

Краткое руководство по ведению детей с COVID-19

Enmei Liu^{1,2,3#}, Rosalind L. Smyth^{4,5#}, Zhengxiu Luo^{1,2,3}, Amir Qaseem⁶, Joseph L. Mathew⁷, Quan Lu⁸, Zhou Fu^{1,2,3}, Xiaodong Zhao^{1,2,3}, Shunying Zhao⁹, Janne Estill^{10,11}, Edwin Shih-Yen Chan^{12,13}, Lei Liu^{14,15}, Yuan Qian¹⁶, Hongmei Xu^{1,2,3}, Qi Wang^{17,18}, Toshio Fukuoka^{19,20}, Xiaoping Luo²¹, Gary Wing-Kin Wong²², Junqiang Lei²³, Detty Nurdianti²⁴, Wenwei Tu²⁵, Xiaobo Zhang²⁶, Xianlan Zheng^{1,2,3}, Hyeong Sik Ahn^{27,28,29,30}, Mengshu Wang²³, Xiaoyan Dong³¹, Liqun Wu³², Myeong Soo Lee^{33,34,35,36}, Guobao Li^{14,15}, Shu Yang^{37,38}, Xixi Feng³⁹, Ruiqiu Zhao^{1,2,3}, Xiaoxia Lu⁴⁰, Zhihui He⁴¹, Shihui Liu⁴², Weiguo Li^{1,2,3}, Qi Zhou⁴³, Luo Ren^{1,2,3}, Yaolong Chen^{44,45,46,47,48,49}, Qiu Li^{1,2,3}

1. National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China;
2. Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China;
3. Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China;
4. UCL Great Ormond St Institute of Child Health, London, UK;
5. Great Ormond Street Hospital, London, UK;
6. Clinical Policy and Center for Evidence Reviews, American College of Physicians, Philadelphia, USA;
7. Advanced Pediatrics Centre, PGIMER Chandigarh, Chandigarh, India;
8. Shanghai Children's Hospital affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240, China;
9. Beijing Children's Hospital, Beijing 100045, China;
10. Institute of Global Health, University of Geneva, Geneva, Switzerland;
11. Institute of Mathematical Statistics and Actuarial Science, University of Bern, Bern, Switzerland;
12. Centre for Quantitative Medicine, Office of Clinical Sciences, Duke-National University of Singapore Medical School, Singapore;
13. Singapore Clinical Research Institute, Singapore;
14. National Clinical Research Center for Infectious Disease, Shenzhen 518020, China;
15. Shenzhen Third People's Hospital, Shenzhen 518112, China;
16. Laboratory of Virology, Beijing Key Laboratory of Etiology of Viral Diseases in Children, Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China;
17. Department of Health Research Methods, Evidence and Impact, Faculty of Health Sciences, McMaster University, Hamilton, Canada;
18. McMaster Health Forum, McMaster University, Hamilton, Canada;
19. Emergency and Critical Care Center, the Department of General Medicine, Department of Research and Medical Education, Kurashiki Central Hospital, Okayama, Japan;
20. Advisory Committee in Cochrane Japan, Tokyo, Japan;
21. Department of Pediatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China;
22. Department of Pediatrics, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China;
23. Department of Radiology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;
24. Clinical Epidemiology & Biostatistics Unit, Department of Obstetrics & Gynaecology, Faculty of Medicine, Public Health and Nursing, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia;
25. Department of Pediatrics & Adolescent Medicine, Li Ka Shing Faculty of Medicine, University of Hong Kong, Hong Kong, China;
26. Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China;
27. Department of Preventive Medicine, Korea University, Seoul, Korea;
28. Korea Cochrane Centre, Seoul, Korea;
29. Evidence Based Medicine, Seoul, Korea;
30. Korea University School of Medicine, Seoul, Korea;
31. Shanghai Children's Hospital, Shanghai 200040, China;
32. Shenzhen Health Development Research Center, Shenzhen 518028, China;
33. Korea Institute of Oriental Medicine, Daejeon, Korea;
34. University of Science and Technology, Daejeon, Korea;
35. London Southbank University, London, UK;
36. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;
37. College of Medical Information Engineering;
38. Digital Institute of Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China;
39. Department of Public Health, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China;
40. Department of Respiratory Medicine, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430015, China;
41. Chongqing Ninth People's Hospital, Chongqing 400700, China;
42. Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China;
43. The First School of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;
44. Evidence-based Medicine Center, School of Basic Medical Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;
45. WHO Collaborating Centre for Guideline Implementation and Knowledge Translation, Lanzhou 730000, China;
46. GIN Asia, Lanzhou 730000, China;
47. Chinese GRADE Centre, Lanzhou 730000, China;
48. Lanzhou University, an Affiliate of the Cochrane China Network, Lanzhou 730000, China;
49. Key Laboratory of Evidence Based Medicine & Knowledge Translation of Gansu Province, Lanzhou 730000, China

#These authors contributed equally to this work.

Correspondence to: Yaolong Chen. Evidence-based Medicine Center, School of Basic Medical Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China. Email: chenyaolong@lzu.edu.cn; Qiu Li. the National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China. Email: liqiu_21@126.com.

Краткая справка

На фоне быстро распространяющейся во всем мире эпидемией COVID-19, которая представляет собой серьезную проблему для глобальной безопасности общественного здравоохранения и систем медицинского обслуживания, 12 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила COVID-19 глобальной пандемией (1-6).

Все группы населения чувствительны к новому инфекционному заболеванию COVID-19 с патогенным вирусом SARS-CoV-2, базовый индекс регенерации R0 которого составляет около 3,3 (в диапазоне 1,4-6,5) и заразен аналогично SARS, но выше, чем MERS и грипп (7-10). По состоянию на 15 апреля в мире насчитывалось около 2 миллионов подтвержденных случаев заболевания, из которых конкретные показатели пациентов COVID-19 в возрасте до 18 лет неизвестны, что составляет около 2% (11-12) всех случаев заболевания.

По данным серии случаев заболевания, основным путем передачи COVID-19 детям, по сравнению с COVID-19 у взрослых, являются случаи заражения в домашних условиях. Болезнь протекает в основном бессимптомно или в лёгкой форме, что значительно отличается от течения болезни у взрослых (13).

Существующая политика общественного здравоохранения в отношении COVID-19 и руководства клинической практики в основном ориентированы на профилактику, диагностику и лечение у взрослых, мало внимания уделяется особым группам детей и мало фактических данных, основанных на систематических оценках (14). Исходя из этого, рабочая группа по разработке руководства на основе принципов и методологий GRADE, разработанных ВОЗ для экспресс-рекомендаций по чрезвычайным ситуациям в области общественного здравоохранения, разработала руководство по экспресс-рекомендациям для детей с COVID-19 (15-17), которое может быть использовано в большинстве стран. Подготовка руководства осуществляется со ссылкой на международную спецификацию отчетности руководства (RIGHT).

Методы

Объем и определение руководства

Данное руководство может быть использовано в лечении детей и подростков (<18 лет), инфицированные SARS-CoV-2, включая содержание скрининга, диагностики, лечения и обучения пациентов (18). Руководство предназначено для таких лиц, как педиатры, клинические фармацевты, врачи общей практики и медсестры, участвующие в профилактике и борьбе с COVID-19 у детей, в поликлиниках, детских больницах и первичных клиниках по всему миру. Основные определения терминов и эпидемиологических особенностей COVID-19 приведены в Приложении 1.

Формирование рабочей группы по руководству

Составление руководства было начато 26 января 2020 года с участием 11 стран в составе трёх групп, включивших в себя 67 специалистов. Группа 1 по разработке руководства состояла из 39 междисциплинарных экспертов, включая инфекционистов, респираторных врачей, экспертов в области общественного здравоохранения, клинических фармацевтов, методистов, медсестер, экспертов в области экономики здравоохранения, врачей общей практики, юристов и исследователей в области глобального здравоохранения. Группа 2, в чьи обязанности входило сбор клинических вопросов, производство экспресс-обзора и анализ качества доказательств, состояла из 26 методистов и педиатров. Группа 3 состояла из представителей пациентов (двух опекунов детей-пациентов) и участвовала в голосовании и осуществлении обратной связи по данному руководству. Все члены рабочей группы по руководству написали заявление об отсутствии конфликта интересов.

Процесс разработки руководства

Регистрация руководства и протокола: данное руководство было зарегистрировано на платформе реестра международных практических рекомендаций (International Practice Guidelines Registry Platform, <http://www.guidelines-registry.org>, регистрационный номер IPGRP-2020CN008), и опубликован план руководства (19). Это руководство было разработано в соответствии со «Справочником ВОЗ по разработке руководств», опубликованным в 2014 году, а составление и представление полного текста осуществлялось в соответствии с RIGHT (Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare) (16, 17, 20, 21).

Сбор и отбор клинических вопросов: основные члены по разработке руководства (3 педиатрических специалиста по респираторным заболеваниям и 1 методист) после первоначального обсуждения определили 20 клинических вопросов и составили вопросник о важности клинических вопросов, который был отправлен экспертам по электронной почте для оценки важности клинических вопросов. По результатам этого были отобраны 10 клинических вопросов, которые должны быть рассмотрены в руководстве. Методы сбора и отбора клинических вопросов подробно описаны в плане (19).

Обобщение и оценка фактических данных: на основе выбранных клинических вопросов группа экспресс-обзора разработала экспресс-обзор (rapid reviews) для поддержки рекомендаций по клиническим вопросам. Учитывая ограниченное число опубликованных исследований по COVID-19, по некоторым клиническим вопросам экспресс-обзор также включает исследования по SARS, MERS и гриппу в качестве косвенных доказательств. Формируются таблицы принятия решений по рекомендациям (Evidence-to-Decision, EtD) на основе методологического принципа оценки качества фактических данных и силы рекомендаций (Grading of

Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE, см. таблицу 1) (17,22).

Формирование рекомендаций: 24 февраля и 28 февраля 2020 года группа по разработке руководства и представители пациентов провели два раунда опросов Delphi по рекомендациям на основе таблицы принятия решений по рекомендациям от группы экспресс-обзора, в ходе которых было собрано 186 предложений. После рассмотрения предпочтений и ценностей пациентов, а также затрат, пользы и вреда от проводимых вмешательств были окончательно сформированы 10 рекомендаций. На основе новых фактических данных данное руководство будет обновляться в реальном времени на официальном веб-сайте Национального клинического исследовательского центра здоровья и заболеваний детей (<https://www.chcmu.com/>) и платформы реестра международных практических рекомендаций (<http://www.guidelines-registry.org/>).

Таб. 1 Оценка качества фактических данных и сила рекомендаций

качество фактических данных	описание
высокое качество	Очень высокая уверенность в наблюдениях: наблюдения близки к истинным значениям.
умеренное качество	Умеренная уверенность в наблюдениях: наблюдения могут быть близки к истинным значениям, но также могут сильно различаться.
низкое качество	Ограниченная уверенность в наблюдениях: наблюдения могут сильно отличаться от реальных значений.
очень низкое качество	Почти нет уверенности в наблюдениях: наблюдения могут сильно отличаться от реальных значений
сила рекомендации	описание
сильная	Преимущества вмешательства значительно перевешивают недостатки или недостатки вмешательства значительно перевешивают преимущества
слабая	Связь между преимуществами и недостатками не ясна или фактические данные независимо от качества показывают, что преимущества и недостатки эквивалентны

Рекомендации

Клинический вопрос 1: Каковы симптомы COVID-19 у детей, и кто нуждается в дальнейшей оценке?

Рекомендация 1. Наиболее частыми симптомами COVID-19 у детей являются повышение температуры и/или кашель, при этом рвота и диарея встречаются реже. Дети, которые имели контакт с пациентами с COVID-19, должны контролироваться их опекунами на наличие симптомов (слабая рекомендация, умеренное качество доказательств).

Обоснование

Знание основных симптомов COVID-19 у детей помогает опекунам и практикующим врачам быстро выявлять подозрительные случаи. Дети, инфицированные SARS-CoV-2, с большей вероятностью имеют только легкие симптомы по сравнению со взрослыми, а бессимптомное течение болезни наблюдается у каждого пятого ребёнка. Менее половины детей страдают от температуры или кашля, а у одной трети наблюдается как температура, так и кашель. Лишь в незначительном количестве случаев наблюдаются рвота и диарея.

Краткое изложение доказательств

Экспресс-обзор включил 49 исследований (25 историй болезни, 23 описание серии случаев и 1 групповое исследование) с участием 1667 детей. Результаты показали, что 83% (95% доверительный интервал [CI]: 78%, 88%) случаев появилось в семейных кластерах, у 48% (95% CI: 39%-56%) детей была температура, у 39% (95%CI: 30%-48%) был кашель, у 30% (95% CI: 18%-42%) были температура и кашель, и 19% (95%CI: 14%-23%) были бессимптомными. Только 3% (95%CI: 2%-4%) детей имели тяжелые симптомы. 7% (95%CI: 5%-9%) детей страдали диарей, а 6% (95%CI: 4%-9%) детей имели тошноту или рвоту (23).

Клинический вопрос 2: Как следует вести детей, которые имели контакт с пациентами с COVID-19?

Рекомендация 2: Дети, которые имели контакт с пациентами с COVID-19, должны оставаться дома под наблюдением в течение 14 дней, если не возникает симптомов. В течение этого времени школьные задания должны выполняться, а внимание должно уделяться психологическому благополучию детей. Если есть какие-либо симптомы, опекуны должны сначала проконсультироваться с системой здравоохранения и/или семейными врачами (в зависимости от распоряжений в конкретной стране) по телефону или через Интернет (слабая рекомендация, низкое качество доказательств).

Обоснование

Респираторные капли и контакт являются основными путями передачи SARS-CoV-2. Высок риск внутрибольничной инфекции SARS-CoV-2 (24). Прогноз COVID-19 благоприятен для детей, и случаи смерти редко регистрируются у детей. Опекуны должны рассказывать детям, что происходит и почему, как долго это будет продолжаться, обеспечивая детям полезный досуг во время карантина (25). По телефону или онлайн-консультации семейные или практикующие врачи могут

посоветовать дальнейшие исследования в зависимости от клинического состояния ребенка. В одном описании серии случаев предполагается, что инкубационный период развития болезни у детей, вероятно, дольше, чем у взрослых (14).

Краткое изложение доказательств

Согласно обзору, основное репродуктивное число R_0 COVID-19 (в диапазоне от 1,4 до 6,5) примерно аналогично таковому при SARS (в диапазоне от 1,5 до 5) и выше, чем у MERS (в диапазоне от 0,3 до 0,8) и гриппа (в диапазоне от 2 до 3) (26-29). Большинство детей с инфекцией SARS-CoV-2 до настоящего времени были либо бессимптомными, либо имели только легкие симптомы (23). У взрослых с COVID-19 инкубационный период обычно составляет от 2 до 14 дней (30-33). Экспресс-обзор внутрибольничной коронавирусной инфекции включал 40 исследований (истории болезни и описания серии случаев) с 22 519 пациентами, но ни одно из исследований не предоставило прямых данных о детях с COVID-19. Среди подтвержденных пациентов доля нозокомиальных инфекций с ранними вспышками COVID-19, SARS и MERS составила 44% (95% CI: от 0,35 до 0,53), 36% (95% CI: от 0,23 до 0,49) и 56% (95% CI: от 0,08 до 1,04) соответственно (34). Экспресс-обзор исследований на основе моделирования показал, что они предсказали, что карантин людей, подвергшихся контакту с людьми с подтвержденным заболеванием или людьми с подозрением на заболевание, уменьшит случаи инцидентов в диапазоне 44%-81% и случаев смертей в диапазоне 31%-63%, по сравнению с отсутствием карантинных мер (35). Экспресс-обзор применения телемедицины во время эпидемий коронавируса включал девять перекрестных исследований с 100 659 консультациями. Во время эпидемии COVID-19 людей больше всего беспокоили симптомы (64,2%), эпидемическая ситуация и меры общественного здравоохранения (14,5%), а также психологические проблемы (10,3%). Во время эпидемии SARS доля людей, обратившихся за консультацией по поводу симптомов, профилактики и терапии, а также психологических проблем, составила 35,0%, 22,0% и 23,0% соответственно. Телемедицина может быть полезна при скрининге пациентов с подозрением на заболевание и предоставлении консультаций, но следует принимать во внимание ограниченные возможности наблюдения за людьми, звонящими по горячим линиям, и трудности в выявлении всех подозрительных случаев (36).

Клинический вопрос 3. Следует ли использовать компьютерную томографию (КТ) для диагностики и мониторинга детей с COVID-19?

Рекомендация 3: КТ не должна регулярно использоваться для диагностики COVID-19 у детей, хотя она может быть полезна для мониторинга детей, у которых развиваются тяжелые симптомы респираторных заболеваний (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).

Обоснование

Рентгенологическое обследование широко используется для диагностики COVID-19 у взрослых и рекомендуется в руководствах COVID-19 (37-39). Исследования показали, что симптомы COVID-19 у детей, как правило, легкие, и поэтому не связаны с какими-либо конкретными изменениями на КТ. В то время как преимущества КТ как диагностического инструмента у детей с COVID-19 неясны,

имеются существенные доказательства того, что КТ оказывает вредное воздействие на детей (40). После анализа преимуществ и недостатков КТ, мы предлагаем не использовать ее регулярно для обследования детей с подозрением на COVID-19. Если появится больше данных о роли КТ в диагностике заболевания у детей с тяжелыми симптомами, она может быть полезна для мониторинга тяжести заболевания.

Краткое изложение доказательств

Экспресс-обзор включал 104 исследования (83 описания серии случаев и 21 история болезни) с 5694 случаями. Все исследования использовали КТ в качестве диагностического инструмента для пациентов с COVID-19. 7 из включенных исследований были посвящены детям с COVID-19. Используя результаты обратной транскрипционной полимеразной цепной реакции (RT-PCR) в качестве эталона, метаанализ показал, что объединенная чувствительность КТ грудной клетки у всех пациентов, независимо от возраста, составила 99% (95% CI: от 97% до 100%). Однако у детей чувствительность КТ составляла только 66% (95% CI: от 11% до 100%). Наиболее распространенным проявлением визуализации было помутнение стекла (GGO), которое было обнаружено у 75% (95% CI: от 68% до 82%) пациентов. Объединенная вероятность двустороннего вовлечения составила 84% (95% CI: от 81% до 88%). Следовательно, роль КТ грудной клетки в диагностике детей с COVID-19, вероятно, будет ограниченной (41).

Клинический вопрос 4. Следует ли использовать противовирусные препараты, такие как Рибавирин, Интерферон, Ремдесивир (GS-5734), Лопинавир / Ритонавир или Осельтамивир, для лечения детей с COVID-19?

Рекомендация 4: Противовирусные препараты для лечения COVID-19 у детей следует использовать только в контексте клинических испытаний (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).

Обоснование

Большинство вирусных заболеваний являются самоограничивающимися заболеваниями, которые не требуют специальной противовирусной терапии. Некоторые руководства рекомендуют противовирусные препараты, такие как Лопинавир/Ритонавир, Интерферон, Арбидол и Гидроксихлорохин (38,42,43), для лечения COVID-19. В Китае почти все пациенты с COVID-19 получали противовирусную терапию (44). Тем не менее, нет никаких данных об эффективности противовирусной терапии у детей с COVID-19. Опубликованные исследования показали, что Лопинавир/Ритонавир и Арбидол не эффективны против COVID-19, а эффективность Ремдесивира остается спорным (45-46).

Краткое изложение доказательств

Экспресс-обзор включал 23 исследования (6 рандомизированных контролируемых исследований и 17 групповых исследований) с 6008 пациентами. Ни одно из исследований не дало доказательств эффективности препарата у детей с COVID-19. У взрослых с COVID-19 применение Лопинавира/Ритонавира не влияло на смертность (относительный риск [OR] = 0,77, 95% CI: от 0,45 до 1,30) и вероятность отрицательного теста ПЦР (OR = 0,98, 95% CI: 0,82 до 1,18). Арбидол не оказывал положительного влияния на вероятность отрицательного ПЦР-теста (OR = 1,27, 95%

CI: от 0,93 до 1,73). Гидроксихлорохин был эффективен для стимуляции ремиссии радиографических нарушений (OR = 1,47, 95% CI: от 1,02 до 2,11) и уменьшения продолжительности температуры (средневзвешенная разница [ОМП] = - 0,90 дня, 95 CI от -1,48 до -0,31), но это не было связано с вероятностью отрицательного результата ПЦР (OR = 0,93, 95% CI: от 0,73 до 1,18). Также не было статистически значимой разницы в частоте возникновения побочных реакций между пациентами, получавшими вышеуказанные противовирусные препараты, и соответствующими контрольными группами (47).

Клинический вопрос 5: Следует ли использовать антибиотики в лечении детей с COVID-19?

Рекомендация 5: Антибиотики не должны использоваться в лечении детей с COVID-19, если нет признаков бактериальной инфекции (сильная рекомендация, умеренное качество доказательств).

Обоснование

Антибиотики, как правило, не рекомендуются для лечения вирусных инфекций, за исключением лечения пациентов с сопутствующими или вторичными бактериальными инфекциями. Рекомендации по применению COVID-19 последовательно рекомендуют не применять антибиотики, особенно антибиотики широкого спектра действия. Среди случаев COVID-19 от 1,0% до 27,3% имеют вторичные бактериальные инфекции, такие как *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, в то время как доля пациентов, получавших антибиотики, варьировалась от 13% до 100%. Раннее профилактическое использование антибиотиков у пациентов с ОРВИ могло вызвать дисбактериоз.

Краткое изложение доказательств

Экспресс-обзор включал 6 исследований (5 описаний серии случаев, 1 групповое исследование) с 626 пациентами на предмет эффективности антибиотиков в лечении пациентов, инфицированных коронавирусом, и 33 исследования текущей ситуации с использованием антибиотиков и бактериальными инфекциями у 3203 пациентов с COVID-19. Не было никаких прямых данных о детях с COVID-19. У 349 взрослых, критически больных MERS, макролидная терапия не была независимо связана со значительной разницей в 90-дневной смертности (OR=0,84, 95%CI 0,47-1,51) и клиренсе MERS-CoV-RNA (HR=0,88, 95%CI 0,47- 1,64) по сравнению с контрольной группой. У 14 пациентов с ОРВИ с вторичной инфекцией антибиотики эффективны в уменьшении симптомов (50,0%) и уменьшении общего количества лейкоцитов (61,5%), что поддерживает использование антибиотиков при подтвержденной бактериальной инфекции. Исследования о детях с COVID-19 показали, что доля употребления антибиотиков колебалась от 19,4% до 100%, несмотря на отсутствие этиологических данных, при этом наиболее распространенными типами являются меропенем и линезолид. Кроме того, 29 исследований о взрослых с COVID-19 показали, что от 13,2% до 100% всех пациентов получали антибиотики, и наиболее распространенными типами были хинолоны, цефалоспорины и макролиды. Однако только от 1,0% до 27,3% пациентов имели бактериальные инфекции; наиболее распространенными патогенами были грамотрицательные бациллы, такие как *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* (48).

Клинический вопрос 6: Следует ли использовать системные кортикостероиды для лечения детей с тяжелой формой COVID-19?

Рекомендация 6: Системные глюкокортикоиды не следует регулярно использовать в лечении детей с COVID-19 (сильная рекомендация, низкое качество доказательств). Только низкодозированная и кратковременная системная терапия глюкокортикоидами может быть использована для лечения детей с тяжелой формой COVID-19 в контексте клинических испытаний (слабая рекомендация, очень низкое качество доказательств).

Обоснование

Системные глюкокортикоиды являются высокоэффективными противовоспалительными препаратами, но их применение при тяжелых респираторных вирусных инфекциях остается спорным. Доказательства показали, что системные глюкокортикоиды могут быть бесполезны против тяжелых случаев COVID-19, SARS и MERS, а также могут возникнуть серьезные побочные эффекты, такие как некроз головки бедренной кости, после введения больших доз.

Краткое изложение доказательств

Экспресс-обзор включал 23 исследования (1 RCT, 22 групповых исследования) с 13 815 пациентами. Не было прямых данных о детях с COVID-19. У взрослых с COVID-19 применение системных глюкокортикоидов не снижало смертность (RR=2,00, 95%CI: 0,69-5,75) или продолжительность воспаления легких (WMD=-1 день, 95%CI: -2,91-0,91). У пациентов с ОРВИ глюкокортикоиды также не снижали смертность (RR=1,52, 95%CI: 0,89-2,60), продолжительность температуры (WMD=0,82 дня, 95%CI: -2,88-4,52) или продолжительность воспаления легких. (WMD=0,95 дня, 95%CI: -7,57-9,48). Применение системной глюкокортикоидной терапии продлило продолжительность пребывания в стационаре у пациентов с COVID-19 (WMD=2,43 дня, 95%CI: 1,42-3,43), ОРВИ (WMD=6,83 дня, 95%CI: 1,48-12,17) и MERS (WMD=6,30 дней, 95%CI: 2,36-10,24). Длительное применение высоких доз глюкокортикоидов повышало риск развития побочных эффектов у пациентов с ОРВИ, таких как коинфекция (RR=3,52, 95%CI: 2,33-5,32) (49).

Клинический вопрос 7: Следует ли использовать иммуноглобулины для внутривенного введения (ИГВВ) для лечения детей с тяжелой формой COVID-19?

Рекомендация 7. Иммуноглобулины для внутривенного введения (ИГВВ) не следует использовать для лечения детей с тяжелой формой COVID-19 (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).

Обоснование

ИГВВ — это альтернативное лечение детей с агаммаглобулинемией и эффективное лечение болезни Кавасаки. Несколько руководств рекомендуют ИГВВ для тяжелых пациентов с COVID-19 (50-52). Одна треть тяжелых пациентов с COVID-19 получили ИГВВ в Китае (53). В отличие от плазмы выздоровевших пациентов с COVID-19, ИГВВ не содержит нейтрализующего SARS-CoV-2 антитела (54). Данные показывают, что применение ИГВВ для лечения тяжелых пациентов с ОРВИ не имеет значительных преимуществ. Тем не менее, ИГВВ может увеличить риск заболеваний, передаваемых при переливании крови, и приводит к задержке вакцинации (55,56). Кроме того, стоимость ИГВВ высока.

Краткое изложение доказательств

Экспресс-обзор включал 6 исследований (1 RCT, 4 описания серии случаев и 1 история болезни) с 198 пациентами. Не было прямых данных о детях с COVID-19. Выживаемость взрослых пациентов с COVID-19 с ОРДС не была улучшена с помощью ИГВВ ($P=0,051$). У взрослых с суверенным ОРВИ ИГВВ не снижала смертность (18,1% против 23,8%) и риск внутрибольничных инфекций (65,2% против 52,4%) по сравнению с контрольной группой, и не было никакого существенного различия в частоте внутрибольничной инфекции между пациентами с ALI (50,0% против 38,5%) и ОРДС (81,8% против 75,0%) (57).

Клинический вопрос 8: Что является подходящим поддерживающим лечением для детей с тяжелой формой COVID-19?

Рекомендация 8: Предлагаются следующие формы поддерживающего ухода за детьми с тяжелой формой COVID-19: обеспечение достаточного количества адекватного медицинского персонала (слабая рекомендация, низкое качество доказательств); систематический мониторинг и регистрация показателей жизнедеятельности (слабая рекомендация, низкое качество доказательств); использование поддерживающего лечения респираторных и сердечно-сосудистых симптомов в соответствии с клиническими потребностями (слабая рекомендация, низкое качество доказательств); и предоставление психологического вмешательства детям и их семьям, когда это необходимо (слабая рекомендация, низкое качество доказательств).

Обоснование

Поддерживающие методы лечения являются важной и эффективной частью лечения детей с респираторными заболеваниями. Большинство тяжело больных детей лечатся в отделении интенсивной терапии, и необходимый персонал имеет решающее значение. Мониторинг жизненно важных функций очень важен для своевременного вмешательства в случае дыхательной недостаточности. Для критически больных детей снижение смертности по-прежнему является главным приоритетом. Таким образом, детям, которые не реагируют адекватно на дополнительную кислородную терапию, респираторная поддержка должна быть оказана незамедлительно. Также важно поддерживать циркуляцию и баланс жидкости. Из-за воздействия этих вмешательств и среды, в которой они осуществляются, важно обеспечить соответствующую учебную деятельность (например, чтение для ребенка) и психологическую поддержку. Также важно поддерживать родителей, поэтому медицинские работники должны регулярно общаться с ними (58-59).

Краткое изложение доказательств

Общий обзор включал 18 систематических обзоров и метаанализов с использованием COVID-19, SARS, MERS и гриппа. Результаты показали, что экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) снижала смертность у пациентов с H1N1 (подтип вируса гриппа A H1N1) на 25% -72% по сравнению с контрольной группой, но не было статистически значимой разницы в снижении смертности у пациентов с ОРДС. Кроме того, общий обзор показал, что увеличение штата зарегистрированных медсестер было связано с более низкой смертностью в отделениях интенсивной терапии ($OR=0,91$, 95%CI, 0,86-0,96), у хирургических пациентов ($OR=0,84$, 95%CI, 0,80-0,89), и у медицинских пациентов ($OR=0,94$, 95%CI, 0,94-0,95). Усиленный мониторинг прерывистых показателей жизнедеятельности был связан со скромным снижением риска смерти по

сравнению с обычным лечением (ОШ = 0,78, 95%CI, 0,61-0,99). Кроме того, общий обзор показал, что психологическое воздействие карантина обширно, существенно и может продолжаться долго. Должностные лица должны помещать людей в карантин не дольше, чем требуется, предоставлять четкое обоснование для карантина и информацию о протоколах и обеспечивать снабжение всем необходимым (60).

Клинический вопрос 9: Должны ли матери с COVID-19 продолжать кормить грудью своих детей?

Рекомендация 9. Кормящим матерям, инфицированным SARS-CoV-2, следует продолжать кормить грудью, если это позволяет их собственное здоровье (сильная рекомендация, низкое качество доказательств). Матери должны принимать соответствующие меры предосторожности, когда вступают в контакт со своими детьми (сильная рекомендация, низкое качество доказательств). Если матери находятся в карантине, ребенка можно кормить сцеженным молоком матери (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).

Обоснование

Грудное молоко является лучшим источником питания для младенцев, и многочисленные исследования показали, что грудное вскармливание имеет множество преимуществ. Грудное вскармливание рекомендуют ВОЗ и другие международные органы (61). Некоторые рекомендации рекомендуют матерям, инфицированным SARS-CoV-2, прервать грудное вскармливание, в то время как другие рекомендуют продолжать (62-67). Основным путем передачи COVID-19 является воздушно-капельный и контактный. Существующие исследования показали, что дети с COVID-19, как правило, являются бессимптомными или имеют лёгкую форму заболевания. Пока отсутствуют доказательства того, что SARS-CoV-2 может передаваться через грудное молоко. Поэтому, преимущества грудного вскармливания перевешивают риски, связанные с возможной инфекцией от матери. Инфицированные матери должны принимать соответствующие меры предосторожности, такие как мытьё рук перед контактом со своим ребенком, и ношение маски при тесном контакте с ребенком, чтобы избежать риск передачи вируса во время кормления грудью.

Краткое изложение доказательств

Экспресс-обзор включал шесть исследований (5 историй болезни, 1 описание серии случаев) с 58 кормящими матерями. Данные 13 проб грудного молока были получены от матерей с COVID-19, тесты проб на вирусную нуклеиновую кислоту были отрицательными. Не было прямых доказательств того, что SARS-CoV-2 может передаваться с грудным молоком. В одном описании серии случаев включали 42 женщины, инфицированные гриппом после родов. Они принимали меры предосторожности (гигиена рук и ношение масок) перед грудным вскармливанием. В течение одного месяца наблюдения ни один новорожденный не был заражен гриппом (67). Систематический обзор показал, что ношение масок и гигиена рук (ношение масок: OR = 0,32, 95% CI: от 0,26 до 0,39 и частое мытьё рук: OR = 0,54, 95% CI: от 0,44 до 0,67) могут снизить риск передачи респираторного вируса воздушно-капельным и контактным путем (68).

Клинический вопрос 10: Как следует родителям получать информацию об инфекции SARS-CoV-2?

Рекомендация 10. Родителям следует получать информацию на официальных веб-сайтах органов власти, таких как ВОЗ и национальные центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC), или из других источников, одобренных этими органами, а не из общего поиска в Интернете или социальных сетях. (сильная рекомендация, низкое качество доказательств).

Обоснование

Вспышки COVID-19 и других возникающих инфекционных заболеваний могут вызвать страх в обществе из-за тенденции распространения и неопределенности их развития. Социальные сети наполнены разнообразной и противоречивой информацией об эпидемии и санитарном просвещении, но опросы показали, что данные, публикуемые государственными органами, являются более надежными. Официальные веб-сайты ВОЗ и большинство национальных CDC своевременно обновляют информацию об эпидемии и профилактических мерах. Опекуну должны предоставлять своим детям информации о COVID-19, основанную на фактических данных, и помогать им применять профилактические меры и соблюдать правила гигиены. Последняя информация об общественном здравоохранении на этих официальных веб-сайтах является важной справочной информацией для планирования таких мероприятий, как семейные поездки или зарубежная учеба.

Краткое изложение доказательств

Экспресс-обзор включает 24 исследований о санитарном просвещении. Среди них 6 анонимных выборочных сетевых опросов после вспышки COVID-19 с 15 869 участниками и 18 исследований о эпидемиях SARS и MERS с более чем 20 000 участников. Не было никаких прямых доказательств в области санитарного просвещения для родителей после вспышки COVID-19. Многие исследования показали, что опрошенные не знали, как противостоять новым инфекционным заболеваниям. Некоторые опросы показали, что люди имели представление о COVID-19 и превентивных мерах, однако необходимо продолжать укреплять санитарное просвещение жителей. Одно исследование показало, что страх и стигматизация среди потенциальных пациентов SARS возникли в начале вспышки, что связано с огромным количеством сообщений глобальных СМИ на телевидении и в Интернете о ситуации в эпидемическом очаге. Одно исследование показало, что СМИ чрезмерно сообщает о возникающих опасностях для здоровья по сравнению с более привычными угрозами для общественного здравоохранения. Два исследования показали, что медицинская информация на некоммерческих, государственных и академических веб-сайтах является более точной, чем на частных коммерческих и медиа-сайтах. Пять исследований показали, что религиозным путешественникам не хватало знаний о MERS во время вспышки, и необходимо проведение обследований здоровья и санитарного просвещения. Три исследования из Китая показали, что после вмешательства в область санитарного просвещения была повышена осведомленность о том, как предотвратить SARS или MERS, и улучшилось поведение населения в отношении здоровья (69).

Скрининг и ведение детей с высоким риском заражения COVID-19 показаны на рисунке 1.

Обсуждение

Обобщение

Данное руководство ориентировано на детей и подростков в возрасте до 18 лет и отражает различия между детьми и взрослыми с точки зрения диагностики, оценки и управления, а также потребности детей разных возрастов: 1) Для оценки и диагностики детей с COVID-19 мы считаем, что наблюдение и самоизоляция на дому является важным и подходящим вариантом, поскольку у большинства детей, инфицированных SARS-CoV-2, заболевание часто протекает бессимптомно или в более лёгкой форме, по сравнению с взрослыми. КТ не следует использовать в качестве обычного диагностического теста для детей. 2) Что касается фармакотерапии, то нет прямых клинических данных об эффективности противовирусных препаратов, противомикробных препаратов, кортикостероидов или ВВИГ при лечении детей с COVID-19; косвенные данные по SARS и MERS также не смогли показать эффективность этих препаратов. Таким образом, с учетом потенциальных побочных эффектов, доступности ресурсов и предпочтения пациентов, ни один из этих препаратов не был рекомендован. Наоборот, настоятельно рекомендуется поддерживающее лечение, особое внимание следует уделять психологическому здоровью детей. 3) Матери, кормящие грудью, должны продолжать кормить грудью, если позволяет их состояние, но с соответствующей защитой. 4) Изоляция микрорайонами и семьями является важной мерой профилактики и контроля во время эпидемии инфекционных заболеваний, которая сокращает ненужное медицинское лечение и помогает избежать ненужного перемещения медицинского персонала, что может снизить риск заражения. В случае подозрения на заболевание у детей, рекомендуем сначала проводить скрининг и медицинскую сортировку с помощью интернет-телемедицины, что может содействовать рациональному использованию медицинских ресурсов и способствовать снижению риска внутрибольничной инфекции. 5) С точки зрения информирования пациентов данное руководство подчеркивает важность получения родителями надежных медицинских и научных знаний из официальных источников, а также указывает на то, что родители обязаны обучать детей на основе фактических данных о COVID-19.

Распространение и применение

1) Данное руководство будет опубликовано на нескольких языках, включая английский, китайский, японский, русский и другие. 2) Руководство будет распространено через Центр сотрудничества по внедрению руководств ВОЗ и трансформации знаний и Руководство международной сети. 3) Рабочая группа по руководству поделится всеми соответствующими материалами, относящимися к руководству, а также соберет отзывы конечных пользователей и обновит руководство на официальном веб-сайте Национального центра клинических исследований здоровья и заболеваний детей. 4) Мы также разработаем понятную онлайн-версию руководства для пациента и общедоступную версию или брошюру, основанную на данном руководстве, чтобы дети и их опекуны могли лучше понять советы борьбы с COVID-19 для детей. 5) Учитывая различия в политике и системах здравоохранения, ресурсах, возможности осуществимости и равенстве между

странами, мы будем помогать странам и регионам адаптировать руководство к их местному контексту.

Преимущества и недостатки

Данное руководство имеет следующие преимущества: 1) Руководство является первым научно обоснованным руководством по лечению COVID-19 у детей, разработанным в соответствии с руководством ВОЗ и методологией быстрого совета; 2) Рекомендации данного руководства поддерживаются независимыми экспресс-обзором и разработка руководства также основана на опубликованном систематическом обзоре существующего руководства о COVID-19; 3) Данное руководство является относительно полным с точки зрения доказательной базы, так как включает в себя результаты многочисленных исследований, проведенных на ранней стадии эпидемии коронавируса и опубликованных на китайском или английском языке.

Недостатки: 1) Число подтвержденных случаев COVID-19 у детей довольно мало, поэтому высококачественных данных не хватает. С появлением новых опубликованных доказательств могут измениться существующие выводы; 2) Большая часть доказательств поступает от исследования течения болезни и лечения взрослых с COVID-19 или предположений о других вирусных инфекциях. Поскольку дети отличаются от взрослых по физиологии, духу, психологии и социальности, влияние строгой изоляции может быть различным. Рекомендации в нашем руководстве всегда подчеркивают стандартизацию медицинского поведения и избегают чрезмерного медицинского лечения.

Будущие направления исследований

В докладе ВОЗ, ЮНИСЕФ (Детский фонд ООН) и «The Lancet» недавно призвали будущие исследования сосредоточиться на детях, особенно в области психического здоровья детей во время глобальной пандемии COVID-19 (70, 71). Исходя из рекомендаций и доказательств этого руководства, мы считаем, что в настоящее время существуют следующие направления исследований:

- Какова инфекционность заболевания для детей по сравнению с инфекционностью для взрослых (R_0 , вирусная нагрузка, сывороточные антитела)?
- При каких условиях следует проводить ПЦР SARS-CoV-2 для детей, которые имели контакт с пациентами с COVID-19?
- Какова эффективность и безопасность противовирусных препаратов для лечения детей с COVID-19?
- Какова эффективность и безопасность системных глюкокортикоидов (с низкой дозой и короткой продолжительностью) для лечения детей с COVID-19?
- Как карантин влияет на психологическое состояние детей с COVID-19?
- Должен ли отдел здравоохранения закрыть школы? Как закрытие школ влияет на учеников и борьбу с коронавирусом?

Acknowledgments

We thank Dr. Sarah Louise Barber, Dr. Yu-Lung Lau, Prof. Youning Liu, and Prof. Jürgen Schwarze for doing external review. We thank Dr. Wilson Were and Mansuk Daniel Han for reviewing the key terms, clinical questions and recommendations. We thank Dr. Yao Zhao, Jihong Dai, Jian Luo, Qubei Li, Donghong Peng, Chang Shu and Daiyin Tian for providing human resources. We thank Dr. Feng Xiao for giving advice on the pathway and terminology. We thank the members of the Rapid Review group for their work (Zijun Wang, Yuyi Tang, Meng Lv, Yinmei Yang, Xufei Luo, Liping Huang, Qianling Shi, Jing Liao, Yangqin Xun, Nan Yang, Qinyuan Li, Yelei Gao, Jingyi Zhang, Rui Liu, Shuya Lu, Muna Baskota, Qingxia Shi, Chenglin Wang, Jianjian Wang, Xia Wang, Xingmei Wang, Xiaoqing Wang, Shuangyuan Yang, Siyi Che, Xin Long, Xin Chen, Wei Li, Hui Zhai).

Funding: National Clinical Research Center for Child Health and Disorders (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China) (NCRCCHD- 2020-EP-01); Special Fund for Key Research and Development Projects in Gansu Province in 2020; The fourth batch of "Special Project of Science and Technology for Emergency Response to COVID-19" of Chongqing Science and Technology Bureau; Special funding for prevention and control of emergency of COVID-19 from Key Laboratory of Evidence Based Medicine and Knowledge Translation of Gansu Province (GSEBMKT- 2020YJ01); The Fundamental Research Funds for the Central Universities (lzujbky-2020-sp14); Newton international fellowship from The Academy of Medical Science (NIF004/1012); UK National Institute of Health Research GOSH Biomedical Research Centre.

Footnote

Provenance and Peer Review: This article was submitted to ATM as a revised version along with the incisive peer review comments after rejection from another esteemed journal. Given the revisions and the wide concern and pressing importance of research relating to COVID-19, the article was managed via the rapid communication pathway and underwent internal review.

Reporting Checklist: The authors have completed the RIGHT reporting checklist. Available at <http://dx.doi.org/10.21037/atm-20-3754>

Conflicts of Interest: All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form (available at <http://dx.doi.org/10.21037/atm-20-3754>). WMW reports that he is currently working for WHO and the position is responsible officer for pediatric care guidelines. The other authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Statement: The authors are accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Open Access Statement: This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution-Non Commercial-NoDerivs 4.0 International License (CC BY-NC-ND 4.0), which permits the non-commercial replication and distribution of the article with the strict proviso that no changes or edits are made and the original work is properly cited (including links to both the formal publication through the relevant DOI and the license). See: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

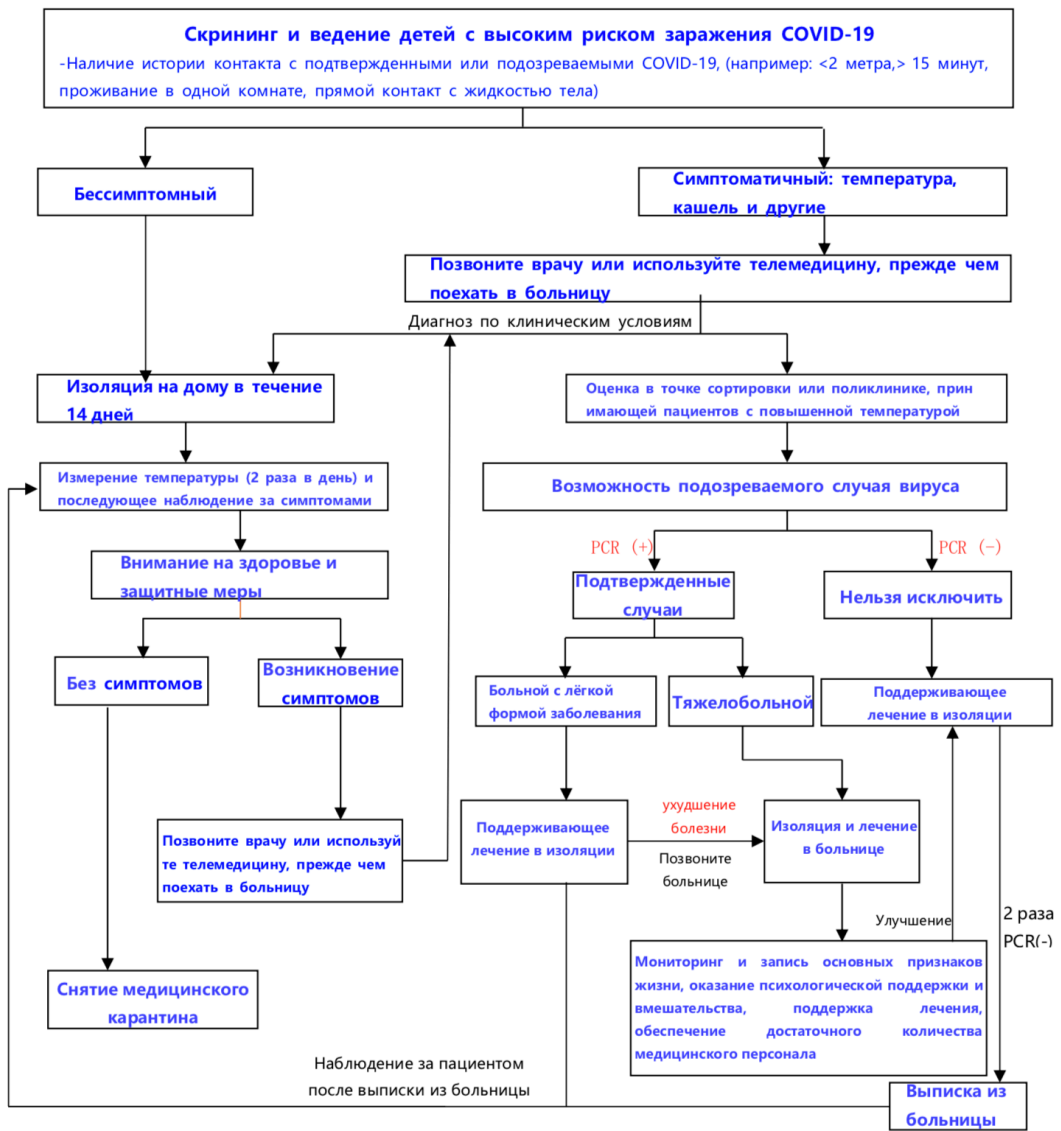


Рисунок 1 Скрининг и ведение детей с высоким риском заражения COVID-19

Литература

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. *N Engl J Med* 2019; 382: 727-33.
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-06.
3. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. *JAMA* 2020; 323:707-08.
4. WHO. Naming the Coronavirus Disease (COVID-19) and the Virus That Causes It. Feb 11, 2020. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (accessed March 16, 2020).
5. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. *JAMA* 2020; 323: 709-10.
6. WHO. WHO characterizes COVID-19 as a pandemic. March 12, 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen> (accessed March 16, 2020).
7. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, et al. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med* 2020; published online Feb 13. doi: 10.1093/jtm/taaa021.
8. Wallinga J, Teunis P. Different epidemic curves for severe acute respiratory syndrome reveal similar impacts of control measures. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 509–16.
9. Kucharski AJ, Althaus CL. The role of superspreading in Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) transmission. *Euro Surveill* 2015; 20: 14-8.
10. Mills CE, Robins JM, Lipsitch M. Transmissibility of 1918 pandemic influenza. *Nature* 2004; 432: 904–06.
11. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children—United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR* 2020; 69: 422-26.
12. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323: 1239-42.
13. 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; published online Feb 28. doi: 10.1093/cid/ciaa198.
14. Zhao S, Cao J, Qian L, et al. A Quality Evaluation of Guidelines on Five Different Viruses Causing Public Health Emergencies of International Concern. *Ann Transl Med* 2020; 8:500.
15. Schünemann HJ, Hill SR, Kakad M, et al. Transparent development of the WHO rapid advice guidelines. *PloS Med* 2007; 4: e119.
16. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-26.
17. Yang K, Chen Y, Li Y, et al. can China master the guideline challenge? *Health Res Policy Sys* 2013; 11: 1.

18. The United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF). Convention on the Rights of the Child. 1989. <https://digitalcommons.ilr.cornell.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1007&context=child>
19. Li W, Zhou Q, Tang Y, et al. Protocol for the development of a rapid advice guidelines for management of children with SARS-CoV-2 infection. *Ann Palliat Med* 2020; published online Feb 21. doi: 10.21037/apm.2020.02.33.
20. WHO. WHO handbook for guideline development. 2014. <https://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js22083en/> (accessed March 16, 2020).
21. Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement. *Ann Intern Med* 2017; 166: 128-32.
22. Norris SL, Meerpohl JJ, Akl EA, et al. The skills and experience of GRADE methodologists can be assessed with a simple tool. *J Clin Epidemiol* 2016; 79: 150-8.
23. Wang Z, Zhou Q, Wang C, et al. A Rapid Review and Meta-Analysis. *Ann Transl Med* 2020; In press.
24. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061-69.
25. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet* 2020; 395: 912-20.
26. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, et al. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med.* 2020. published online Feb 13. doi: 10.1093/jtm/taaa021.
27. Lloyd-Smith JO, Galvani AP, Getz WM. Curtailing transmission of severe acute respiratory syndrome within a community and its hospital. *Proc Biol Sci* 2003; 270: 1979-89.
28. Kucharski AJ, Althaus CL. The role of superspreading in Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) transmission. *Euro Surveill* 2015; 20: 14-8.
29. Mills CE, Robins JM, Lipsitch M. Transmissibility of 1918 pandemic influenza. *Nature* 2004; 432: 904-6.
30. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020. published online Feb 28. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
31. Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, et al. Incubation period and other epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus infections with right truncation: a statistical analysis of publicly available case data. *J Clin Med.* 2020; 9: E538.
32. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill* 2020; 25: 2000062.
33. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382: 1199-1207.
34. Zhou Q, Gao Y, Wang X, et al. Nosocomial Infections Among Patients with COVID-19, SARS and MERS: A Rapid Review and Meta-Analysis. *Ann Transl Med* 2020; In press.

35. Nussbaumer-Streit B, Mayr V, Dobrescu AI, et al. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 4: CD013574.
36. Gao Y, Liu R, Zhou Q, et al. Application of Telemedicine During the Coronavirus Disease Epidemics: A Rapid Review and Meta-Analysis. *Ann Transl Med* 2020; In press.
37. Jin Y, Cai L, Cheng Z, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res.* 2020;7:4.
38. Maternal and Fetal Physician Professional Committee of the Chinese Physician Association of Obstetricians and Gynecologists. Expert advice on new coronavirus infections during pregnancy and puerperium. *Chin J Perinatal Med* 2020; 23: 73-79.
39. Chinese Medical Association Radiology Branch. Radiological diagnosis of novel coronavirus pneumonia: expert recommendations from the Chinese Medical Association Radiology Branch. *Chin J Radiol.* 2020. published online Feb 8. doi:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2020.0001.
40. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ* 2013; 346: f2360.
41. Lv M, Wang M, Yang Nan, et al. Chest Computed Tomography for the Diagnosis of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Rapid Review and Meta-Analysis. *Ann Transl Med* 2020; In press.
42. Shen K, Yang Y, Wang T, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr* 2020; published online Feb 7. doi: 10.1007/s12519-020-00343-7.
43. Chen Z, Fu J, Shu Q, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr* 2020; published online Feb 5. doi: 10.1007/s12519-020-00345-5.
44. 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. 2020 Mar 25. doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30198-5
45. Holshue MG, Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, Feldt T, Green G, Green ML, Lescure FX, Nicastri E. Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020 Apr 10. doi: 10.1056/NEJMoa2007016
46. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020. published online Apr 29. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
47. Shi Q, Zhou Q, Wang X, et al. Potential Effectiveness and Safety of Antiviral Agents in Children with Coronavirus Disease 2019: A Rapid Review and Meta-Analysis. *Ann Transl Med* 2020; In press.
48. Wang J, Tang Y, Ma Y, et al. Efficacy and Safety of Antibiotic Agents in Children with COVID-19: A Rapid Review. *Ann Transl Med* 2020; In press.
49. Lu S, Zhou Q, Hang L, et al. Effectiveness and Safety of Glucocorticoids to Treat COVID-19: A Rapid Review and Meta-Analysis. *Ann Transl Med* 2020; In press.

50. ZM Chen, Fu JF, Q Shu, et al. Diagnosis and treatment recommendation for pediatric coronavirus disease-19. *J Zhejiang Univ (Med Sci)*, 2020, 49: 1.
51. Pediatric Branch of Guangdong Medical Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of new coronavirus pneumonia in paediatrics of guangdong province. *Guangdong Med*, 2020, 41 (3) : 217-21.
52. Chinese society of pediatrics. Recommendations for diagnosis and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children (1 edition) . *Chinese journal of pediatrics*. 2020, 58 : 169-174.
53. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *medRxiv*, 2020;doi: 10.1101/2020.02.06.20020974.
54. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001; 345: 747-55.
55. Desborough MJ, Miller J, Thorpe SJ, Murphy MF, Misbah SA. Intravenous immunoglobulin-induced haemolysis: a case report and review of the literature. *Transfus Med* 2014; 24: 219-26.
56. Listed NA. A guide to contraindications to childhood vaccinations. *Paediatrics & Child Health* 2000; 5:13-14.
57. Zhang J, Yang Y, Yang N, et al. Effectiveness of Intravenous Immunoglobulin for Children with Severe COVID-19: A Rapid Review. *Ann Transl Med* 2020; In press.
58. Chan S, Leung D, Chui H, et al. Parental response to child's isolation during the SARS outbreak. *Ambul Pediatr* 2007; 7: 401-04.
59. Chan SS, Leung DY, Wong EM, et al. Balancing infection control practices and family-centred care in a cohort of paediatric suspected severe acute respiratory syndrome patients in Hong Kong. *J Paediatr Child Health* 2006; 42: 20-27.
60. Luo X, Lv M, Wang X, et al. Supportive care for patient with respiratory diseases: an umbrella review. *Ann Transl Med* 2020; In press.
61. WHO. Guideline: Protecting, Promoting and Supporting Breast feeding in Facilities Providing Maternity and Newborn Services. 2017. <https://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/breastfeeding-facilities-maternity-newborn/en/>(accessed Mar.30.2020).
62. NHC. Department of Maternal and Child Health of National Health Council, Notice on strengthening maternal disease treatment and safe midwifery during the prevention and control of COVID-19. February 8, 2020. <http://www.nhc.gov.cn/fys/s3581/202002/4f80657b346e4d6ba76e2cfc3888c630.shtml>(accessed Mar.30.2020).
63. NCIRD. Interim Guidance on Breastfeeding for a Mother Confirmed or Under Investigation For COVID-19. March 17, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/pregnancy-guidance-breastfeeding.html>(accessed Mar.30.2020).
64. NCIRD. Division of Viral Diseases, Interim Considerations for Infection Prevention and Control of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Inpatient Obstetric Healthcare Settings. February 18, 2020. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/inpatient-obstetric-healthcare-guidance.html#anchor_1582067978854Interim(accessed Mar.30.2020).

65. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. March 12, 2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected) (accessed Mar. 30, 2020).
66. AAP. Management of Infants Born to Mothers with COVID-19. April 2, 2020. <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/faqs-management-of-infants-born-to-covid-19-mothers> (accessed Mar. 30, 2020)
67. Yang N, Che S, Zhang J, et al. Breastfeeding of Infants Born to Mothers with COVID-19: A Rapid Review. *Ann Transl Med* 2020; In press.
68. Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 7:CD006207.
69. Li W, Liao J, Li Q, et al. Public Health Education for Parents During the Outbreak of COVID-19: A Rapid Review. *Ann Transl Med* 2020; In press.
70. Clark H, Coll-Seck AM, Banerjee A, et al. A future for the world's children? A WHO–UNICEF–Lancet Commission. *The Lancet* 2020; 395: 605-08.
71. Wang G, Zhang Y, Zhao J, et al. Mitigate the effects of home confinement on children during the COVID-19 outbreak. *The Lancet* 2020; 395: 945-47.

Приложение 1

Термины

1. Бессимптомная инфекция

Дети, которые имели историю контактов с подозреваемым или подтвержденным случаями заболевания коронавирусом нового типа, и чьи респираторные и другие образцы получили положительный результат теста на новый коронавирус без проявления каких-либо клинических симптомов и аномальных результатов визуализации грудной клетки (1, 2).

2. Подтвержденный случай

Подозреваемый случай сопровождается одним из следующих этимологических или серологических доказательств: (1). флуоресцентная RT-PCR в реальном времени, положительная на нуклеиновую кислоту коронавируса нового типа; (2). секвенирование вирусных генов, высокая гомологичность с известным коронавирусом нового типа; (3). положительные антитела IgM и IgG к серотипному коронавирусу нового типа; положительные антитела IgG к серотипическому коронавирусу нового типа; повышенные от отрицательного до положительного или более чем в 3 раза по сравнению с острой фазой выздоровления.

3. История контактов

Наличие любого из следующих элементов (1):

- 1) нахождение вместе с пациентом с коронавирусом нового типа в одном ограниченном пространстве (включая квартиры, дома, аудитории, встречи и т. д.)
- 2) нахождение вместе с пациентом с коронавирусом нового типа в одном транспортном средстве, или на близком расстоянии (менее 1 м)
- 3) прямой контакт с образцами крови, жидкостей организма, выделений, экскрементов пациентов с коронавирусом нового типа.

До сих пор нет стандартов, специально предназначенных для детей.

4. Инкубационный период

Инкубационный период — период между контактом с коронавирусом нового типа и появлением клинических симптомов. Инкубационный период новой коронавирусной инфекции обычно составляет 1-14 дней, в большинстве случаев 3-7 дней (3), на сегодняшний день самый длительный инкубационный период наблюдался 24 дня (4).

5. Лёгкая форма заболевания

В основном это инфекции верхних дыхательных путей, высокая температура, слабость, без пневмонии(2,5).

6. Путь передачи

Передача через дыхательные пути воздушно-капельным путем и тесный контакт с пациентом с коронавирусом нового типа являются основным путем передачи коронавируса нового типа. Передача может происходить через аэрозоль при воздействии высоких концентраций аэрозолей в относительно замкнутой среде в течение длительного времени (7). Следует обратить внимание на возможность передачи коронавируса нового типа фекально-оральным путем (8). Может ли передача коронавируса нового типа происходить через мочевыводящие пути или перинатально от матери к младенцу (внутриутробно или через грудное молоко) (9), пока не установлено.

7. Карантин

Если ребёнка просят самоизолироваться из-за подозрительной или подтвержденной коронавирусной инфекции нового типа, он должен оставаться дома в течение 14 дней, избегая посещения общественных мест или участия в общественных собраниях. Если во время карантина у ребёнка появляются какие-либо симптомы, связанные с коронавирусной инфекцией нового типа, опекуны должны немедленно сообщить об этом местному медицинскому учреждению. При необходимости контакта опекуна с ребёнком следует использовать соответствующие средства индивидуальной защиты и соблюдать гигиену рук (10,11).

8. Коронавирус нового типа

Коронавирус нового типа — это новый штамм коронавируса, который никогда прежде не был обнаружен у людей. Он получил название «вирус тяжелого острого респираторного синдрома 2» (SARS-CoV-2) (12). Это коронавирус рода β , покрытый РНК-вирусом (13) диаметром 60-140 Нм. Его генетические характеристики отличаются от SARS-CoV и MERS-CoV (13), и в настоящее время исследования показывают, что его гомология с двумя видами SARS-подобных коронавирусу летучих мышей (bat-SL-CoVZC45 и bat-SL-CoVZXC21) составляет 88% (13). Всемирная организация здравоохранения назвала болезнь, вызванную коронавирусом нового типа COVID-19 (12).

9. Тяжёлая форма заболевания

Дети с коронавирусной инфекцией нового типа с тяжелыми проявлениями пневмонии (например, одышкой, респираторным дистрессом, гипоксемией, изменением сознания или трудностями в приёме пищи) или критическими проявлениями заболевания (например, дыхательной недостаточностью, инфекционным шоком или сочетанной недостаточностью других органов, требующей лечения под наблюдением ОИТ) (5,14).

10. Подозрение на заболевание

Дети, имевшие в анамнезе контакт с пациентами, инфицированными коронавирусной инфекцией нового типа и имеющие одно из следующих проявлений:

- 1) проявления, связанные с острыми респираторными вирусными инфекциями (высокая температура и/или респираторные симптомы) (1);
- 2) другие симптомы, такие как желудочно-кишечные симптомы (рвота и/или диарея) (4);
- 3) бессимптомные лица с аномалиями визуализации грудной клетки (15).

Литература

- 1 World Health Organization (WHO). Global Surveillance for human infection with novel coronavirus (2019-nCoV) Interim guidance. 2020 [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov)) (accessed Feb 27, 2020)
- 2 Shen K, Yang Y, Wang T, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr* 2020; published online Feb 20. [PMID: 32034659] doi: <https://xs.scihub.ltd/https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>
- 3 Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020; published online Jan 29. [PMID: 31995857] doi:10.1056/NEJMoa2001316
- 4 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; published online Feb 28. [PMID: 32109013] doi:10.1056/NEJMoa2002032
- 5 World Health Organization (WHO). Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. 2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected) (accessed Mar 13, 2020)
- 6 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). How COVID-19 Spreads. 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/transmission.html> (accessed Mar 4, 2020)
- 7 National Health Commission of the People's Republic of China (NHC). New coronavirus pneumonia prevention and control program (7nd ed.) (in Chinese). 2020 <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989/files/ce3e6945832a438eaae415350a8ce964.pdf> (accessed Mar 3, 2020).
- 8 Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020; published online Feb 20. [PMID: 32142773] doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.17.20023721>
- 9 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. *The Lancet* 2020; 395: 809–15. [PMID: 32151335] doi:10.1016/S0140-6736(20)30360-3
- 10 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim Guidance for Preventing the Spread of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Homes and Residential Communities <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-prevent-spread.html> (accessed Mar 6, 2020)
- 11 World Health Organization (WHO). Home care for patients with suspected novel coronavirus (nCoV) infection presenting with mild symptoms and management of contacts. 2020 <https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients->

- with-suspected-novel-coronavirus-(ncov)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts (accessed Feb 04, 2020)
- 12 World Health Organization (WHO). Naming the coronavirus disease (COVID-2019) and the virus that causes it. 2020 [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (accessed Mar 15, 2020)
 - 13 Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395: 565-74. [PMID: 32007145] doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
 - 14 World Health Organization (WHO). Pocket book of hospital care for children: Guidelines for the management of common childhood illnesses. 2013. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/81170/9789241548373_eng.pdf;jsessionid=C5285C6B799D7D1036F9354B896D2C32?sequence=1 (accessed Mar 15, 2020)
 - 15 Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; 395: 514-23. [PMID: 31986261] doi:10.1016/S0140-6736(20)30154-9