пациента с энцефалитом выздоровели и бы-

ли выписаны из больницы, женщина с энцефаломиелитом и сопутствующей серповидно-клеточной анемией умерла.

Китайские коллеги [107] ретроспективно изучили истории болезни 214 пациентов, получавших лечение в 3 специализированных центрах Ухани с 16.01 по 19.02.20 и описали неврологические изменения у 36,4 % больных, что выражалось в цереброваскулярных нарушениях, изменении сознания, повреждениях скелетных мышц, наиболее выраженных при тяжелом течении COVID-19 у лиц пожилого возраста с коморбидными заболеваниями (артериальная гипертензия).

Обзор в *JAMA* от 29.05.20 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). Наиболее часто описываемые неврологические симптомы поражения – аносмия / гипосмия, агевзия / дисгевзия, головная боль, а также инсульты, нарушение сознания, судороги, энцефалопатии и др. [108].

По данным публикации американских коллег из Университета Мериленда, опубликованной 31.07.20 в *JAMA Psychiatry* [109], подчеркивается, что 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 росту числа острых (прежде всего делирий) и отсроченных (депрессии, повышенная тревожность, синдром посттравматического стресса) психиатрических состояний. Еще более малозаметными, но особенно актуальными для детей, например, являются нарушения когнитивных функций, вызванных прямым воздействием нового коронавируса на ЦНС и опосредованными психологическими механизмами (нарушение привычного миропорядка, боязнь смерти, страх перед «фантастическими существами в скафандрах» у госпитализированных детей и т. д.). В связи с этим еще раз подчеркивается мысль о том, что при любой активной или пассивной иммуномодуляции (вакцинация, введение пассивных антител, глюкокортикостероидов, биологических агентов и т. д.), снижающей степень иммунного воспаления, вызванного вирусом, будет существенно улучшаться и ментальное здоровье пациентов.

С самого начала пандемии встречались публикации о том, что лабораторная диагностика COVID-19 у детей сходна с таковой у взрослых. Однако более поздние данные свидетельствуют о том, что у детей в целом лейко-, лимфо- и тромбоцитопения встречаются нечасто [52, 53, 80], уровни СРБ и прокальцитонина (ПКТ) нормальные или умеренно повышены. В то же время у взрослых с тяжелым поражением легких отмечаются лимфопения (за счет

НК-клеток и CD8-лимфоцитов), повышение уровней IL-6 и ЛДГ, СРБ > 200, ПКТ > 0,5, ферритина > 2 500, D-димера > 2 500 [110, 111]. У детей подобные изменения встречаются в основном при мульти-воспалительном синдроме.

19.05.20 в журнале *Lancet* опубликованы результаты нового исследования (самого крупного в США), представляющего собой проспективное наблюдение 1 150 пациентов 2 Пресветерианских госпиталей Нью-Йорка [112]. Показано, что маркеры воспаления и тромбоза являлись предикторами возможных летальных исходов у 257 (22 %) пациентов с критически тяжелым течением COVID-19, нуждавшихся в интенсивной терапии (в этой когорте 2/3 из них нуждались в ИВЛ, 1/3 – в заместительной почечной терапии), при этом 10%-ный риск смерти отмечался при каждом повышении на 10 % концентраций IL-6 и D-димера. Это, во-первых, подтверждает патогенетическое значение системного воспаления с вовлечением в повреждение эндотелия сосудов, а во-вторых, определяет перспективы для исследования в будущем препаратов с иммуномодулирующим и антикоагулянтным действием. Еще одной находкой были гендерные, расовые и этнические различия. Среди пациентов в критическом состоянии (67 % – мужчины) 62 % являлись испаноамериканцами / латиноамериканцами, 19 % – афроамериканцами, еще 3 % – азиатами, и лишь 12 % – европеоидами; у 82 % больных (средний возраст – 62 года) отмечена хотя бы 1 коморбидность, чаще всего – гипертензия (63 %) и сахарный диабет (36 %); 39 % пациентов в критическом состоянии умерли (на ИВЛ – 41 %). Это подтверждают ранее опубликованные данные из Великобритании (почти 11 300 больных) о высоких цифрах летальности среди пациентов, находящихся на ИВЛ – 50 % умирали в течение 1 мес. от начала интенсивной терапии. Многие исследователи подчеркивают также, что смертность высока у пациентов с сахарным диабетом обоих типов, при этом старший возраст, ожирение и неконтролируемый уровень сахара (A1c) являются факторами, усугубляющими эту ситуацию.

Инструментальная (лучевая) диагностика при COVID-19 у детей аналогична таковой у взрослых пациентов. Так, всем больным с подозрением или установленным диагнозом КВИ необходимо как можно раньше провести КТ грудной клетки (моно- или билатеральные, моно- или мультифокальные, периферические, чаще субплевральные характерные изменения легочной ткани в виде «матового стекла» или ногтей на пальцах рук в виде «часовых стекол», без признаков плеврального выпота и внутригрудной лимфаденопатии (данные в пользу неинфекционного, а иного механизма поражения легочной ткани). Рентгенография грудной клетки является малоинформативной [53, 87, 113].

Диагноз КВИ у детей устанавливается при положительном эпидемиологическом анамнезе КВИ в течение 14 дней, предшествовавших началу болезни (дети, контактировавшие с заболевшими с высокой температурой или респираторными симптомами людьми из очагов инфекции; дети из семейных или

иных очагов новой КВИ; новорожденные от инфицированных новой КВИ матерей) и при наличии любых 2 из следующих лабораторно подтвержденных клинических симптомов:

- лихорадка (хотя у многих пациентов детского возраста наблюдается субфебрильная или нормальная температура), непродуктивный кашель, боль в горле, диарея, папуловезикулезная сыпь, «ковидные пальцы»;
- типичные изменения на КТ легких;
- нормальные показатели клинического анализа крови при начале заболевания (возможны лейкопения и / или лимфопения);
- случаи, когда не определяются другие возбудители, которые могут вызвать сходную клиническую симптоматику.

Подтверждение диагноза проводится на основании положительных RT-PCR образцов из верхних отделов респираторного тракта (назофарингеальные или орофарингеальные swabs) или крови или тканей нижних отделов респираторного тракта на SARS-CoV-2 (мочу не исследуют!). Анализ методом ПЦР в реальном времени на SARS-CoV-2 материалов нижних отделов респираторного тракта, полученных при бронхоскопии, более информативен по сравнению с таковым назофарингеальных swabs, особенно у тяжелобольных пациентов [97], но у детей забор этих материалов выполняют крайне редко.

Следует отметить, что примерно в мае 2020 г. появились публикации на тему «клинической интуиции», когда отсутствие у пациента лабораторного подтверждения диагноза COVID-19 (которое американские коллеги наблюдают у 2–30 % пациентов) не должно вводить доктора в заблуждение. При этом необходимо продолжать следовать прописанным в протоколах схемам лечения больного. Кстати, FDA (США) тщательно отслеживает диагностикум, применяемый для тестирования населения и регулярно отзывая тест-системы даже весьма уважаемых производителей в связи с их частыми ложноотрицательными или ложноположительными результатами.

COVID-19 у детей может протекать по-разному:

- так, возможно **асимптоматическое** течение инфекции (часто встречается у пациентов всех возрастов) – у детей при положительном результате теста на SARS-CoV-2 и отсутствии симптомов;
- течение COVID-19 в виде **острой вирусной инфекции верхних дыхательных путей** (часто встречается у детей и здоровых взрослых) с лихорадкой, кашлем, болью в горле, заложенностью носа, головной болью, утомляемостью, миалгией, дискомфортом и т. д., но без рентгенологических признаков пневмонии или симптома сепсиса;
- **легкая пневмония** (часто встречается в бессимптомной форме, легкой или средней тяжести) с лихорадкой или без, респираторными симптомами (кашель и т. д.), рентгенологическими признаками пневмонии, но без признаков тяжелой пневмонии;

- **тяжелая пневмония SARS-CoV-2-этиологии, требующая механической вентиляции, встречается крайне редко:**

- нарастающая одышка ≥ 70 в минуту у детей первого года жизни, ≥ 50 в минуту – для детей старше 1 года вне плача и не на высоте лихорадки;
- снижение сатурации артериальной крови кислородом $< 92\%$;
- гипоксия: респираторная поддержка (назальные канюли и пр.), цианоз, прерывистое дыхание с эпизодами апноэ;
- нарушение сознания;

- **критическое состояние**, в т. ч. в ходе развития системного мультивоспалительного синдрома (все дети, у которых отмечается 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, но в них не расшифрованы основные причины смерти. Первый детский летальный исход отмечен в Германии только 09.04.20. Госпитализации, переводы в ОРИТ и летальные исходы чаще описаны у грудных детей, проживающих в КНР, Испании, США, Германии. Последняя публикация в *J. Pediatrics* подтверждает это положение [114]. Проанализировав ситуацию со 177 педиатрическими пациентами, наблюдаемыми в Вашингтонском Национальном детском госпитале (33 госпитализированными и 144 наблюдавшимися амбулаторно), авторы пришли к выводу, что самые маленькие (младенцы первого года жизни) и самые взрослые (подростки старше 15 лет) госпитализируются чаще других. Именно эти две возрастные группы составили 64 % (по 32 % каждая) всех госпитализированных детей, 9 из которых были в критическом состоянии. В Российской Федерации из умерших детей примерно 25 % составляют новорожденные, в основном родившиеся раньше срока. Детали клинического течения их болезни 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.

Таким образом, что касается детей с иммунодефицитными состояниями разной этиологии и иммунокомпromетированных пациентов, то здесь можно сообщить следующее.

- **Первичные иммунодефицитные состояния** при COVID-19 редки, о смертельных исходах не сообщалось.
- **Онкологические пациенты** – несколько случаев болезни описаны коллегами из КНР, Италии, Испании, Швейцарии – результаты ожидаемые, смертельных исходов не отмечено.
- **Пациенты после трансплантации органов и тканей** – в сообщениях из Италии не описаны случаи тяжелого течения болезни у реципиентов солидных органов [115].

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

- **Пациенты с БА** (при контролируемом течении болезни) болеют редко и не тяжело [116]. Рекомендовано продолжать ингаляционную терапию и ГКС (но не через небулайзеры!), а в виде дозированных ингаляторов, в т. ч., со спейсерами. Если пациент получает терапию системными глюкокортикостероидами, рекомендуется ее продолжить. При отсутствии короткодействующих β_2 -агонистов (сальбутамола) следует использовать глюкокортикостероиды *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 [117]. В то же время пациенты, которые получали ≥ 10 мг преднизолона в день, при заражении имели в 2 раза более высокий (105 %) риск госпитализации по сравнению с теми, кто не получал такого лечения. Регистр, начатый 24 марта 2020 г., к 12 мая содержал данные о более чем 1 300 пациентах, собранных 300 ревматологами из 40 стран. Анализ данных первых 600 пациентов, включенных в регистр, показал, что 46 % были госпитализированы и 9 % умерли. Факторы риска тяжелого течения и госпитализации были те же, что и в остальной популяции – возраст и коморбидности (сахарный 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 ревматоидным артритом (РА), имели более высокий риск госпитализации (80 %).

В исследовании из Великобритании (анализ данных 17 млн жителей страны, в т. ч. 885 000 пациентов с РА, СКВ и псориазом) продемонстрирован риск повышения на 23 % случаев госпитализации пациентов с имеющимися коморбидностями [118].

В новой публикации приводится наблюдение 347 пациентов с **рассеянным склерозом (РС)** [119] из франкофонного регистра, переболевших COVID-19 (01.03–21.05.20), при этом только 248 пациентов получали болезнь-модифицирующую терапию (БМТ) по поводу РС; у 21 % пациентов отмечена средняя (были госпитализированы, но без ИВЛ) или тяжелая степень заболевания, 12 (3,5 %) умерли. Достоверно чаще это были пациенты без БМТ, с худшими показателями по шкале EDSS, более старшего возраста и с ожирением.

У беременных женщин можно отметить следующее:

- инфекция описана в основном у беременных в III триместре, без особых (характерных только для беременных) осложнений [120];

• по последним публикациям, тяжесть течения COVID-19 существенно ниже таковой при гриппе H1N1. По данным наблюдения 86 293 беременные в период с 1 марта по 15 апреля 2020 г. (из которых только 427 (0,5 %) госпитализированы по тяжести состояния, обусловленного COVID-19) показано, что коэффициент госпитализации по причине тяжелой инфекционной болезни составил 4,9 на 1 000 беременных (при гриппе в 2 раза больше – 8 на 1 000);

• **вертикальная передача вируса** до сих пор документального подтверждения не получила [121–125].

В случае COVID-19 у новорожденных описано следующее:

• асимптоматическое течение КВИ (с нормальной КТ-картиной легких) [113, 124, 126];

• 3 случая раннего, но быстро закончившегося вирусывыделения;

• осложнения в перинатальном / постнатальном периоде у неинфицированных новорожденных от болевших COVID-19 матерей [125].

Следует подчеркнуть еще раз: COVID-19 вирусная инфекция (в т. ч. пневмония) у детей в основном протекает легко, иногда – с характерными изменениями на КТ легких, за которыми наблюдают в динамике. Позитивные результаты ПЦР на РНК коронавируса в педиатрической популяции (по разным причинам) получают нечасто, поэтому именно изменения на КТ легких должны быть «отправной точкой» для ведения ребенка при COVID-19 с ранним началом адекватной терапии. С другой стороны, использование только данных КТ может вести к гипердиагностике COVID-19, особенно если имеется коинфекция или болезнь имеет сходную клиническую картину, но другую этиологию.

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;
- респираторная синцитиально-вирусная инфекция;
- риновирусная инфекция;
- инфекция, вызванная человеческим метапневмовирусом;
- SARS-коронавирусная инфекция;
- другие вирусные инфекции;
- инфекции, вызванные *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*;
- бактериальная пневмония.

В конце мая – начале июня вышли 2 важных документа, описывающих принципы диагностики, лечения, реабилитации пациентов как взрослого, так и детского возраста, заболевших новой КВИ. Так, 27.05.20 появился документ ВОЗ (<https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>), 11 июня – Протокол CDC (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>) [127].

В документе ВОЗ введена система «светофора» для рекомендаций, помогающая визуально быстро

осмыслить, что доказано и потому должно применяться в клинической практике («**зеленые галочки**»), чего не стоит делать («**красные крестики**») и что может иметь место, но лишь в определенных условиях («**желтые восклицательные знаки**»). Кроме того, в руководстве ВОЗ освещены принципы скрининга и сортировки, лабораторная диагностика, терапия пациентов с легкой, среднетяжелой, тяжелой пневмонией, острым дистресс-синдромом, септическим шоком, принципы профилактики тяжелых осложнений вентилиации, использование препаратов с противовирусным, иммуномодулирующим и антибактериальным действием, глюкокортикостероидов, лечение острых и хронических инфекций у пациентов с COVID-19, ведение пациентов с неврологическими и ментальными проблемами, хроническими неинфекционными болезнями, реабилитация переболевших, а также ведение женщин во время беременности и после родов, уход и кормление за новорожденными и младенцами от заболевших КВИ 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 следует применять такие препараты, как хлорохин / гидроксихлорохин (с азитромицином или без), противовирусные (лопинавир / ритонавир, ремдесивир, умифеновир, фавипиравир), иммуномодулирующие средства (тоцилизумаб, интерферон-β-1а), плазму крови от реконвалесцентов в рутинной практике для профилактики и лечения COVID-19 (вне клинических исследований!).

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

Антибактериальные препараты **категорически не рекомендованы** для профилактики, а также лечения болезни легкого или среднетяжелого течения (только для тяжелых случаев COVID-19), когда терапию надо начинать в течение 1-го часа после предваряющего старт антибактериальной терапии забора крови.

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

Способ родоразрешения беременных не должен увязываться с COVID-19-статусом женщины, а быть исключительно обусловленным состоянием матери и ее ребенка. При этом беременные или родившие женщины, состояние которых не страдает, не подлежат госпитализации, но должны находиться под наблюдением дома с возможностью госпитализироваться в специализированный стационар при первой необходимости. Инициировать и продолжать грудное вскармливание 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 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 предсуществующим увеличением интервала QT.

В руководстве CDC опубликованы 3 важных обновления: выделен специальный раздел, посвященный детям, добавлены новости о противовирусной терапии, а также обновлена информация о поражениях почек при COVID-19, лабораторной диагностике болезни, оксигенотерапии и вентиляции, применении ингибиторов IL-1 и -6.

В разделе о детях основное внимание уделено мультисистемному воспалительному синдрому, для лечения которого пока нет официально рекомендованных схем терапии. В большинстве американских центров синдром предлагается лечить внутривенным введением Ig и ГКС, антикоагулянтными и антиагрегантными препаратами, другими иммуномодуляторами (ингибиторами IL-1 и -6).

Из других терапевтических стратегий (относительно ремдесивира) рекомендации разнятся. Есть рекомендации по его применению у госпитализированных тяжелых пациентов с COVID-19 с сатурацией < 94 % и непринудительной кислородной поддержкой (AI) на 5 дней (AI), на ИВЛ или экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) (BI), без улучшения в течение 5 дней – продлить до 10 дней (CPI), при легкой и среднетяжелой степени заболевания – не использовать. Что касается хлорохина / гидроксихлорохина (в т. ч. в комбинации с азитромицином), то для профилактики или лечения COVID-19 его рекомендуется **не применять** (AI–AIII).

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

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 над 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 результаты клинических исследований по эффективности и безопасности применения отдельных лекарственных средств у детей с COVID-19 отсутствуют!**

Симптоматическая терапия

Пациенты с лихорадкой > 38,5 °С, приносящей дискомфорт, следует использовать физические методы охлаждения, парацетамол в возрастных дозировках. Рекомендации не применять нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен и др.) не поддерживаются ЕМА, ВОЗ и экспертным сообществом [129]. При выраженных судорогах следует применять антиконвульсанты (не путать с подергиванием мышц как симптомом болезни!).

Оксигенотерапия

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

Противовирусная терапия

В настоящее время **доказанной *in vitro*** противовирусной активностью против SARS-CoV-2 обладают 3 препарата: **ремдесивир** [130], комбинация **лопинавира / ритонавира** [131] и **гидроксихлорохин** [132]. Но и эти препараты из рекомендаций удалены. По результатам клинического исследования (КИ) применения **лопинавира / ритонавира** продемонстрирована **его неэффективность** [132].

Доступны результаты КИ [133] (без контрольной группы) применения **ремдесивира** у тяжелых пациентов, в ходе которого отмечено **улучшение дыхательной функции на 68 %**. Клинические исследования ремдесивира продолжаются.

В начале эпидемии появились сведения о высокой эффективности гидроксихлорохина (в т. ч. в сочетании с азитромицином) у пациентов с COVID-19 [134, 135], а также обзоры по возможностям его применения с учетом противовирусной активности в исследованиях *in vitro* и *in vivo* [136]. В последнее время увеличивается число работ, свидетельствующих **об отсутствии позитивных результатов** лечения COVID-19 гидроксихлорохином, более того, установлено утяжеление состояния больных и **нарастание сердечной недостаточности**, особенно среди получающих гидроксихлорохин в сочетании с азитромицином. Поэтому из последних рекомендаций (ВОЗ, CDC) гидроксихлорохин удален.

Осельтамивир и другие противогриппозные лекарственные средства рекомендованы только при лечении гриппа. Осельтамивир и другие противогриппозные средства могут применяться только у пациентов, инфицированных вирусом гриппа. У детей из Китая, заболевших COVID-19, чаще всего определялись вирусы гриппа А или В (в КНР вакцинированы от гриппа очень небольшая часть населения, в т. ч. детского).

Умифеновир и препараты интерферонов применялись у пациентов из Китая с COVID-19, однако отсутствуют доказательства их эффективности и безопасности в специально организованных клинических исследованиях.

Антибактериальные препараты

Следует избегать неоправданного применения антибактериальных препаратов, особенно широкого спектра действия. Необходимо мониторинг состояния ребенка с коинфекцией, признаками присоединения бактериальной или грибковой инфекции. При подтверждении патогена назначается антибактериальная или противогрибковая терапия. При применении азитромицина у пациентов с COVID-19 отмечено увеличение интервала QT, поэтому его с осторожностью используют только в стационарных условиях.

Глюкокортикостероиды

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

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 основании представлена идея о применении у них биологических агентов, например тоцилизумаба. За прошедшие месяцы биологические агенты доказали свою эффективность и при лечении COVID-19 (купирование «цитокинового шторма»), и при снижении риска госпитализации и тяжелого течения у пациентов с различными иммуновоспалительными болезнями (ревматическими заболеваниями, ВЗК и др.). В России многие дети с системным воспалительным синдромом вылечены без применения биологической терапии.

Еще одной возможной опцией может стать применение цинка пиритиона, доказанно ингибирующего активность коронавируса в исследованиях *in vitro* [137]. А также применение витамина D, данные по которому пока сводятся к концепции снижения вероятности тяжелого течения и госпитализации у групп риска, в связи с этим 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 (при помощи коагулографии).

Иммуноглобулины

Применялись у тяжелых пациентов в начале пандемии, эффективность не определена, из последних рекомендаций удалены. Интерес вновь возник в последнее время, но уже в связи с педиатрическим системным воспалительным синдромом.

Респираторная поддержка

Неинвазивная или инвазивная (только жизнеспасающая) вентиляция легких, при неэффективности – ЭКМО. Появились многочисленные сведения о том, что летальные исходы чаще наблюдаются у лиц, получающих ИВЛ, причем в Российской Федерации – у детей.

Поддержка циркуляции

Следить за объемами вводимых жидкостей, улучшение микроциркуляции, вазоактивные препараты и мониторинг гемодинамики – по необходимости. Есть данные об ухудшении после введения неоправданно больших объемов жидкостей (!).

Психотерапия

Психологическое консультирование необходимо для скорейшего выздоровления. Для пациентов детского возраста (более старших возрастов), особенно с проявлениями фобий, тревожности, психологических расстройств, показана активная психологическая поддержка и лечение. В целом дети и подростки демонстрируют снижение когнитивных функций примерно в 30 % случаев, прежде всего при предшествующих проблемах. Именно поэтому психологическая реабилитация абсолютно необходима всем детям, перенесшим COVID-19, в т. ч. в легкой и бессимптомной форме. Методика реабилитации подробно описана в методических рекомендациях Минздрава РФ [15].

Профилактика

Плановые прививки детям не приостанавливаются! Напротив, необходимо продолжать первичную вакцинацию младенцев в соответствии с рутинными программами для предотвращения угрозы вспышек и эпидемий, как например, кори, полиомиелита (ВОЗ). Подробно вакцинация представлена в соответствующем разделе рекомендаций Минздрава РФ и на сайте Союза педиатров России. В США, например, еще 24.03.20 CDC разместило рекомендацию о строгом следовании схеме рутинной иммуниза-

ции детей, прежде всего первых 24 мес. жизни; 8 мая опубликован отчет CDC [138] 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 т. ч. 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: в 2020 г. по сравнению с 2019 г. вакцинировано на 3 с лишним миллиона детей меньше, в т. ч. 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 [139].

Дополнительные неутешительные факты, свидетельствующие о существенном снижении (в среднем на 33 %) уровня вакцинации в 2020 г. по сравнению с 2019 г., приводят американские врачи, хотя в группе 19–49-летних отмечено снижение на 60,5 %, а среди лиц в возрасте 65 лет и старше — на 83,1 % [140]. В этих условиях привлекается внимание к необходимости использовать летние и осенние месяцы для широкого охвата населения вакцинацией. В приоритете должны быть прививки для беременных от дифтерии, коклюша, столбняка (Tdap) ацеллюлярными вакцинами, иммунопрофилактика кори, краснухи, паротита среди взрослых, вакцинация от сезонного гриппа в конце лета 2020 г., а также от пневмококка и гемофильной палочки типа b.

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

Первостепенная значимость для педиатрической популяции должна уделяться выполнению первичных схем иммунизации в младенческом возрасте, преимущественно с использованием комбинированных вакцин, в четком соответствии с национальным календарем профилактических прививок и стандартными рекомендациями. Восприимчивых лиц и пациентов из групп риска старше 18 лет важно успеть вакцинировать против пневмококковой инфекции, гемофильной инфекции типа b, сезонного гриппа до начала осеннего подъема респираторной заболеваемости.

Поддержание иммунитета

Сбалансированное питание, адекватная физическая нагрузка, регулярное медицинское наблюдение и избегание чрезмерных нагрузок — действенные меры предотвращения заражения, так же как и эмоциональная стабильность и ментальная активность. Последние работы [141] выдвигают гипотезу о защитном действии диет с включением «ферментированных овощей» (квашеной капусты, например)

и других продуктов ферментирования (домашние створоженные йогурты, кефир и квас с использованием домашних заквасок и др.) при снижении заболеваемости и смертности от COVID-19. Вакцинация — эффективный путь предотвращения заражения. Вакцины разрабатываются.

Источники информации и знания людей

Обработав *big data* по запросам в поисковой системе Google о вирусе SARS-CoV-2 и таких симптомах COVID-19, как аносмия / гипосмия и агевзия / дисгевзия, и наложив полученные кривые на таковые динамики появления новых случаев коронавирусной болезни в разных регионах мира, группа профессора Bousquet из Монпелье пришла к удивительному выводу, что вал запросов на несколько дней опережает волну случаев (неопубликованные данные). Таким образом, интернет-ресурсы могут служить своего рода подсказкой приближения «инфекционного цунами», каковым, безусловно, сегодня является COVID-19. И еще о масс-медиа. Индийские исследователи [142] провели опрос 1 246 респондентов (744 медицинских работника и 502 гражданина, не имеющих отношения к медицине). Среди опрошенных (более 94 % были этническими индусами) 80 % медиков и 82 % обывателей боялись заразиться новой КВИ, причем > 90 % опрошенных обеих групп предпринимали соответствующие меры для собственной защиты от вируса; 98 % медицинских работников и 97 % граждан считали затруднение дыхания основным симптомом COVID-19, об отсутствии таргетной противовирусной терапии знали 28,9 % медработников и 26,5 % граждан, при этом информацию респонденты черпали из совершенно разных источников: медики — на официальных медицинских сайтах (ВОЗ, CDC, NIN, NEJM и т. д.), остальные граждане — из средств массовой информации (телевидение, социальные сети — *WhatsApp*, *Instagram*, *Telegram*, *TikTok*). Таким образом, вопрос об источниках достоверной информации по теме COVID-19, в т. ч. у детей, особенно актуален.

Заключение

Итак, в данном обзоре рассмотрены современные представления о течении, особенностях проявления лечения, исходах и профилактике новой КВИ у детей и пациентов других категорий, однако в условиях продолжающейся пандемии следует внимательно отслеживать и анализировать появляющуюся новую информацию о данном заболевании.

Литература / References

- Ogimi C., Kim Y.J., Martin E.T. 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. Chang L.Y., Lu C.Y., Chao P.L. 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.
Биоград. Часто задаваемые вопросы по коронавирусной инфекции кошек. Доступно на: <https://www.biograd.ru/content/часто-задаваемые-вопросы-по-коронавирусной-инфекции-кошек> / Biograd. [Frequently asked questions about coronavirus infection in cats]. Available at: <https://www.biograd.ru/content/часто-задаваемые-вопросы-по-коронавирусной-инфекции-кошек> (in Russian).
3. 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.
4. Letko M., Marzi A., Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat. Microbiol.* 2020; 5 (4): 562–569. DOI: 10.1038/s41564-020-0688-y.
5. 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.
6. Khara R., Clark C., Lu Y. et al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers with the risk of hospitalization and death in hypertensive patients with coronavirus disease-19. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, May 19]. DOI: 10.1101/2020.05.17.20104943.
7. WebMD. Coronavirus in kids and babies. Available at: <https://www.webmd.com/lung/coronavirus-covid-19-babies-children#1> [Accessed: May 19, 2020].
8. 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 / Rusinova D.S., Nikonov E.L., Namazova-Baranova L.S. et al. [Primary observational results on children who have been exposed to COVID-19 in Moscow]. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2020; 17 (2): 95–102. DOI: 10.15690/pf.v17i2.2095 (in Russian).
9. Jackson D.J., Busse W.W., Bacharier L.B. 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.
10. 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.
11. Gemmati D., Bramanti B., Serino M.L. 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.
12. Zang R., Gomez Castro M.F., McCune B.T. 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.
13. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7. (03.06.2020). Доступно на: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf / Ministry of Health of the Russian Federation. [Temporary guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 7. 03.06.2020]. Available at: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf (in Russian).
14. 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_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf / Ministry of Health of the Russian Federation. [Guidelines: Features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by new coronavirus infection (COVID-19) in children. Version 2 (03.07.2020)]. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf (in Russian).
15. 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.
16. Lee P.I., Hu Y.L., Chen P.Y. 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.
17. Molloy E.J., Bearer C.F. COVID-19 in children and altered inflammatory responses. *Pediatr. Res.* 2020; 88 (3): 340–341. DOI: 10.1038/s41390-020-0881-y.
18. 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.
19. 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.
20. Zhang J., Wang S., Xue Y. Fecal specimen diagnosis 2019 novel coronavirus-infected pneumonia. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (6): 680–682. DOI: 10.1002/jmv.25742.
21. 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.
22. Ji L.N., Chao S., Wang Y.J. 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.
23. Rahimzadeh G., Noghabi M.E., Elyaderani F.K. 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.
24. Park J.Y., Han M.S., Park K.U. 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.
25. Kam K.Q., Yung C.F., 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.
26. 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.
27. Смирнов В.С., Тоголян А.А. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции. *Инфекция и иммуни-*

- mem. 2020; 10 (2): 259–268. DOI: 10.15789/2220-7619-III-1440 / Smirnov V.S., Totolyan A.A. [Innate immunity in coronavirus infection]. *Infektsiya i immunitet*. 2020; 10 (2): 259–268. DOI: 10.15789/2220-7619-III-1440 (in Russian).
28. Mehta P., McAuley D.F., 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.
 29. Ngu S.C., 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.
 30. Krzysztof N.J., Christoffer L.J., Rahul K. et al. (2020). Age, inflammation and disease location are critical determinants of intestinal expression of Sars-Cov-2 receptor Ace2 and Tmprss2 in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2020; 159 (3): 1151–1154. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.030.
 31. Paediatric Intensive Care Society. PICS Statement regarding novel presentation of multi-system inflammatory disease. Available at: <https://pccsociety.uk/news/pics-statement-regarding-novel-presentation-of-multi-system-inflammatory-disease>
 32. 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.
 33. 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].
 34. NYC Health. 2020 Health Alert #13: Pediatric multi-system 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].
 35. Greene A.G., 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.
 36. 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.
 37. Waltuch T., Gill P., Zinns L.E. 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.
 38. 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.
 39. 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.
 40. 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].
 41. 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>
 42. 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.
 43. Taquet M., Quoiach J., Eiko I.F. 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.
 44. Willson F.P. Many people lack protective antibodies after COVID-19 infection. *Medscape*. 2020, Jun. 24. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/932715>
 45. 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.
 46. Van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H. 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.
 47. van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H. et al. Aerosol and surface stability of Sars-Cov-2 as compared with Sars-Cov-1. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (16): 1564–1567. DOI: 10.1056/NEJMc2004973.
 48. Chia P.Y., Coleman K.K., Tan Y.K. 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.
 49. West R., Michie S., Rubin G.J., 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.
 50. Kam K.Q., Yung C.F., 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.
 51. 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.
 52. 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.
 53. 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.
 54. Young B.E., Ong S.W., 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.
 55. Cao Q., Chen Y.C., Chen C.L. 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.
 56. 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.

57. Stadnytskyi V., Bax C.E., 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.
58. 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.
59. 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.
60. Holshue M.L., 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.
61. 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.
62. 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.
63. Hosier H., Farkadian S., Morotti R.A. et al. SARS-CoV-2 infection of the placenta. *MedRxiv*. [Preprint. Posted: 2020, May 12]. DOI: 10.1101/2020.04.30.20083907.
64. Lackey K.A., Pace R.M., Williams J.E. 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.
65. 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.
66. Guan W.J., Ni Z.Y., 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.
67. 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): 145–51. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003 (in Chinese).
68. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
69. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Коронавирусная инфекция у детей (состояние на февраль 2020). *Педиатрическая фармакология.* 2020; 17 (1): 7–11. / Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A. [Coronavirus infection in children (Situation on February 2020)]. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2020; 17 (1): 7–11. DOI: 10.15690/pf.v17i1.2076 (in Russian).
70. 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.
71. Coronavirus (COVID-19) in India – statistics and facts. Published by Sandhya Keelery. *Statista.* 2020, Sep. 15. Available at: <https://www.statista.com/topics/6135/coronavirus-covid-19-outbreak-in-india/>
72. Gudbjartsson D.F., 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.
73. Oran D.P., Topol E.J. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Ann. Intern. Med.* 2020; 173 (5): 362–367. DOI: 10.7326/M20-3012.
74. 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>
75. 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.
76. Chen Z.M., Fu J.F., 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.
77. 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.
78. Zheng F., Liao C., Fan Q.H. 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.
79. Henry B.M., 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.
80. 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.
81. Worcester S. COVID-19 characteristics differ in children vs adults. *Medscape.* 2020, Mar. 13. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/926805>
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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
86. Lu X., Liqiong Z.L., Du H. et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (17): 1663–1665. DOI: 10.1056/NEJMc2005073.
87. Chan J.F., Yuan S., Kok K. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 514–523. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
88. 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.
89. 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.

90. 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.
91. Davies N.G., 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.
92. Oran D.P., Topol E.J. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A narrative review. *Ann. Intern. Med.* 2020, Sep. DOI: 10.7326/M20-3012.
93. Shekerdemian L.S., Mahmood N.R., Wolfe K.K. 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.
94. Boulos M.N., Geraghty E.M. 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.
95. 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.
96. Wang W., Xu Y., Gao R. et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*. 2020; 323 (18): 1843–1844. DOI: 10.1001/jama.2020.3786.
97. 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.
98. 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>
99. World Health Organization. COVID-19 and breastfeeding. Available at: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/breastfeeding-and-covid-19>
100. 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.
101. Marzano A.V., 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.
102. Genovese G., Colonna C., Marzano A.V. 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.
103. Moore J.T., Ricaldi J.N., Rose C.E. 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.
104. Politi L.S., 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.
105. Benameur K., Agarwal A., Auld S.C. 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.
106. 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.
107. Zubair A.S., McAlpine L.S., 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.
108. Postolache T.T., Benros M.E., Brenner L.A. Targetable biological mechanisms implicated in emergent psychiatric conditions associated with SARS-CoV-2 infection. *JAMA Psychiatry*. [Preprint. Posted: 2020, Jul. 31]. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.2795.
109. Guo L., Ren L., Yang S. et al. Profiting early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (15): 778–785. DOI: 10.1093/cid/ciaa310.
110. Gao Y., Li T., Han M. et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (7): 791–796. DOI: 10.1002/jmv.25770.
111. Cummings M.J., Baldwin M.R., Abrams D. et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10239): 1763–1770. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2.
112. 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.
113. DeBiasi R.L., 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.
114. 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.
115. 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.
116. Gianfrancesco M., Hyrich K.L., 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.
117. 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.
118. 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.
119. Rasmussen S.A., Smulian J.C., Lednicki J.A. 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.
120. Parazzini F., Bortolus R., Mauri P.A. 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.

121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. COVID-19 Treatment Guidelines. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov> [Accessed: June 29, 2020].
127. Boulware D.R., Pullen M.F., Bangdiwala A.S. 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.
128. FitzGerald G.A. Misguided drug advice for COVID-19. *Science.* 2020; 367 (6485): 1434. DOI: 10.1126/science.abb8034.
129. Sheahan T.P., Sims A.C., Leist S.R. 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.
130. Martinez M.A. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020; 64 (5): e00399-20. DOI: 10.1128/AAC.00399-20.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. Advisory on the use of hydroxy-chloroquine as prophylaxis for SARS-CoV-2 infection. *Scribd.* Available at: <https://ru.scribd.com/document/452876030/Advisory-on-the-Use-of-Hydroxy-chloroquin-as-Prophylaxis-for-SARS-CoV-2-Infection-1>
136. Velthuis A.J., van den Worm S.H., Sims A.C. 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.
137. Santoli J.M., Lindley M.C., DeSilva M.B. 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.
138. Gellin B. Why vaccine rumours stick – and getting them unstuck. *Lancet.* 2020; 396 (10247): 303–304. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)31640-8.
139. Bramer C.A., Kimmins L.M., 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.
140. Bousquet J., Anto J.M., 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.
141. Parikh P.A., Shah B.V., Phatak A.G. et al. COVID-19 pandemic: Knowledge and perceptions of the public and healthcare professionals. *Cureus.* 2020; 12 (5): e8144. DOI: 10.7759/cureus.8144.

Поступила 15.08.20
Received: August 15, 2020

Информация об авторах / Author Information

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, президент Союза педиатров России; руководитель Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Министерства здравоохранения Российской Федерации; вице-президент Глобального педиатрического пульмонологического альянса; тел.: (499) 400-47-33; e-mail: leyla.s.namazova@gmail.com

Leyla S. Namazova-Baranova – Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, President of the Union of Pediatricians of Russia; Head of Pediatrics and Child Health Research Institute of the “Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences”, Ministry of Education and Science of Russia; Head of Faculty Pediatrics Department, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Federal Russian

National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Pediatric Specialist in Preventive Medicine, Healthcare Ministry of Russia; Vice-President of the Global Pediatric Pulmonological Alliance; tel.: (499) 400-47-33; e-mail: leyla.s.namazova@gmail.com

Баранов Александр Александрович – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, Почетный президент Союза педиатров России; главный внештатный специалист-педиатр Министерства здравоохранения Российской Федерации; советник руководителя Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 137-01-97; e-mail: baranov@pediatr-russia.ru

Aleksandr A. Baranov – Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honorary President of the Union of Russian Pediatricians; Chief Pediatrician of Healthcare Ministry of Russia; Advisor to the Head, Pediatrics and Child Health Research Institute of the “Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences”, Ministry of Education and Science of Russia; tel.: (499) 137-01-97; e-mail: baranov@pediatr-russia.ru