

COVID-19: уроки педиатрической науки и практики

Л.А. Харитоновна, К.И. Григорьев

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва, Россия

COVID-19: Lessons from pediatric science and practice

L.A. Kharitonova, K.I. Grigoriev

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Пандемия новой тяжелой инфекции, объявленная Всемирной организацией здравоохранения в прошлом году, продолжает развиваться. В определенной степени эпидемия затронула детское население; дети не оставались вне распространения COVID-19, причем это касается даже новорожденных. В лекции представлены сводные данные о результатах клинических наблюдений в Түшинской детской городской клинической больнице Москвы и из научных источников. Новое заболевание — действительно новое. Это касается его патогенеза, диагностики, тактики лечения с использованием современных лекарственных средств. Педиатры впервые столкнулись с невероятной ситуацией, когда взрослые болеют тяжелее, чем дети. Отмечено, что, в связи с ограниченным сроком и количеством наблюдений, все рекомендации, существующие на данном этапе, носят временный характер и, без сомнения, подлежат уточнению. Большая часть информации, касающаяся воздействия COVID-19 на ребенка, находится в стадии клинических исследований и на пути к внедрению в педиатрическую практику.

Ключевые слова: дети, COVID-19, SARS-CoV-2, «красная» зона.

Для цитирования: Харитоновна Л.А., Григорьев К.И. COVID-19: уроки педиатрической науки и практики. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(2): 142–152. DOI: 10,21508/1027–4065–2022–67–2–142–152

The pandemic of a new severe infection, announced by the World Health Organization last year, is still spreading. To a certain extent, the epidemic has affected the pediatric population. Children have not been left out of the spread of COVID-19, and this applies even to newborns. The lecture presents summary data on the results of clinical observations both in the Tushino Children's City Clinical Hospital in Moscow and scientific sources. A new disease is really new. This applies to its pathogenesis, diagnosis, treatment tactics with the use of modern medicines. For the first time, pediatricians are faced with the incredible situation where adults are more severely affected than children. It was noted that due to the limited period and scarce observations, all recommendations existing at this stage are temporary and undoubtedly subject to clarification. Most information regarding the impact of COVID-19 on a child is in clinical trials and is en route to be introduced into pediatric practice.

Key words: Children, COVID-19, SARS-CoV-2, «red» zone.

For citation: Kharitonova L.A., Grigoriev K.I. COVID-19: Lessons from Pediatric Science and Practice. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(2): 142–152 (in Russ). DOI: 10,21508/1027–4065–2022–67–2–142–152

COVID-19 (COrona Virus Disease) — новая инфекция, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2. Заболевание из локальной вспышки за несколько месяцев превратилось в пандемию, создав проблемы для современного здравоохранения и функционирования государственного аппарата. В России COVID-19 внесен в перечень заболеваний, представляющих особую опасность для окружающих.

COVID-19 как заболевание определило взрыв научных изысканий. Чуть более чем за год по теме было опубликовано десятки тысяч статей. Например,

статью М. Hoffmann и соавт. [1], представляющих ведущие немецкие, австрийские и российские университеты, описавших патогенез развития заболевания, за 1,5 года после публикации процитировали в научных журналах 13 155 раз, а фундаментальный обзор польских ученых в американском журнале «Клиническая микробиология» с участием студентов-медиков базируется на 425 научных источниках [1, 2]. Создание вакцины и успешное окончание III фазы испытаний «Спутник-V», результаты которых опубликованы в окончательном виде в журнале «Lancet», по определению главы европейской дипломатии Ж. Борреля, внесло серьезный вклад в достижения человечества [3].

По данным Всемирной организации здравоохранения, на 21 декабря 2021 г. во всем мире зарегистрировано 274,6 млн подтвержденных случаев заболевания COVID-19, в том числе 5,3 млн случаев смерти. При этом среди пациентов с диагностированным COVID-19 дети составили около 5%; из них 50% — подростки в возрасте 10–18 лет, а 25% — дети первых 2 лет жизни. Долгое время существовало мнение

© Харитоновна Л.А., Григорьев К.И., 2022

Адрес для корреспонденции: Харитоновна Любовь Алексеевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Григорьев Константин Иванович — д.м.н., проф. кафедры педиатрии с инфекционными заболеваниями у детей факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова
e-mail: k-i-grigoriev@yandex.ru

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

о коронавирусной инфекции как о достаточно безобидном заболевании. При высокой распространенности респираторных форм CoV-инфекции, более половины случаев протекали бессимптомно. Только у детей с ослабленным иммунитетом, младенцев, пожилых людей и лиц с легочными заболеваниями коронавирусы вызывали респираторные, еще реже — септические осложнения. Эти сведения вошли в резонанс с клиническими данными, которые были зафиксированы при появлении «новых коронавирусов» — SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2. Здесь коэффициенты заболеваемости и летальности значительно превысили таковые при ранее известных коронавирусных инфекциях.

Этиология и патогенез

Коронавирусы (CoV) представляют собой одноцепочечные РНК-вирусы, одни из самых крупных, поскольку содержат от 26 тыс. до 30 тыс. нуклеотидов. Благодаря интегрированным в оболочку крупным (до 20 нм) пепломерам, напоминающим корону, семейство этих вирусов получило название *Coronaviridae*. Из 4 родов коронавирусов (α , β , γ , δ) 7 коронавирусов идентифицированы как вызывающие заражение людей. Их классифицируют как α -CoV (HCoV-229E и -NL63) и β -CoV (HCoVOC43, HCoV-NKUI, MERS-CoV, SARS-CoV, SARS-CoV-2). Последние 3 — высокопатогенные варианты, случаи заболевания зарегистрированы впервые в XXI веке. Коронавирус SARS-CoV, вызвавший эпидемию 2002–2004 гг., был распространен в 37 странах; с 2004 г. новых случаев не отмечалось. Коронавирус MERS-CoV — возбудитель ближневосточного респираторного синдрома — циркулирует по настоящее время. Коронавирус SARS-CoV-2 — возбудитель COVID-19, впервые был обнаружен в октябре 2019 г.

SARS-CoV-2 принадлежит к коронавирусам линии β . Характерная особенность строения вируса — «шипы» или булавовидные выступы на его поверхности. Шип-белок служит проводником для внедрения вируса в клетку. Известно несколько рецепторов, к которым вирус проявляет сродство. Прежде всего выделяют спайковый/шип белок S как основной фактор, определяющий тропизм к клеткам человека и патогенность SARS-CoV2 [4]. S-белок SARS-CoV-2 существует как тример, содержащий около 1300 аминокислот, а каждый мономер размером 300–400 аминокислот составляет рецепторно-связывающий домен, который непосредственно участвует в распознавании рецепторов клеток хозяина. Методом геномного профилирования рецепторов с помощью белка S в качестве мишени выявлено сродство к поверхностным рецепторам, прежде всего к ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2), а также ASGR1 (Asialoglycoprotein Receptor 1) и KREMEN1 (Receptor for Dickkopf proteins), находящихся в различных органах [5]. Наличие специфических рецеп-

торов к коронавирусной инфекции в клетках разных органов человека позволяют объяснить, почему SARS-CoV-2 может формировать самые причудливые клинические проявления. Белок S инициируется сериновой протеазой TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2), фурином и pH-чувствительной протеазой CTSN (Cathepsin L), которые разрезают S-белок шипа коронавируса, связанный с рецептором ACE2, и вирус проникает в клетку.

Рецепторы ACE2 содержат около 10% клеток дыхательных и кишечных тканей. Это бокаловидные клетки слизистой оболочки носа, клетки легких, известные как пневмоциты типа II, энтероциты тонкой кишки. Фурин также находится во многих тканях человека, включая легкие, печень и желудочно-кишечный тракт. Все это обеспечивает возможность SARS-CoV2 атаковать несколько органов одновременно [6]. Рецепторы ACE2 содержатся в клетках эндотелия внутренней поверхности сосудов. Предполагается, что SARS-CoV-2 через инициацию альвеолоцитов дыхательного тракта вызывает воспалительный ответ с активацией провоспалительных цитокинов, в результате чего формируется лимфоцитарный эндотелиит, страдают терминальные сосуды жизненно важных органов; этот процесс составляет важное звено патогенеза заболевания. Если для эпителия ротоносоглотки, бронхов, легких и кишечника возможен прямой путь для вхождения вирусов в клетку, то для эндотелия сосудов нужны дополнительные опции. Первый кандидат на доставку вируса — тромбоциты, которые, благодаря HLA-рецепторам, связывают вирус и доставляют его к макрофагам для инициации иммунного ответа. Помимо этого, они потребляются эндотелиальными клетками естественным путем, как продукт их питания, и «заселяют» вирусом эндотелиальные клетки сосудов, сердца и конечностей, минуя рецепторы ACE1 и ACE2 [7]. Локальное воспаление стенок сосудов и капилляров приводит к повышенному выбросу фактора Виллебранда в кровь, который провоцирует образование тромбов [8]. В результате возникают выраженные повреждения органов дыхания, внутренних органов, системы гемостаза и центральной нервной системы [9]. Другое направление патогенеза COVID-19, наряду с воспалением, это, безусловно, гипоксия, которая служит и основным клиническим симптомом.

В центральную нервную систему (ЦНС) вирус попадает разными путями: транссинаптический трансфер непосредственно через инфицированные нейроны, проникновение через зрительный нерв или клетки эндотелия сосудов, миграция с лейкоцитами через гематоэнцефалический барьер. Поражение ЦНС происходит либо при прямом воздействии вируса SARS-CoV-2, либо как результат иммунных реакций, связанных с провоспалительными цитокинами [10].

Существует еще одно звено — функция кишечной микробиоты. В результате воспалительного

процесса и гипоксии существенно снижается продукция антимикробных пептидов. Опосредованно SARS-CoV-2 меняет гормонально-иммунные связи в цепочке «микробиота кишечника — мозг». Нарушения микробиоты коррелируют с тяжестью заболевания, а измененный состав микробиоты сохраняется и после разрешения респираторных симптомов и элиминации SARS-CoV-2, определяя ход восстановительного периода [11].

Серьезные изменения касаются гемостаза при COVID-19. Результаты электронной микроскопии свидетельствуют о наличии значительного повреждения эндотелиальных клеток, связанного с проникновением в клетки SARS-CoV-2, распространенного тромбоза мелких сосудов, микроангиопатии, окклюзии капилляров альвеол и признаков неоангиогенеза. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания развивается, как правило, на поздних стадиях заболевания. К сожалению, он редко заканчивается выздоровлением. У больных COVID-19 часто находят артериальный и венозный тромбоз [12].

«Мультисистемный воспалительный синдром, связанный с COVID-19» (MIS-C) — самое опасное проявление COVID-19, послужившее причиной назвать его «новым» заболеванием [13]. Мультисистемный воспалительный синдром обычно возникает после появления антител, поэтому в патогенезе могут быть задействованы aberrантные клеточные или гуморальные адаптивные иммунные ответы. Антитела усиливают тяжесть инфекции, вызывая воспаление или опосредуя повреждение органов. Клиническое сходство между мультисистемным воспалительным синдромом и болезнью Кавасаки подразумевает естественную генетическую схожесть, поддерживая гипотезу, что SARS-CoV-2 возникает из-за aberrантных Т- или В-клеточных реакций. При этом генетика болезни Кавасаки прямо указывает на то, что дети, несущие варианты в генах, которые регулируют Т- и В-клеточные ответы, подвержены более высокому риску заболевания [14].

К счастью, «цитокиновый шторм» у детей с COVID-19 — это совсем иная ситуация, чем классический «цитокиновый шторм», например у пациентов с ревматическими болезнями. Инфекция SARS-CoV-2 у детей вызывает не генерализованный «цитокиновый шторм», а обычное повышение концентрации специфических цитокинов [15]. У детей обнаружена более высокая экспрессия интерлейкина-17А, который помогает мобилизовать иммунный ответ на ранней стадии инфекции, и интерферона- γ , который борется с репликацией вируса. Их уровень коррелирует с возрастом, чем меньше ребенок, тем концентрация цитокинов выше [16].

Эпидемиология

Источником инфекции служит больной человек, в том числе находящийся в инкубационном

периоде заболевания. Заражение детей происходит преимущественно в семейных очагах или медицинских организациях. Инкубационный период у детей, как и во взрослой популяции, составляет ≥ 1 –14 дней, хотя считается, что у детей инкубационный период длится в среднем 3 дня (0–24 дня).

Основной механизм передачи — аэрогенный (воздушно-капельный и воздушно-пылевой). Возможен контактный путь через руки, предметы и поверхности, контаминированные вирусом. Вирус SARS-CoV-2 обнаружен в кале, что предполагает фекально-оральный механизм передачи. Больной становится заразным в инкубационном периоде. Трансмиссия/размножение вируса начинается за 1–2 дня до появления клинических симптомов. Выделяемый от больного при разговоре/чихании аэрозоль из частиц, в том числе содержащих коронавирус, находится в воздухе в подвешенном состоянии в течение 14 мин, за которые другие граждане могут легко его вдохнуть [17]. Вирус сохраняется в аэрозольной форме около 2 ч, на пластиковых/металлических поверхностях — до 6–8 ч, на волосах — до 3 дней, в помещении, где находился пациент, — несколько суток. Есть и весьма отличные от этих данных наблюдения [18, 19]. РНК вируса обнаруживают у детей на назофарингеальных swabs за 1–3 нед до проявления болезни, в фекалиях — от 5 до 28 дней после начала болезни и дольше, хотя и не всегда в активной форме [20]. SARS-CoV-2 живет в желудочно-кишечном тракте дольше, чем в дыхательной системе. Продолжительность вирусывыделения из респираторного тракта с момента появления симптомов составляет в среднем $11,1 \pm 5,8$ дня, а из желудочно-кишечного тракта — $23,6 \pm 8,8$ дня; обнаружить РНК вируса в фекалиях можно в течение 1 мес и дольше, даже если мазки из носоглотки или зева были отрицательными [21].

Дети восприимчивы к COVID-19, но тестирование детского населения в очагах подтверждает их низкую инфицированность. В США из всех зарегистрированных больных COVID-19 только 1,7% были дети, а они составляют 22% населения. Сопоставим данные по России: за первые 6 мес 2020 г. в РФ зарегистрированы 47 712 детей, заболевших COVID-19, что составило 8,4% от общего числа заболевших [22]. Общая инфицированность педиатрической популяции в разгар эпидемии на примере Московской области достигала 0,07% [23].

В научной литературе нет ни одного описания выделения РНК вируса от новорожденного, из околоплодных вод или тканей плаценты. Нет доказательств внутриутробного заражения, вертикальной передачи от матери к плоду; отсутствуют доказательства передачи SARS-CoV-2 через женское молоко. У новорожденных зафиксировано лишь постнатальное заражение от женщин с подтвержденной инфекцией COVID-19, протекавшей с пневмонией [24]. Наибольший «вклад» в распространение COVID-19

вносят больные 15–34 лет (особенно лица в возрасте 20–24 лет) по сравнению с лицами 35–49 лет, подростками 10–14 лет и более младшими детьми, что определяет ряд мер, которые должны быть дифференцированно организованы именно в этих возрастных группах [25]. Малосимптомное течение превращает детей в бессимптомных носителей болезни, а это ¼ детей с установленным диагнозом.

Клиническая картина

Первая стадия COVID-19 связана с репликацией вируса, длится 3–7 дней — это период, когда противовирусная терапия наиболее эффективна. Вторая стадия связана с ответом иммунной системы на вирус SARS-CoV-2, длится до 7 сут. Происходит патологическая активация системы гемостаза с диффузным тромбообразованием, при «цитокиновом шторме» инициируется тромбоз сосудов, который может образовываться в любых органах, хотя типичной локализацией признаются сосуды легких. Третья стадия COVID-19 или выздоровление наступает через 2–3 нед от момента начала заболевания; при неблагоприятном течении с развитием осложнений сроки выздоровления значительно отодвигаются.

Существуют различия в клиническом течении COVID-19 у детей и взрослых. Так, у детей COVID-19 часто протекает без лихорадки, кашля, затруднения дыхания. Описаны следующие клинические варианты течения COVID-19:

- острая респираторная вирусная инфекция (поражение только верхних отделов дыхательных путей);
- пневмония без дыхательной недостаточности или с острой дыхательной недостаточностью;
- острый респираторный дистресс-синдром;
- мультисистемный воспалительный синдром у детей.

У детей реже регистрируются осложнения. Известны единичные летальные исходы, в основном у младенцев и детей дошкольного возраста с хронической патологией. Во многих случаях связь летальности с COVID-19 вызвала сомнения, так как имелась сочетанная инфекция с присоединением других патогенов (грипп, респираторно-синцитиальный вирус, *Mycoplasma pneumoniae* и др.) на фоне основной болезни. По данным Минздрава России, из 50 тыс. детей, которым был подтвержден диагноз, в реанимационных отделениях наблюдалось около 200 (0,4%).

К клиническим симптомам, встречающимся у детей, редко относятся ринит/назофарингит; свистящее дыхание; недомогание/головная боль/миалгии /нарушение сознания/судороги. К клиническим проявлениям, которые у детей с манифестной формой COVID-19 встречаются относительно часто, относятся следующие:

- лихорадка/субфебрилитет (в 20 и 55% случаев соответственно);

- кашель (у 75%);
- фарингит/боль в горле (20 и 30%);
- легкая диарея (5–40%);
- разнообразные кожные сыпи (10–25%);
- «ковидные пальцы» в отсутствие иных симптомов болезни (болезненность пальцев или отдельных фаланг с признаками кожного васкулита, внешне похожего на отморожение; симптом можно использовать как патогномоничный для установления диагноза COVID-19 у детей).

Новорожденный считается потенциально инфицированным SARS-CoV-2 в следующих случаях: рожденный от матери, у которой выявлен подтвержденный случай COVID-19 за 14 дней до родов; рожденный от матери с подозрением на инфицирование SARS-CoV-2, в том числе находившейся на самоизоляции; новорожденный до 28 дней постнатального периода в случае его контакта с инфицированными/потенциально инфицированными SARS-CoV-2; при положительном результате исследования биоматериала на ПНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот вне зависимости от наличия или отсутствия клинической картины [26]. Н. Zhu и соавт. [27] выделяют у новорожденных следующие варианты течения COVID-19: бессимптомное с нормальной картиной легких по данным компьютерной томографии; раннее и быстро закончившееся вирусное выделение; осложнения в перинатальном/постнатальном периоде у неинфицированных новорожденных от матерей, болевших COVID-19.

Сведения о поражении желудочно-кишечного тракта при COVID-19 в большинстве случаев относятся к педиатрическим пациентам. Такие симптомы, как диарея, анорексия, тошнота и рвота у детей иногда служат единственными проявлениями болезни. Кишечный синдром может быть самым ранним признаком инфекции COVID-19, но из-за неспецифичности симптоматики диагноз новой коронавирусной инфекции может быть пропущен [28, 29].

Клинические проявления COVID-19 разнообразны и варьируют от бессимптомных форм до более тяжелых заболеваний, касающихся поражения легких; возникают также внелегочные поражения — миокардит, энтерит, гепатит, панкреатит вплоть до формирования полиорганной недостаточности [30]. К критическим формам относятся тяжелая инфекционная двусторонняя пневмония, приводящая к полиорганной недостаточности; острый респираторный дистресс-синдром; мультисистемный воспалительный синдром. Острый респираторный дистресс-синдром — самое тяжелое легочное осложнение COVID-19, характеризуется нарастающей одышкой, рефрактерной гипоксемией, которая не может быть купирована обычной оксигенотерапией, такой как назальный катетер или маска, и требует проведения искусственной вентиляции легких.

Из внелегочных тяжелых осложнений COVID-19 обязательной интенсивной терапии требуют сепсис и септический шок. Подозреваемая или доказанная инфекция и два и более критериев SIRS (Systemic inflammatory response syndrome), из которых обязательные — аномальная температура тела и изменение количества лейкоцитов, позволяют констатировать септический процесс.

Особые сложности возникают при развитии у ребенка мультисистемного воспаления. М.И. Каледа и соавт. [31] называют мультисистемный воспалительный синдром «потенциально смертельным васкулитом, возникающим у детей после инфекции COVID-19». Имеются и другие обозначения этого явления: Кавасаки-подобный синдром, Кава-COVID-19, атипичная/неполная болезнь Кавасаки, гипертоспалительный синдром. Проявления мультисистемного воспалительного синдрома в виде лихорадки и кожно-слизистых поражений напоминают болезнь Кавасаки, отличие от болезни Кавасаки заключается в том, что болеют преимущественно подростки и имеет место более серьезное поражение миокарда [32]. Мультисистемный воспалительный синдром проявляется также синдромом токсического шока, гемолитической анемией, вторичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом или синдромом активации макрофагов [33]. Ниже приведены предварительные критерии диагностики мультисистемного воспалительного синдрома, которые разработаны ВОЗ и используются на практике [34]. Диагноз считается подтвержденным при наличии признаков из всех 4 категорий:

1. Дети и подростки с фебрильной лихорадкой продолжительностью ≥ 3 дней в сочетании с двумя из следующих признаков: признаки поражения кожи и слизистых оболочек (сыпь, поражение ротовой полости, отеки кистей и стоп) или двусторонний негнойный конъюнктивит; гипотония или шок; признаки дисфункции миокарда, перикардита, вальвулита или поражения коронарных артерий; лабораторные признаки коагулопатии (повышение D-димера); острые нарушения желудочно-кишечного тракта (рвота, диарея, не объяснимая другими причинами боль в животе).

2. Повышение уровня острофазовых маркеров — СОЭ, С-реактивного белка, прокальцитонина.

3. Исключение иных очевидных причин воспаления, включая бактериальный сепсис, стафилококковый или стрептококковый шоковые синдромы.

4. Доказательство COVID-19: положительный результат определения SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции, положительный тест на антиген или результаты серологического обследования или вероятный контакт с пациентами с COVID-19

Диагностика COVID-19

«Золотым стандартом» признан анализ мазков из носа и горла с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени (ПЦР, RT-PCR — reverse transcription polymerase chain reaction). В связи с незначительной вирусной нагрузкой на момент исследования ПЦР-тест зачастую бывает отрицательным и требует серологического подтверждения. Альтернативой ему может быть тест на антиген, основанный на методике изотермической амплификации ДНК, который функционирует сходным с ПЦР образом. Серологическое исследование выявляет антитела IgM и IgG к N-белку вируса. Это тест, в котором количество антител, выработанных после инфицирования, позволяет установить, был ли ребенок инфицирован SARS-CoV-2. Серологические тесты не всегда подходят для диагностики острой инфекции SARS-CoV-2, так как антитела вырабатываются после инфицирования не сразу (см. таблицу). Положительная реакция может быть и у тех, кто переболел другими коронавирусными инфекциями, но не COVID-19 [35]. Несомненно, существуют проблемы с чувствительностью и специфичностью даже для серологических тестов, хотя большинство из них обладают довольно высокой степенью чувствительности и достоверности, приближающейся к 95–98% [36].

Компьютерная томография и лабораторные данные (общий анализ крови, биохимический анализ и коагулограмма) дополняют критерии оценки тяжести состояния, основанные первоначально на клинических данных. К характерным признакам, выявляемым при компьютерной томографии легких, относятся синдромы «матового стекла» и «буллезной мостовой», множественные двусторонние дольчатые и сегментарные уплотнения в легких [37].

Таблица. Интерпретация результатов теста на антитела к коронавирусу

Table. Interpreting coronavirus antibody test results

IgM	IgG	Интерпретация
Менее 0,9 КП	Менее 0,9 КП	Отсутствие контакта с инфекцией или инкубационный период
0,9–1,1 КП	Менее 0,9 КП	Результат сомнительный, исследование следует повторить через 1 нед
Более 1,1 КП	Менее 0,9 КП	Ранняя фаза заболевания
Более 1,1 КП	Более 1,1	Текущая инфекция или ранний период реконвалесценции
Менее 1,1 КП	Более 1,1	Перенесенная инфекция

Примечание. КП — коэффициент позитивности.

При госпитализации больных детей с подтвержденным диагнозом или подозрением на COVID-19 рекомендуется скрининговое обследование в целях выявления нарушений гемостаза. Обычно наблюдаются активация системы свертывания крови в виде значительного повышения концентрации D-димера в крови, умеренного снижения количества тромбоцитов, незначительного удлинения протромбинового времени и повышения фибриногена. Концентрация в крови антитромбина редко снижается менее 80%. Концентрация протеина С также существенно не меняется. Таким образом, коагулопатия при COVID-19, наряду с признаками, характерными для развернутой фазы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания в виде высокого уровня D-димера, не имеет типичных признаков потребления фибриногена и тромбоцитов.

Об острым повреждении миокарда судят по значительному повышению кардиоспецифичных маркеров (в 8–10 раз выше нормы) — тропонина I, фракции MB креатинфосфокиназы, миоглобина, аспаратаминотрансферазы. При COVID-19 у 10% больных наблюдают неспецифическое повышение уровня тропонина I и креатинфосфокиназы-MB до пороговых значений или не более чем в 2 раза выше нормы, в том числе у новорожденных. Такое повышение не отражает поражение сердечной мышцы, однако требует наблюдения, повторения определения кардиоспецифичных маркеров в динамике.

Дифференциальный диагноз

Позитивные результаты ПЦР на РНК коронавируса в педиатрической популяции по разным причинам получаются не всегда, поэтому, по устоявшемуся мнению, изменения на компьютерной томограмме легких должны служить «отправной точкой» для ведения ребенка при COVID-19 и раннего назначения адекватной терапии. При этом использование только данных компьютерной томографии может вести к гипердиагностике COVID-19, особенно при наличии коинфекции или болезни иной этиологии имеющей сходную клиническую картину. Ввиду склонности COVID-19 к кооперации весьма желательна диагностика сочетанной патологии и дифференциальная диагностика с другими заболеваниями. В обязательном порядке исключают респираторные инфекционные заболевания, включая бактериальную пневмонию, инфекции, вызванные *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, и др. При мульти-системном поражении круг заболеваний, требующих исключения, становится весьма внушительным.

Лечение

Общие принципы лечения COVID-19 у детей включают изоляцию, постельный режим, полноценное питание и адекватную гидратацию, контроль электролитного баланса и гомеостаза, мониторинг

витальных функций и насыщения (сатурации) крови кислородом (SpO_2 ; пульсовая оксиметрия), контроль над проходимость респираторного тракта и по показаниям кислородотерапию, медикаментозное лечение, и все это на фоне мониторинга анализов крови и мочи, биохимических показателей. Анализ газового состава крови и повторная компьютерная/магнитно-резонансная томография легких проводятся по показаниям.

В случае если мать и новорожденный госпитализируются в одно лечебное учреждение, существует возможность сохранить кормление ребенка грудным молоком с соблюдением всех санитарных норм и требований. При этом сцеженное нативное молоко не следует подвергать пастеризации [38]. Преимущества грудного вскармливания существенно перевешивают потенциальный риск передачи инфекции. У более старших детей существует возможность специализированной диетологической коррекции, прежде всего это касается нарушений желудочно-кишечного тракта у больных с вирусной инфекцией COVID-19, в частности с помощью пробиотиков, а также специализированных диетических продуктов питания [39].

У больных с лихорадкой применяют физические методы охлаждения, используют парацетамол или ибупрофен в возрастных дозах. С целью улучшения отхождения мокроты при продуктивном кашле назначают мукоактивные препараты, при наличии бронхообструктивного синдрома — бронхолитическую ингаляционную терапию.

Оксигенотерапия и респираторная поддержка относятся к обязательным средствам помощи. Дотация кислорода показана во всех случаях, сопровождающихся гипоксемией ($SpO_2 \leq 94\%$), тяжелой дыхательной недостаточностью, центральным цианозом, шоком, комой или судорогами. Оксигенотерапию проводят через назальный зонд или маску. Высокопоточная оксигенотерапия, неинвазивная или инвазивная механическая вентиляция применяется по показаниям, искусственная вентиляция легких — в исключительных случаях.

Противовирусная терапия включает рекомбинантный интерферон α -2b или умифеновир. Доказательства их эффективности и безопасности в специально организованных клинических исследованиях при COVID-19 пока отсутствуют. Клиническое применение ремдесивира, гидроксихлорохина, рибавирина, комбинации лопинавира с ритонавиром продемонстрировало их неэффективность, хотя исследования ремдесивира продолжаются [40]. Во многих исследованиях основное внимание уделяется лекарственным препаратам, которые обычно применяются для лечения инфекций, вызванных РНК-содержащими вирусами, такими как вирус гепатита С и вирус иммунодефицита человека. К этим препаратам относятся не только данопревир/ритонавир, но и азвудин, софосбувир/даклатасвир,

дарунавир/кобицистат и эмтрицитабин/тенофовир. Терапевтически эффективным признан нуклеозидный аналог рибавирина — remdesivir [41].

Конечно, не все дети, инфицированные SARS-CoV-2, нуждаются в противовирусной и иммуномодулирующей терапии, особенно при бессимптомных формах. Надо также учитывать большое количество побочных эффектов противовирусных препаратов лопинавир/ритонавир и рибавирина. Осельтамивир и другие противогриппозные лекарственные средства применяются только у больных с сопутствующим гриппом. Принимая во внимание сходство клинической картины легких форм COVID-19 с клинической картиной сезонных острых респираторных вирусных инфекций, до подтверждения этиологического диагноза в схемы терапии следует включать такие препараты, как интраназальные формы интерферона- α , препараты индукторов интерферона и др. По той же причине Н.А. Геппе и соавт. [42] рекомендуют применение препарата, содержащего антитела к интерферону- γ человека.

К средствам этиологического лечения относится применение антиковидной плазмы от доноров-реконвалесцентов (лиц с подтвержденным случаем COVID-19 в стадии выздоровления). Показаниями к использованию антиковидной плазмы, в том числе повторных трансфузий, служат:

1. Период от 3-го до 7-го дня с момента появления клинических симптомов заболевания у пациентов в тяжелом состоянии с острым респираторным дистресс-синдромом и положительным результатом на ПНК SARS-CoV-2.

2. В случае длительности заболевания более 21 дня при неэффективности проводимого лечения и положительном результате на ПНК SARS-CoV-2.

При проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) используются искусственные сердце и легкое для обеспечения временной поддержки жизни пациента и функционирования его организма, когда собственные сердце и/или легкие не справляются с этой работой. ЭКМО-терапию применяют в случаях, когда механическая вентиляция легких, очистка крови и другие средства неэффективны, возникает сердечно-легочная недостаточность, неконтролируемая другими средствами.

Подключение антибактериальной терапии оправдано только при наличии признаков вторичной бактериальной (повышение концентрации прокальцитонина более 0,5 нг/мл, появление гнойной мокроты) или грибковой инфекции. Пациентам в тяжелом состоянии в этом случае рекомендуется комбинированная терапия: защищенные аминопенициллины, цефалоспорины третьего поколения в комбинации с азитромицином или кларитромицином внутривенно. В случае если показаны антибиотики, лечение начинают в течение первого часа, после предваряющего старт антибактериальной терапии забора крови.

Категорически не рекомендованы антибиотики как средства профилактики в лечении легких и среднетяжелых случаях COVID-19.

Глюкокортикостероиды показаны по тяжести состояния — при системном воспалительном ответе, наличии признаков респираторного дистресс-синдрома, септическом шоке, «катастрофических» изменениях на рентгенограммах и при компьютерной томографии легких. Назначается короткий курс на 3–5 дней, дозировка по метилпреднизолону не более 1–2 мг/кг/сут. Не рекомендуется применять их стандартно для лечения вирусной пневмонии. Рекомендация по применению глюкокортикостероидов 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 реализуется идея о применении биологических препаратов, в частности тоцилизумаба. Речь прежде всего о купировании «цитокинового шторма» при лечении COVID-19 у больных с различными иммуновоспалительными болезнями. В клинической практике для лечения критических форм COVID-19 применяются ингибиторы IL-6 (тоцилизумабом или сарилумабом) или IL-1 β (канакинумабом). Их в комбинации с глюкокортикостероидами рекомендуется назначать до развития тяжелого поражения легких с целью подавления «цитокинового шторма» и предотвращения полиорганной недостаточности. Показанием к назначению тоцилизумаба, сарилумаба и канакинумаба служит значительный объем поражения легочной паренхимы (более 50%) [43]. Но мы все хорошо понимаем, что существует и опасность: на фоне применения генно-инженерных биологических препаратов в условиях острой вирусной инфекции повышается риск развития бактериальной, в том числе оппортунистической (грибковой) инфекции.

Лечение «ковидной» коагулопатии сводится к назначению низкомолекулярных гепаринов, в профилактических дозах гепарин показан всем госпитализированным больным. При их недоступности или наличии противопоказаний возможно использование нефракционированного гепарина, предназначенного для подкожного введения. Увеличение дозы гепарина до промежуточной или лечебной показано у больных с высоким и крайне высоким уровнем D-димера, при наличии дополнительных факторов риска развития тромбозомболических осложнений, а также при тяжелых проявлениях COVID-19.

Лечение мультисистемного воспалительного синдрома. Официальных схем терапии нет. Предлагается использовать лечебный комплекс, включающий введение внутривенного иммуноглобулина, глюкокортикостероидов, антикоагулянтов, антиагрегантов, иммуномодуляторов (ингибиторы IL-1, IL-6 и TNF- α). Добавляют непринудительную кислородную поддержку на аппарате искусственной вентиляции легких или экстракорпоральной мембранной окси-

генации по 5 дней, в отсутствие улучшения — продолжают до 10 дней. Из других терапевтических стратегий выделим использование ремдесивира при сатурации <94%.

Примечательно, что в некоторых препаратах внутривенного иммуноглобулина обнаружены антитела, перекрестно реагирующие с SARS-CoV-2 [44]. Полагают, что плазма выздоровевших больных COVID-19 оказывает позитивный эффект не только за счет содержания противовирусных нейтрализующих антител, но и вследствие иммуномодулирующих эффектов, сходных с таковыми у внутривенного иммуноглобулина [45]. В рамках концепции снижения вероятности тяжелого течения и госпитализации лиц из групп риска одной возможной опцией может стать применение цинка пиритиона или витамина D, в связи с чем эти препараты вошли в ряд клинических рекомендаций для взрослых пациентов.

Курс реабилитации. Большое внимание уделяется разработке индивидуальных комплексных программ медицинской реабилитации. Департаментом здравоохранения Москвы подготовлено соответствующее практическое руководство [46]. Мероприятия проводятся в амбулаторных условиях, в дневном стационаре, санаторно-курортных организациях. Новое направление — так называемый дистанционный дневной стационар, который включает интерактивные занятия лечебной и адаптивной физкультурой, занятия с психологом, логопедом, упражнения с дыхательным тренажером (выдается на руки). Курс занимает от 14 до 21 дня. Специализированные задачи решаются при помощи лечебной физкультуры: восстановление правильной механики дыхания, улучшение проводимости бронхов, обеспечение отделения мокроты и ее выведения, увеличение экскурсии диафрагмы и подвижности грудной клетки. Психологическое консультирование показано детям и подросткам, особенно склонным к проявлениям фобий, тревожности, психологических расстройств. В таком случае показаны активная психологическая поддержка и психотренинг. Большинство детей, перенесших COVID-19, в том числе в легкой и бессимптомной формах, демонстрируют снижение когнитивных функций, расстройства вегетативного спектра, симптомы дезадаптации (нарушение сна и т.д.). Согласно методическим рекомендациям Минздрава РФ психологическая реабилитация показана абсолютно всем детям, перенесшим заболевание [47].

Специфическая профилактика. В России зарегистрированы две вакцины для профилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19 у взрослых лиц, индуцирующие формирование гуморального и клеточного иммунитета в отношении SARS-CoV-2: комбинированная векторная вакцина («Гам-КО-ВИД-Вак»/«Спутник V») и вакцина на основе пептидных антигенов («ЭпиВакКорона»). 20 февраля 2021 г. зарегистрирована вакцина «КовиВак», разра-

ботанная в Федеральном научном центре исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН, позднее внедрялся Спутник Лайт. В рамках специфической профилактики COVID-19 в настоящее время для детей старше 12 лет используется вакцина «Гам-КОВИД-Вак-М».

Неспецифическая профилактика. Представляет собой мероприятия, направленные на предотвращение распространения инфекции, которые проводят в отношении источника инфекции (больного человека), механизма передачи возбудителя инфекции, а также среди потенциально восприимчивого контингента (защита лиц, находящихся и/или находившихся в контакте с больным человеком). COVID-19 неожиданно превратился в нозокомиальную инфекцию, и в настоящее время положение опаснее всего для медработников (в мире умерли уже более 1500 медиков), а также тех, кто находится в организованных коллективах закрытого типа (дома престарелых, больницы и т.д.).

Практические приемы, которыми должны руководствоваться сотрудники и мать в процессе ухода за больным ребенком, включают гигиеническую обработку рук путем мытья с мылом или с использованием спиртосодержащих дезинфицирующих средств перед контактом с ребенком; соблюдение правил респираторной гигиены; дезинфекцию поверхностей, с которыми контактирует больной.

К мероприятиям в отношении источника инфекции относятся ранняя диагностика и активное выявление инфицированных, в том числе с бессимптомными формами; изоляция больных и лиц с подозрением на заболевание; назначение этиотропной терапии. К мероприятиям, направленным на механизм передачи возбудителя инфекции, относятся соблюдение режима самоизоляции; соблюдение правил личной гигиены (мыть руки с мылом, использовать одноразовые салфетки при чихании и кашле, прикасаться к лицу только чистыми салфетками или вымытыми руками); проведение дезинфекционных мероприятий; транспортировка больных специальным транспортом. Касательно соблюдения гигиенических правил маски имеют преимущества перед другими методами в предотвращении распространения SARS-CoV-2. Одноразовые медицинские маски следует менять каждые 2 ч; рекомендуется ношение масок у детей с 7 лет, до 7 лет использовать медицинские маски можно только под контролем взрослых.

К мероприятиям, направленным на восприимчивый контингент, относятся элиминационная терапия — орошение слизистой оболочки полости носа изотоническим раствором хлорида натрия; использование лекарственных средств для местного применения, обладающих барьерными функциями; карантинные меры, направленные на ограничение распространения инфекции — закрытие детских садов, школ, учреждений культуры, спортивных сек-

ций и т.д.; своевременное обращение в медицинские организации в случае появления респираторных симптомов — ключевой фактор профилактики осложнений и распространения инфекции.

Плановые прививки детям не приостанавливают! Напротив, необходимо продолжать первичную вакцинацию младенцев в соответствии с общепринятыми программами для предотвращения угрозы вспышек эпидемий.

Закключение

COVID-19 встряхнул «безмятежную» жизнь медиков, выявил болевые точки децентрализованных систем здравоохранения в глобальном мире и провал в научном системном анализе старых и новых инфекций. Пандемия COVID-19 продолжает развиваться (появление новых штаммов), все в большей степени вовлекая детей в свою орбиту. Конечно, патогенез поражения внутренних органов и сосудов при SARS-CoV-2-инфекции до конца не ясен. Но сочетание тяжелого респираторного дистресс-синдрома, как на фоне полиорганной недостаточности, так на фоне генерализации инфекции и так называемого цитокинового шторма, грозят летальным исходом, поэтому ситуация требует дальнейшего изучения.

Высказаны предположения о причинах более благоприятного течения и прогноза COVID-19 у детей. Но до конца не ясно, имеют ли значение активный

врожденный иммунный ответ, физиологически высокое общее количество лимфоцитов и естественных клеток-киллеров, «тренированный» иммунитет после прививок и перенесенных детских инфекций, повышенная выработка и эффективность Т-хелперных клеток, конституциональное повышение экспрессии рецептора ACE2/уникальный плазменный профиль ACE2, микробное взаимодействие и конкуренция в этом явлении?

Как профилактические меры, барьерные и общегигиенические, так и применение местных противовирусных средств в педиатрической практике, составляют неотъемлемую часть работы педиатра в условиях пандемии. Нуждаются в наблюдении дети, имеющие внутрисемейный контакт с больным COVID-19, с применением не только общеклинических, но и лабораторно-инструментальных методов обследования. Кроме того, для детей характерно длительное выделение РНК SARS-CoV-2 в различных средах организма после нормализации самочувствия. Подчеркнем необходимость динамического наблюдения за детьми, перенесшими COVID-19, и использование всего реабилитационного арсенала лечебно-профилактических средств. Результаты предварительных клинических наблюдений и анализа научной литературы позволяют констатировать, что новая коронавирусная инфекция COVID-19 заняла серьезное место в практике педиатра.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Kruger N., Herler T., Erichsen S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181: 271–280. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
- Synowiec A., Szczepanski A., Barreto-Duran E., Lie L.K., Pyrc K. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): a systemic infection. *Clin Microbiol Rev* 2021; 34: e00133–20. DOI: 10.1128/CMR.00133–20
- Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V., Tukhvatulin A.I., Zubkova O.V., Dzharullaeva A.S. et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021; 397(10275): 671–681. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00234–8
- Song Z., Xu Y., Bao L., Zhang L., Yu P., Qu Y. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses* 2019; 11(1): 59. DOI: 10.3390/v11010059
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. Clinical features of patients infected with the new coronavirus 2019 in Wuhan, China. *The Lancet* 2020; 395: 497–506
- Mallapaty S. Why does the coronavirus spread so easily between people? *Nature* 2020; 579: 183. DOI: 10.1038/d41586-020-00660-x
- Румянцев А.Г. Коронавирусная инфекция COVID-19. Научные вызовы и возможные пути лечения и профилактики заболевания. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2020; 7(3): 47–53. [Rumyantsev A.G. Coronavirus infection COVID-19. Scientific challenges and possible ways of treatment and prevention of the disease. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* 2020; 7(3): 47–53. (in Russ.)]
- Аксенова А.Ю. Фактор Фон Виллебранда и повреждение эндотелия: возможная связь с COVID-19. *Экологическая генетика*. 2020; 18(2): 135–138. [Aksenova A.Yu. Von Willebrand factor and endothelial damage: a possible link to COVID-19. *Ecological genetics*. 2020; 18(2): 135–138. (in Russ.)] DOI: 10.17816/ecogen33973
- Liu J., Li S., Liu J., Liang B., Wang X., Wang H. et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine* 2020; 55: 102763. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102763
- Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M., Collins J.P., Newhams M.M., Son M.B.F. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2020; 383(4): 334–346. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680
- Liang W., Feng Z., Rao S., Xiao C., Xue X., Lin Z. et al. Diarrhea may be underestimated: the missing link in the new coronavirus 2019. *Gut* 2020; 69: 1141–1143. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320832
- Salvatore S., Marinoni M., Agosti M. Additional Concerns Regarding Children With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Pediatr* 2020; 174(12): 1217–1218. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.2922
- Levin M. Childhood Multisystem Inflammatory Syndrome — A New Challenge in the Pandemic. *N Engl J Med* 2020; 383(4): 393–395. DOI: 10.1056/NEJMe2023158
- Onouchi Y. The genetics of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis* 2018; 21: 26–30. DOI: 10.1111/1756-185X.13218
- Намазова-Баранова Л.С. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей. *Педиатрическая фармакология*

- 2020; 17 (3): 162–168. [Namazova-Baranova L.S. Coronavirus infection (COVID-19) in children. *Pediatriceskaya farmakologiya* 2020; 17 (3): 162–168. (in Russ.)] DOI: 10,15690/pf.v17i3.2121)
16. *Lassandro G., Palladino V., Amoroso A., Palmieri V.V., Russo G., Giordano P.* Children in Coronaviruses Wonderland: What Clinicians Need to Know. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2020; 12(1): e2020042. DOI: 10,4084/MJHID.2020,042
 17. *Zou L., Ruan F., Huang M., Liang L., Huang H., Hong Z. 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/NEJMc 2001737
 18. *an Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H., Holbrook M.G., Gamble A., Williamson B.N., Tamin A. 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
 19. *Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А.* COVID-19 и дети. Пульмонология 2020; 30(5): 609–628. [Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A. COVID-19 and children. *Pulmonologiya* 2020; 30(5): 609–628. (in Russ.)] DOI: 10,18093/0869–0189–2020–30–5–609–628
 20. *Jiehao C., Jin X., Daojiang L., Zhi Y., Lei X., Zhenghai Q. 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
 21. *Donà D., Minotti C., Costenaro P., Da Dalt L., Giaquinto C.* Fecal-Oral Transmission of SARS-CoV-2 In Children: is it Time to Change Our Approach? *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39 (7): e133–e134. DOI: 10,1097/INF.0000000000002704
 22. *Горелов А.В., Николаева С.В., Акимкин В.Г.* Новая коронавирусная инфекция COVID-19: особенности течения у детей в Российской Федерации. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского 2020; 99(6): 57–62. [Gorelov A.V., Nikolaeva S.V., Akimkin V.G. New coronavirus infection COVID-19: features of the course in children in the Russian Federation. *Pediatriya. Zhurnal of Speranskyi* 2020; 99 (6): 57–62. (in Russ.)]
 23. *Мескина Е.Р.* Предварительный клинико-эпидемиологический анализ первых 1000 случаев COVID-19 у детей в Московской области. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии 2020; 97(3): 202–215. [Meskina E.R. Preliminary clinical and epidemiological analysis of the first 1000 cases of COVID-19 in children in the Moscow region. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* 2020; 97(3): 202–215. (in Russ.)] DOI: 10,36233/0372–9311–2020–97–3–2
 24. *De Rose D.U., Piersigilli F., Ronchetti M.P., Santisi A., Bersani Il., Dotta A. et al.* Novel Coronavirus disease (COVID-19) in newborns and infants: what we know so far. *Italian J Pediatr* 2020; 46: 56–64. DOI: 10,1186/s13052–020–0820–x
 25. *Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. 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
 26. Временные методические рекомендации профилактики, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8 (03.09.2020). Минздрав РФ, 2020: 220. [Interim guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 8 (03.09.2020). Ministry of Health of the Russian Federation, 2020: 220. (in Russ.)] https://stopkoronavirus.rf/ai/doc/1213/attach/vmr_COVID-19_V14_27–12–2021.pdf/ Ссылка активна на 28.02.2022.
 27. *Zhu H., Wang L., Fang C., Peng S., Zhang L., Chang G. 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
 28. *Пиманов С.И., Дикарева Е.А.* Гастроэнтерологические проявления COVID-19: первые обобщения. Клинический разбор в общей медицине 2020; 1: 6–13. DOI: 10,47407/kr2020,1.1,00001 [Pimanov S.I., Dikareva E.A. Gastroenterological manifestations of COVID-19: first generalizations. *Klinicheskiy razbor v obshchey meditsine* 2020; 1: 6–13. (in Russ.)] DOI: 10,47407 / kr2020,1.1,00001
 29. *Фурман Е.Г.* Коронавирусная инфекция COVID-19 и дети. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского 2020; 99(3): 245–251. [Furman E.G. Coronavirus infection COVID-19 and children. *Pediatriya. Zhurnal of Speranskyi* 2020; 99(3): 245–251. (in Russ.)]
 30. *Гоми Р., Асгари Н., Хаджехейдари А., Эстеки Р., Байбанаки Ф., Насиринасаб Ф.* Пандемия COVID-19: систематический обзор современных данных. Инфекция и иммунитет 2020; 10(4): 655–663. [Gomi R., Asgari N., Hajiheidari A., Esteki R., Baybanaki F., Nasirinasab F. The COVID-19 pandemic: a systematic review of current evidence. *Infektsiya i immunitet* 2020; 10(4): 655–663. (in Russ.)] DOI: 10,15789/2220–7619-TCP-1508
 31. *Каледа М.И., Никишина И.П., Федоров Е.С., Насонов Е.Л.* Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) у детей: уроки педиатрической ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2020; 58(5): 469–479. [Kaleda M.I., Nikishina I.P., Fedorov E.S., Nasonov E.L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children: Lessons from Pediatric Rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2020; 58 (5): 469–479. (in Russ.)] DOI: 10,47360/1995–4484–2020–469–479
 32. *Whittaker E., Bamford A., Kenny J., Kaforou M., Joneset C.E., Shah P. et al.* Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA* 2020; 324(3): 259–269. DOI: 10,1001/jama.2020,10369
 33. *Belhadj Z., Méot M., Bajolle F., Khraichet D., Legendre A., Abakka S. et al.* Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation* 2020; 142(5): 429–436. DOI: 10,1161/CIRCULATIONAHA.120,048360
 34. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Centers for Disease Control and Prevention [internet]. <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/> Ссылка активна на 25.02.2022
 35. *Azkur Ah. K., Akdis M., Azkur D., Sokolowska M., van de Veen W., Brügger M.-Ch., et al.* Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* 2020; 75(7): 1564–1581. DOI: 10,1111/all.14364
 36. *Deeks J.J., Dinnes J., Takwoingi Y., Davenport C., Spijker R., Taylor-Phillips S. et al.* Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 6(6): CD013652. DOI: 10,1002/14651858.CD013652
 37. *Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 1–10. DOI: 10,1016/S0140–6736(20)30183–5
 38. *Заплатников А.Л., Османов И.М., Горев В.В., Дмитриев А.В., Миронова А.К., Дементьев А.А. и др.* Новая коронавирусная инфекция COVID-19 в практике неонатолога и педиатра. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65(3): 71–17. [Zaplatnikov A.L., Osmanov I.M., Gorev V.V., Dmitriev A.V., Mironova A.K., Dementyev A.A. et al. New coronavirus infection COVID-19 in the practice of a neonatologist and pediatrician. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2020; 65(3): 11–17. (in Russ.)] DOI: 10,21508/1027–4065–2020–65–3–11–17
 39. *Пилат Т.Л., Радыш И.В., Суровцев В.В., Коростелева М.М., Ханферьян Р.А.* Возможности специализированной диетической коррекции нарушений желудочно-кишечного тракта у больных с вирусной инфекцией COVID-19. Лечащий врач 2020; 8: 11–18.

- [Pilat T.L., Radysh I.V., Surovtsev V.V., Korosteleva M.M., Khanferyan R.A. Possibilities of specialized dietary correction of disorders of the gastrointestinal tract in patients with COVID-19 viral infection. *Lechashchiy vrach* 2020; 8: 11–18. (in Russ.)]
40. Cao B., Wang Y., Wen D., Liu W., Wang J., Fan G. *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
 41. Мелехина Е.В., Горелов А.В., Музыка А.Д. Клинические особенности течения COVID-19 у детей различных возрастных групп. Обзор литературы к началу апреля 2020 года. *Вопросы практической педиатрии* 2020; 15(2): 7–20. [Melekhina E.V., Gorelov A.V., Music A.D. Clinical features of the course of COVID-19 in children of different age groups. Literature review by early April 2020. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* 2020; 15(2): 7–20. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1817–7646–2020–2–7–20
 42. Геппе Н.А., Афанасьева О.И., Заплатников А.Л., Кондюрина Е.Г. Коронавирусная инфекция у детей. *Вопросы практической педиатрии* 2020; 15(5): 73–86. [Geppe N.A., Afanasyeva O.I., Zaplatnikov A.L., Kondyurina E.G. Coronavirus infection in children. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* 2020; 15(5): 73–86. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1817–7646–2020–5–73–86
 43. Götzinger F., Santiago-García B., Noguera-Julian A., Lanaspa M., Lancelli L., Carducci F.I.C. *et al.* COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4: 653–661. DOI: 10.1016/S2352–4642(20)30177–2
 44. Groß S., Jahn Ch., Cushman S., Bär Ch., Thum Th. SARS-CoV-2 receptor ACE2-dependent implications on the cardiovascular system: From basic science to clinical implications. *J Mol Cell Cardiol* 2020; 144: 47–53. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2020.04.031
 45. Diez J.-M., Romero C., Gajardo R. Currently available intravenous immunoglobulin (Gamunex®-C and Flebogamma® DIF) contains antibodies reacting against SARS-CoV-2 antigens. *BioRxiv* 2020: 029017. DOI: 10.1101/2020.04.07.029017
 46. Климов Ю.А., Тихонов С.В., Лалабекова М.В., Батышева Т.Т., Аксенова Е.И., Быкова О.В. и др. Медицинская реабилитация детей, перенесших COVID-19, в режиме дистанционного дневного стационара с использованием цифровых технологий: временное методическое руководство №71. М.: Департамент здравоохранения г. Москвы, 2020: 40. [Klimov Yu.A., Tikhonov S.V., Lalabekova M.V., Batsysheva T.T., Aksenova E.I., Bykova O.V. *et al.* Medical rehabilitation of children who have undergone COVID-19 in the mode of a remote day hospital using digital technologies: temporary methodological guide No. 71. М.: Moscow Department of Health, 2020: 40. (in Russ.)]
 47. 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). [Ministry of Health of the Russian Federation. Methodical recommendations: Features of clinical manifestations and treatment of a disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children. Version 2 (07/03/2020). (in Russ.)] https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_дети_COVID-19_v2.pdf/ Ссылка активна на 25.02.2022.

Поступила: 29.09.21

Received on: 2021.09.29

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.