

А.А. Старшинова¹, Е.А. Кушнарева¹, А.М. Малкова², И.Ф. Довгальук³, Д.А. Кудлай⁴¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Российская Федерация⁴ ГНЦ Институт иммунологии, Москва, Российская Федерация

Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей

Контактная информация:

Старшинова Анна Андреевна, доктор медицинских наук, начальник управления научными исследованиями НМИЦ им. В.А. Алмазова

Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова д. 2, e-mail: starshinova_777@mail.ru

Статья поступила: 17.04.2020 г., принята к печати: 27.04.2020 г.

123

В декабре 2019 г. в городе Ухани (провинция Хубэй, Китай) были зарегистрированы первые случаи новой коронавирусной инфекции. Уже к началу апреля 2020 г. инфекция явилась причиной смерти более 100 тыс. человек во всем мире. В обзоре проведен анализ особенностей течения инфекции у взрослых и детей, а также возможностей диагностики, лечения и профилактики COVID-19. Согласно опубликованным данным, можно выделить группы высокого риска по развитию тяжелых форм заболевания, к которым относятся лица пожилого возраста, лица с латентной туберкулезной инфекцией, взрослые пациенты с тяжелой сопутствующей патологией. В настоящее время имеются ограниченные эпидемиологические данные о распространении, заболеваемости и смертности COVID-19 в детской популяции. Вместе с тем уже сейчас можно сделать вывод о легком, средней тяжести и бессимптомном течении заболевания у детей в 90% случаев. Лечение больных COVID-19 ограничено отсутствием средств для этиотропной терапии и возможностью применения только симптоматической терапии. Вакцины для предупреждения COVID-19 также отсутствуют.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, COVID-19, дети, группы риска, лечение, вакцинация, ВСГ, противовирусная терапия

(Для цитирования): Старшинова А.А., Кушнарева Е.А., Малкова А.М., Довгальук И.Ф., Кудлай Д.А. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (2): 123–131. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2105

АКТУАЛЬНОСТЬ

Сегодня внимание всего мирового сообщества приковано к одной общей проблеме — распространению новой коронавирусной инфекции COVID-19 (Coronavirus Disease 2019). Первые сообщения о случаях заболевания новой коронавирусной инфекцией появились в городе Ухани провинции Хубэй (Китайская Народная Республика) в конце декабря 2019 г. [1, 2]. Инфекция стремительно распространилась по всей территории Китая, и уже через месяц Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ; World Health Organisation, WHO) признала вспышку инфекции, а 11 марта 2020 г. была объявлена пандемия [3]. С начала января эпидемическая ситуация по COVID-19 меняется ежедневно, и, по данным ВОЗ, к концу апреля 2020 г. коронавирусная инфекция была зарегистрирована более чем в 212 странах мира, число инфицированных вирусом насчитывало около 3 272 202 человек, а смертельных исходов — 230 104 (рис.). В Европейском регионе число подтвержденных случаев COVID-19 превысило 1,5 млн

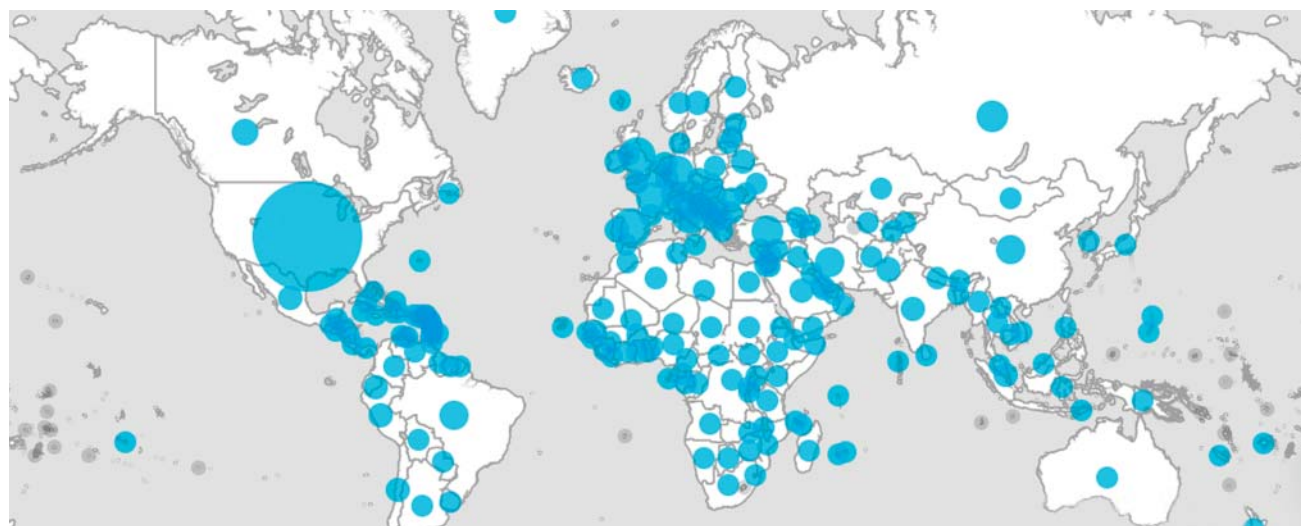
человек, в США — 1,3 млн, при этом в США с момента начала пандемии от инфекции уже умерло более 80 тыс. человек (<https://coronavirus-monitor.ru/>).

По мере распространения COVID-19 к февралю 2020 г. эпицентр пандемии сместился в страны Европы [4, 5]. К концу апреля самое большое число подтвержденных случаев инфекции SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome COronaVirus 2) было в Испании, а смертельных исходов — в Италии. В Российской Федерации к этому времени подтвержденных случаев болезни было более 90 тыс., случаев смерти — около 900 (<https://covid19.who.int>).

По данным ВОЗ, на 13 апреля 2020 г. из общего числа зарегистрированных случаев COVID-19 ($n = 715\,130$) пациентов в возрасте от 1 года до 19 лет было 3,7% (3,4% по данным на 24 февраля 2020 г.) [4]. В Китае и Испании в структуре заболевших детей в возрасте до 18 лет было от 2,0 до 2,5% [2, 6, 7]. В США из 149 тыс. подтвержденных случаев COVID-19 в 1,7% были дети до 18 лет, которым в 29% случаев понадобилась госпитализация [8].

Рис. Распространение коронавирусной инфекции (по данным на 25.04.2020)

Fig. Spread of coronaviral infection (situation on 25.04.2020)



Примечание. Источник: ВОЗ, <https://covid19.who.int/>.

Note. Source: WHO, <https://covid19.who.int/>.

ЭТИОЛОГИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Согласно данным Международного комитета по таксономии вирусов (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV) [9], коронавирусы (*Coronaviridae*) относятся к семейству вирусов, включающих на январь 2020 г. 40 видов РНК-содержащих вирусов, объединенных в два подсемейства. Название вируса связано с его строением, напоминающим солнечную корону [10]. Известно, что при инфицировании коронавирусами животных (включая домашний скот, домашних животных и птиц) происходит развитие выраженной респираторной симптоматики, наблюдаются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, неврологические симптомы [11, 12].

Коронавирус впервые был выделен от цыплят в 1937 г., а в 1965 г. D. Tyrrell и M. Вупое культивировали коронавирус человека из эмбрионального эпителия слизистой оболочки носоглотки [13]. В настоящее время известно, что в человеческой популяции циркулируют четыре коронавируса (HCoV-229E, -OC43, -NL63 и -HKU1), которые проникают в клетку-хозяина и, связываясь с рецептором бета-аланина, вызывают заболевания верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта [14–16].

ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

До 2002 г. считалось, что коронавирусы вызывают незначительные заболевания верхних дыхательных путей

Anna A. Starshinova¹, Ekaterina A. Kushnareva¹, Anna M. Malkova², Irina F. Dovgalyuk³, Dmitry A. Kudlay⁴

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ NRC Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation

New Coronaviral Infection: Features of Clinical Course, Capabilities of Diagnostics, Treatment and Prevention in Adults and Children

First cases of new coronaviral infection were reported in Wuhan, Hubei Province, China in December 2019. The infection had caused the death of more than 100,000 people worldwide by the beginning of April 2020. This review analysed the characteristics of the infection course in adults and children, as well as capabilities of diagnostics, treatment and prevention of COVID-19. It is possible to allocate groups of high risk of development of severe forms of disease (elderly people, people with latent tuberculosis infection, adult patients with severe comorbidity) according to the published data. Currently there is limited epidemiological data on the prevalence, morbidity and mortality of COVID-19 in the child population. However, it is already possible to conclude that 90% of cases in children population have mild, moderate and asymptomatic course of the disease. Treatment of patients with COVID-19 is limited due to the lack of means for etiotropic therapy and the possibility of using of only symptomatic therapy. There are no vaccines for COVID-19 prevention.

Key words: new coronaviral infection, SARS-CoV-2, COVID-19, children, risk groups, treatment, vaccination, BCG vaccine, antiviral therapy

(For citation: Starshinova Anna A., Kushnareva Ekaterina A., Malkova Anna M., Dovgalyuk Irina F., Kudlay Dmitry A. New Coronaviral Infection: Features of Clinical Course, Capabilities of Diagnostics, Treatment and Prevention in Adults and Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (2): 123–131. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2105)

(с крайне редкими летальными исходами). Чаще всего респираторные заболевания у людей вызывает коронавирус человека OC43-OC43 (HCoV-OC43) [17]. В детской практике вирус HCoVs диагностируется у 4–6% детей, госпитализированных с респираторными заболеваниями [18, 19]. Однако при изучении штаммов HCoV-OC43 была установлена возможность естественной рекомбинации вируса, приводящей к появлению нового генотипа, ассоциированного с развитием пневмоний у лиц пожилого возраста [16]. В 2002 г. были зарегистрированы первые случаи SARS-CoV-1 (род *Betacoronavirus*) — возбудителя атипичной пневмонии [20, 21]. Природным резервуаром SARS-CoV-1 являются летучие мыши, промежуточные хозяева — верблюды и гималайские циветы [20, 22]. Большинство случаев болезни, вызванных вирусом SARS-CoV-1, сопровождались легкими респираторными симптомами. Вместе с тем было отмечено, что люди с сопутствующими заболеваниями, особенно пожилые, более уязвимы к инфекции и требуют дополнительного ухода. С 2004 г. новых случаев атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV-1, зарегистрировано не было [19].

В экспериментальных исследованиях было показано, что SARS-CoV-1 могут эффективно влиять на рецепторы ангиотензинпревращающего фермента (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2), регулирующие функции органов сердечно-сосудистой системы и почек, и реплицироваться в первичных эпителиальных клетках бронхов человека [22].

В 2012 г. в мире появился новый коронавирус MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome-related coronavirus) — возбудитель ближневосточного респираторного синдрома (MERS), принадлежащего к роду *Betacoronavirus*. Основным природным резервуаром MERS-CoV являются верблюды. Появление SARS-CoV-1 и MERS-CoV может быть подтверждением межвидовой трансмиссии, которая и является причиной появления

новых коронавирусов, более агрессивных по своим свойствам по сравнению с HCoV-OC43 [16, 22].

В 2019 г. мир столкнулся с новой коронавирусной инфекцией — SARS-CoV-2 [23, 24]. Сегодня известно, что заражение вирусом SARS-CoV-2 происходит в основном воздушно-капельным путем от человека к человеку, хотя вирус был выделен и из образцов кала [1, 2, 23]. Вместе с тем в последующем была показана возможность репликации вируса, выделенного из дыхательных путей, но не из крови, мочи и кала [24], что указывает на целесообразность изоляции больных [21]. Важно отметить, что заражение может происходить не только от лиц с клиническими проявлениями заболевания, но и от бессимптомных носителей [7, 22, 25, 26]. Длительность выделения вируса зависит от выраженности клинической симптоматики и тяжести заболевания [6]. Согласно данным ряда исследований, инкубационный период COVID-19 может варьировать от 2 до 9 и 14–16 сут [27–29]. В условиях изоляции частота инфицирования при контактах внутри семьи варьирует от 6 до 27% [28, 30, 31].

Согласно предварительным данным, вирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, с различной степенью тяжести заболевания (от легких до тяжелых форм с развитием летальных исходов) чаще всего болеет взрослое население в возрасте от 30 до 79 лет (86,6%) [7, 30]. Детское население инфицируется вирусом в 7–11% случаев и заболевает в 1,7–2,2% случаев [7, 8, 31]. Дети в 90% случаев переносят данное заболевание в легкой, средней тяжести и бессимптомной форме [2, 7], однако они могут участвовать в передаче вируса [27], что может быть крайне опасно для лиц с сопутствующей патологией и лиц пожилого возраста. Результаты проведенных исследований было доказано, что вирус SARS-CoV-2 связывается с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 с помощью поверхностного S (spike) белка [29, 31], что позволяет вирусу проникать в клетки и вызывать, в конечном итоге, воспаление. Однако, в некоторых исследованиях

Таблица 1. Характеристика исследований, в которых изучались клинические проявления новой коронавирусной инфекции
Table 1. Characteristics of researches that have studied clinical course of new coronaviral infection

№	Источник	Страна	Число пациентов (≤ 18 лет), абс.	Пол (мужской), абс. (%)	Наличие симптомов, абс. (%)
1	Wang и соавт. [39]	Китай	34 (34)	14 (41)	15 (50)
2	Dong и соавт. [2]	Китай	2143 (2143)	1213 (57)	214 (10)
3	Huang и соавт. [21]	Китай	41 (0)	30 (73)	40 (98)
4	Yan и соавт. [40]	США	59 (0)	30 (51)	48 (81)
7	Moein и соавт. [41]	Иран	60 (0)	40 (67)	46 (77)
8	Wang и соавт. [36]	Китай	138 (0)	75 (54)	136 (99)
9	Lui и соавт. [37]	Китай	137 (0)	61 (45)	112 (82)
10	Bi и соавт. [28]	Китай	391 (32)	187 (48)	330 (84)
11	Tagarro и соавт. [6]	Испания	41 (41)	18 (44)	41 (11)
12	Chen и соавт. [42]	Китай	36 (0)	18 (50)	23 (64)
13	Zhu и соавт. [43]	Китай	10 (10)	8 (80)	6 (60)
14	Lu и соавт. [44]	Китай	171 (171)	104 (61)	144 (84)
15	Сао и соавт. [45]	Китай	199 (0)	120 (60)	182 (92)
16	CDC [8]	США	11 235 (291)	н/д	8988 (80)
Всего			14 695 (18,5)	1918/3460 (55,4%)	10 325 (70,3)

Примечание. CDC (Centers for Disease Control and Prevention) — Центры по контролю и профилактике заболеваний, н/д — нет данных.
Note. CDC — Centers for Disease Control and Prevention, н/д — no data available.

показано, что связь с S-белком у вируса SARS-CoV-2 значительно слабее, чем у SARS-CoV-1 [32, 33]. На основании проведенного геномного анализа вируса SARS-CoV-2 был сделан вывод о его более низкой патогенности по сравнению с SARS-CoV-1 [33].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ COVID-19

Клиническая симптоматика при COVID-19 может варьировать от бессимптомного течения заболевания до выраженной клинической картины [34, 35]. Летальность при COVID-19 варьирует от 4,3 до 15% [36–38].

Нами проведен анализ исследований, опубликованных за период с декабря 2019 г. по конец апреля 2020 г. в международных базах данных (Medline, Web of Science, Scopus). Обнаружено 16 уникальных публикаций (исключая исследования у беременных и больных с сопутствующей патологией), в которых дано описание клинической картины у ≥ 10 пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 (табл. 1). В работах представлены агрегированные данные > 68 тыс. больных (53% мужского пола, 6,3% дети). Основываясь на представленных данных, можно говорить о наличии тех или иных симптомов у 70% больных COVID-19: чаще всего у них отмечаются

лихорадка (71%), кашель (78%), слабость (66%). Головная боль и миалгия имели место в половине случаев (табл. 2).

Важно отметить, что клинические проявления COVID-19 у взрослых и детей неодинаковы (табл. 3). У взрослых чаще всего отмечаются лихорадка и кашель, у детей повышение температуры наблюдалось в половине случаев, кашель — несколько реже. Остальные клинические проявления заболевания встречались у взрослых и характеризовались появлением слабости, миалгии и одышки. В некоторых исследованиях у больных COVID-19 описаны нарушение обоняния (68%) вплоть до anosмии (25%) [40, 41], а также появление симптомов гастроэнтерита (у 23%) [34, 40, 42, 44]. Во многих исследованиях авторы обращают внимание на развитие тяжелых форм заболевания у лиц пожилого возраста [26, 38], при этом группу риска (летальность до 15%) составляют пациенты старше ≥ 80 лет [6].

Особого внимания заслуживают лица с сопутствующей патологией [34, 38]. У больных COVID-19 чаще всего обнаруживают артериальную гипертензию (13–17%), сахарный диабет (5–35%), кардиоваскулярные заболевания (3–4%), реже — хронические заболевания легких (2%) и онкологическую патологию (0,5–3%) [7, 2, 21, 46].

Таблица 2. Клинические симптомы у больных COVID-19

Table 2. Clinical signs in patients with COVID-19

№	Исследование	Больные, абс.	Лихорадка, абс. (%)	Слабость, абс. (%)	Кашель, абс. (%)	Одышка, абс. (%)	Головная боль, абс. (%)	Миалгия, абс. (%)	Рвота и энтерит, абс. (%)	Аносмия, абс. (%)
1	Wang и соавт. [39]	34	15 (50)		13 (38)	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д
2	Dong и соавт. [2]	2143	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д
3	Huang и соавт. [21]	41	40 (98)	0	31 (76)	22 (55)	н/д	18 (44)	н/д	н/д
4	Yan и соавт. [40]	59	41 (69)	48 (81)	39 (66)	н/д	39 (66)	37 (63)	28 (47)	40 (68)
7	Moein и соавт. [41]	60	46 (77)	0	35 (58)	31 (52)	22 (37)	5 (8)	н/д	15 (25)
8	Wang и соавт. [36]	138	136 (99)	96 (70)	82 (59)	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д
9	Lui и соавт. [37]	137	112 (82)	н/д	66 (48)	н/д	13 (9)	44 (32)	11 (8)	н/д
10	Bi и соавт. [28]	391	330 (84)	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д
11	Tagarro и соавт. [6]	41	27 (11)	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	2 (5)	н/д
12	Chen и соавт. [42]	36	23 (64)	9 (25)	22 (61)	12 (33)	2 (6)	6 (17)	5 (14)	5 (14)
13	Zhu и соавт. [43]	10	2 (20)	н/д	н/д	6 (60)	н/д	н/д	1 (10)	н/д
14	Lu и соавт. [44]	171	71 (42)	н/д	83 (49)	н/д	н/д	н/д	11 (6)	н/д
15	Сао и соавт. [45]	199	182 (91)	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д
16	CDC [8]	11 235	7957 (71)	н/д	8933 (80)	4713 (42)	6416 (57)	6779 (60)	1777 (16)	н/д
Всего		14 695	8982/12 552 (72)	153/233 (66)	9304/11 911 (78)	4784/11 382 (42)	6492/11 527 (56)	6889/11 568 (60)	1835/11 827 (16)	60/11 706 (0,5)

Примечание. CDC (Centers for Disease Control and Prevention) — Центры по контролю и профилактике заболеваний, н/д — нет данных.

Note. CDC — Centers for Disease Control and Prevention, н/д — no data available.

Таблица 3. Сравнительная характеристика клинических проявлений COVID-19 у взрослых и детей
Table 3. Comparative analysis of clinical signs of COVID-19 in adults and children

Симптомы	Взрослые (n = 11 084), абс. (%)	Дети (n = 444), абс. (%)
Лихорадка	8704 (79)	278 (62)
Кашель	9050 (82)	254 (57)
Миалгия	6823 (62)	66 (15)
Головная боль	6411 (58)	81 (18)
Одышка	4739 (43)	45 (10)
Тошнота, рвота, боль в животе	1790 (16)	45 (10)
Аносмия	60 (0,5)	0

В одном исследовании отмечено более тяжелое течение COVID-19 у лиц с латентной туберкулезной инфекцией, т.е. с положительным IGRA-тестом (interferon gamma release assay), и у больных туберкулезом [42]. В частности, тяжелое течение COVID-19 наблюдали у 78% больных латентной туберкулезной инфекцией, что втрое превышало долю больных с таким течением в группе без латентной туберкулезной инфекции (22%). Тяжелое течение COVID-19 у больных старшего возраста и с сопутствующей патологией некоторые исследователи объясняют развитием макрофагального синдрома, цитокинового шторма, тяжелой лимфопении, нарушениями микроциркуляции за счет тромбообразования и гипоксемии [47, 48].

Опубликованы результаты единичных исследований о течении COVID-19 у беременных и развитии заболевания у новорожденных, рожденных от больных матерей [1, 49, 50]. Заболевание у беременных протекает без существенных особенностей. Чаще всего отмечались гипертермия (78%), миалгия (33%) и кашель (11%) [49]. Материнская летальность составила 15%, а младенческая — 2,6% [50]. У 10 новорожденных проявления COVID-19 характеризовались появлением одышки (6), лихорадки (2), учащенного сердцебиения (1), рвоты (1), тромбоцитопении с нарушением функции печени (2) и пневмотораксом (1). У новорожденных не наблюдалось асфиксии, а данные по шкале APGAR составили от 8–9 и до 5 баллов [1]. Большинство новорожденных были выписаны в срок, четыре ребенка требовали дальнейшего наблюдения, и один новорожденный умер. По результатам лабораторного исследования амниотической жидкости, пуповинной крови, мазка из горла новорожденных, образцов грудного молока матерей у всех новорожденных с клиническими проявлениями инфекции SARS-CoV-2 не обнаружен [1, 50].

Согласно представленным в табл. 1 данным, только в 7 исследованиях описаны клиническая симптоматика заболевания и результаты обследования детей различного возраста. Отмечено, что чаще всего болели дети в возрасте от 6 до 15 лет, средний возраст составил 7 лет [2]. Отсутствие клинической симптоматики отмечалось у 2335 детей (69%) из 3396 (см. табл. 1). У детей легкие проявления заболевания отмечались в 26–50% случаев [2, 39]. Медиана времени от начала заболевания до постановки диагноза составляла 2 сут, которая в некоторых случаях увеличивалась до 42 сут [2]. В то же время развитие пневмонии отмечалось в 15–64% случаев, в 12% диагностирован бронхолит [6, 44]. В 10% случаев было необходимо проведение лечения в условиях отделения интенсивной терапии с подключением аппарата искусственной вентиляции легких, что предотвратило развитие летальных исходов [6].

ДИАГНОСТИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Процесс диагностики COVID-19 существенно не отличается от такового при «обычной» вирусной инфекции и включает сбор эпидемиологического анамнеза, анализ клинической (первые симптомы заболевания — ринит, лихорадка) и респираторной симптоматики (кашель, затрудненное дыхание, одышка), оценку гипоксемии (уровня кислорода в крови), результатов исследования органов дыхания с применением компьютерной томографии (КТ; изменения, типичные для вирусной пневмонии, в частности изменения по типу «матового стекла»), а также взятие мазка из носоглотки для верификации диагноза с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) [51, 52]. Алгоритм диагностики в полном объеме прописан и в отечественных рекомендациях [53–57].

Основным методом верификации COVID-19 является ПЦР с обратной транскрипцией. Положительный результат теста, по разным данным, удается получить в 34–62% случаев у больных с предположительным COVID-19 [2, 7, 36]. В 15% случаев у взрослых могут быть только клинические проявления заболевания, не подтвержденные результатами ПЦР, в 1% имеет место бессимптомное течение заболевания (по данным китайского исследования более 72 тыс. пациентов) [7]. У детей число случаев, подтвержденных данными ПЦР-исследования, сокращается до 11%, что может быть обусловлено низкой чувствительностью применяемых методов [6].

В Российской Федерации к концу апреля 2020 г. было зарегистрировано четыре ПЦР-теста для диагностики SARS-CoV-2 [58], разработанных научным центром «Вектор» (регистрационный номер РЗН 2020/9677), Центром стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками Минздрава России (РЗН 2020/9765), ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора и компанией «Генериум». Последняя тест-система, в отличие от других тестов, использует метод петлевой изотермальной амплификации, что заметно снижает время анализа образцов (более чем в 3 раза) за счет сокращения числа стадий предварительной подготовки. В настоящее время о диагностической ценности упомянутых тестов практически ничего не известно. Очевидна необходимость проведения соответствующих клинических исследований.

Данные, полученные при КТ органов грудной клетки у больных COVID-19, подтверждаются результатами ПЦР-диагностики в 66–80% случаев [36]. Среди пациентов с подозрением на COVID-19 первый ПЦР-тест может быть отрицательным, но при повторном исследовании в 23% случаев тест положительный. При этом уже имеются КТ-признаки пневмонии [39].

ЛЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

В настоящее время нет средств этиологической терапии новой коронавирусной инфекции. Основные мероприятия направлены на проведение симптоматического и патогенетического лечения. В частности, рекомендованы к применению более 20 противовирусных препаратов [54, 55]. Предположение об эффективности умифеновира в настоящее время не подтверждено. С 30 января было начато открытое рандомизированное контролируемое исследование с изучением эффективности умифеновира в сравнении с лопинавиром/ритонавиром, в котором запланировано участие 125 пациентов с подтвержденным анализом на COVID-19. Продолжительность наблюдения составляет 21 сут [59].

По данным D. Wang и соавт., у 138 больных COVID-19 проводилась терапия с применением осельтамивира (89,9%), моксифлоксацина (64,4%), цефтриаксона (24,6%), азитромицина (18,1%) и глюкокортикостероидных препаратов (44,9%). В 26% случаев пациенты были переведены в отделение интенсивной терапии из-за развившихся осложнений, в том числе в 61% случаев развился синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) [36]. Многими авторами обсуждается возможность применения гидроксихлорохина сульфата и его комбинации с азитромицином, лопинавира + ритонавира, а также антибактериальных препаратов и глюкокортикостероидов, иммуносупрессивной терапии [60–62]. В одном из исследований показана некоторая эффективность лечения больных COVID-19 на фоне применения гидроксихлорохина сульфата по 200 мг 3 раза в день. В 71% случаев отмечалось значительное улучшение состояния больных с уменьшением вирусного носительства по сравнению с группой контроля при присоединении азитромицина [62]. Однако эффективность противомаларийного препарата гидроксихлорохина сульфата не была подтверждена в исследовании, где препарат получали 1376 больных [63].

Некоторые положительные результаты получены при лечении больных тоцилизумабом (рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела к человеческому рецептору IL6), который применяют для иммуносупрессивной терапии при лечении больных ревматоидным артритом. Препарат (400 мг) показал свою эффективность у больных с тяжелыми проявлениями COVID-19 ($n = 21$), у которых после введения тоцилизумаба наблюдались улучшение функции дыхания и быстрая нормализация температуры тела [64].

Согласно результатам проспективного рандомизированного исследования, в котором 99 пациентов получали лопинавир + ритонавир (400 и 100 мг соответственно) 2 раза в день в течение 14 сут, а в группе сравнения 100 больных получали стандартное лечение, через 28 сут наблюдения летальность в группах не различалась (19,2 против 25,0%). Сопоставимым был также уровень вирусной нагрузки у больных. В 13,8% случаев в группе исследования лечение было завершено досрочно из-за развития нежелательных реакций [45].

Описано применение схем антибактериальной терапии с использованием цефтриаксона или амоксициллина + клавулановая кислота с азитромицином или левофлоксацином в комбинации с линезолидом и меропенемами. Однако эти схемы могут быть эффективны только при присоединении патогенной бактериальной инфекции [65].

В одном исследовании с участием пациентов с тяжелой формой COVID-19 изучалась эффективность нового противовирусного препарата ремдесивира [66]. Известно, что препарат, являясь пролекарством клас-

са нуклеотидных аналогов, ингибирует РНК-зависимую РНК-полимеразу и проявляет активность *in vitro* против SARS-CoV-2 [67]. Пациенты получали 10-дневный курс ремдесивира по 200 мг внутривенно в 1-е сут, а затем по 100 мг/сут. Во время наблюдения в течение 18 сут у 36 (68%) пациентов наблюдалось улучшение состояния, включая 17 из 30 пациентов (57%), находившихся на искусственной вентиляции легких. В общей сложности 25 пациентов (47%) были выписаны, 7 (13%) пациентов умерли. Летальность среди пациентов, получавших инвазивную вентиляцию, составила 18% (6 из 34), и 5% (1 из 19) среди тех, кто не получал инвазивной вентиляции [66]. В дальнейшем при проведении уже клинического исследования (158 больных COVID-19 получали ремдесивир, 78 — плацебо), эффективность препарата не была подтверждена. Частота нежелательных явлений в группах сравнения была одинаковой (66 против 64%) [68].

Одним из возможных методов лечения больных COVID-19 можно считать иммунотерапию с применением плазмы от уже перенесших заболевание лиц [69]. Эффективность такой терапии оценивали по улучшению клинического состояния больных и рентгенологической динамике. Отмечено, что у каждого 2-го и 3-го пациентов имело место значимое повышение титра антител к вирусу SARS-CoV-2, что коррелировало с положительным эффектом от лечения [70]. Данное исследование показывает, что переливание плазмы от выздоровевших после COVID-19 доноров может рассматриваться в качестве одного из возможных методов эффективного лечения инфекции во время пандемии.

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Сегодня ученые всего мира озабочены разработкой вакцины против новой коронавирусной инфекции, которая может быть единственным эффективным средством в борьбе с распространением COVID-19. В феврале 2020 г. в Китае начали многоцентровое рандомизированное исследование I/II фазы векторной вакцины против новой коронавирусной инфекции, которое продлится 6 мес [71]. В марте 2020 г. Великобритания также заявила о начале многоцентрового слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования I/II фазы эффективности, безопасности и иммуногенности потенциального вакцинного кандидата против COVID-19 (ChAdOx1 nCoV-19) у здоровых добровольцев в возрасте 18–55 лет [72].

Роль BCG-вакцинации

Ранее была высказана гипотеза о снижении риска развития тяжелых форм COVID-19 у детей после BCG-вакцинации, что может быть связано с активацией иммунного ответа с первых дней жизни [73–75]. Некоторые ученые [38, 76, 77] предполагают, что вакцина против туберкулеза может защитить от вируса SARS-CoV2, так как в отличие от других вакцин, стимулирует реакции врожденного иммунитета [75]. Было показано, что вакцинация дает положительный «гетерологичный», или неспецифический, иммунный эффект, приводящий к повышению иммунного ответа не только относительно микобактерий туберкулеза, но и других микобактериальных патогенов. Это явление, предположительно, вызванное метаболическими и эпигенетическими изменениями, приводящими к развитию генетических областей, кодирующих провоспалительные цитокины, было названо «тренированным иммунитетом» [78]. Подобный эффект был описан в экспериментальных

исследованиях, проведенных в 1976 г., в которых мыши, вакцинированные BCG, демонстрировали значительно более высокую устойчивость к вирусу герпеса типа 1, вирусу гриппа A2 по сравнению с группой контроля (общая выживаемость в контроле составила 18 против 41% у вакцинированных BCG мышей) [79].

В исследовании, проведенном в Гвинее-Бисау, было показано, что у детей, вакцинированных BCG, наблюдалось снижение общей смертности на 50%, что объяснялось снижением заболеваемости острыми инфекциями нижних дыхательных путей [80]. Тем не менее влияние вакцины против туберкулеза на формирование общего иммунного ответа против новой коронавирусной инфекции остается недоказанным. Вместе с тем не исключено, что активная иммунизация детского населения до семилетнего возраста, в том числе против туберкулеза, может быть одной из причин более легкого течения данной инфекции в детском возрасте. В настоящее время в странах Европы уже начаты рандомизированные контролируемые исследования эффективности вакцинации BCG работников здравоохранения, контактирующих с больными COVID-19 [81].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Течение COVID-19 у детей имеет ряд специфических черт, в частности заболевание часто протекает бессимптомно или с невыраженной клинической картиной. Исходы заболевания у детей, как правило, благоприятные. Обеспокоенность вызывает отсутствие средств этиотропного лечения и профилактики COVID-19. Врачам доступны лишь симптоматическая терапия и инструментальные средства для ведения больных с тяжелыми про-

явлениями данного заболевания. Вместе с тем активизированы разработка и внедрение новых тест-систем, изучаются новые противовирусные фармакологические средства, вакцины. Разработка эффективных средств профилактики COVID-19 остается главной надеждой врачебного сообщества в борьбе с новой коронавирусной инфекцией.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

А. А. Старшинова

<http://orcid.org/0000-0002-9023-6986>

Е. А. Кушнарева

<https://orcid.org/0000-0002-8723-2765>

А. М. Малкова

<https://orcid.org/0000-0002-3880-1781>

Д. А. Кудлай

<http://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

И. Ф. Довгальук

<http://orcid.org/0000-0001-8383-8519>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. Novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8): 727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
2. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in china. *Pediatrics.* 2020. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
3. WHO. *Coronavirus disease (COVID-19) pandemic.* Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
4. WHO. *Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak.* Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/classifications/icd/covid19/en/>.
5. World Health Organization. Infection prevention and control during health care when COVID-19 is suspected. Available from: [https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected-20200125](https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected-20200125).
6. Tagarro A, Epalza C, Santos M, et al. Screening and severity of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr.* 2020;e201346. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346.
7. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Weekly.* 2020;2(8):113–122. Available from: <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>.
8. Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12 — April 2, 2020;69:14. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6914e4-H.pdf>.
9. Virus Taxonomy: 2019 Release. International Committee on Taxonomy of Viruses. Available from: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy>.
10. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии. Учебное пособие для студентов медицинских вузов / Под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова. — М.: Медицинское информационное агентство, 2003. — 121 с. [Atlas po meditsinskoy mikrobiologii, virusologii i immunologii. Uchebnoye posobiye dlya studentov meditsinskikh vuzov. Ed by A.A. Vorob'yev, A.S. Bykov. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2003. 121 p. (In Russ).]
11. Amer HM. Bovine-like coronaviruses in domestic and wild ruminants. *Anim Health Res Rev.* 2018;19(2):113–124. doi: 10.1017/S1466252318000117.
12. Saif LJ. Animal coronaviruses: what can they teach us about the severe acute respiratory syndrome? *Rev Sci Tech.* 2004;23(2): 643–660. doi: 10.20506/rst.23.2.1513.
13. Tyrrell DAJ, Bynoe ML. Cultivation of a Novel Type of Common-cold Virus in Organ Cultures. *Br Med J.* 1965;1(5448):1467–1470. doi: 10.1136/bmj.1.5448.1467.
14. Woo P, Huang Y, Lau S, Yuen KY. Coronavirus genomics and bioinformatics analysis. *Viruses.* 2010;2(8):1804–1820. doi: 10.3390/v2081803.
15. Gaunt ER, Hardie A, Claas EC, et al. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *J Clin Microbiol.* 2010;48(8):2940–2949. doi: 10.1128/JCM.00636-10.
16. Lau SK, Lee P, Tsang AK, et al. Molecular epidemiology of human Coronavirus OC43 reveals evolution of different genotypes over time and recent emergence of a novel genotype due to natural recombination. *J Virol.* 2011;85(21):11325–11337. doi: 10.1128/JVI.05512-11.
17. Davis BM, Foxman B, Monto AS, et al. Human coronaviruses and other respiratory infections in young adults on a university campus: prevalence, symptoms, and shedding. *Influenza Other Respir Viruses.* 2018;12(5):582–590. doi: 10.1111/irv.12563.

18. Kuypers J, Martin ET, Heugel J, et al. Clinical disease in children associated with newly described coronavirus subtypes. *Pediatrics*. 2007;119(1):e70–e76. doi: 10.1542/peds.2006-1406.
19. Gaunt ER, Hardie A, Claas EC, et al. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *J Clin Microbiol*. 2010;48(8):2940–2947. doi: 10.1128/JCM.00636-10.
20. Cheng VC, Lau SK, Woo PC, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 2007;20(4):660–694. doi: 10.1128/CMR.00023-07.
21. Huang Y, Lau SK, Woo PC, Yuen KY. CoVDB: a comprehensive database for comparative analysis of coronavirus genes and genomes. *Nucleic Acids Res.* 2008;36:D504–D511. doi: 10.1093/nar/gkm754.
22. Menachery VD, Boyd L Yount Jr, et al. SARS-like cluster of circulating bat coronavirus pose threat for human emergence. *Nat Med*. 2015;21(12):1508–1513. doi:10.1038/nm.3985.
23. Ong XW, Tan K, Chia YP, et al. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *JAMA*. 2020;323(16):1610–1612. doi: 10.1001/jama.2020.3227.
24. Wolfel R, Corman MV, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019. *Nature*. 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.
25. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020;382(10):970–971. doi: 10.1056/NEJMc2001468.
26. Sun K, Viboud C. Impact of contact tracing on SARS-CoV-2 transmission. *Lancet Infect Dis*. 2020;S1473-3099(20)30357-30351. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30357-1.
27. Kucharski JA, Russell WT, Diamond C, et al. Early dynamics of transmission and control of COVID-19: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):553–558. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30144-4.
28. Bi Q, Wu Y, Mei S, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;S1473-3099(20)30287-5. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30287-5.
29. Liu J, Liao X, Qian S, et al. Community Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(6):1320–1323. doi: 10.3201/eid2606.200239.
30. McAloon CG, Collins BA, Hunt KH, et al. The incubation period of COVID-19 — A rapid systematic review and meta-analysis of observational research. *MedRxiv and bioRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.04.24.20073957.
31. Wang FS, Zhang C. What to do next to control the 2019-nCoV epidemic? *Lancet*. 2020;395(10222):391–393. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30300-7.
32. Liu W, Li H. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. 2020. Available from: https://chemrxiv.org/articles/COVID-19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolism_by_Binding_to_Porphyrin/11938173.
33. Dong N, Yang X, Ye L, et al. Genomic and protein structure modelling analysis depicts the origin and infectivity of 2019-nCoV, a new coronavirus which caused a pneumonia outbreak in Wuhan, China. *medRxiv and bioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.01.20.913368.
34. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; NEJMoA2007621. doi: 10.1056/NEJMoA2007621.
35. Wang C, Hornby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020;395(10223):470–473. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9.
36. 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(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
37. Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei province. *Chin Med J*. 2020;133(9):1025–1031. doi: 10.1097/CM9.0000000000000744.
38. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
39. Wang XF, Yuan J, Zheng YJ, et al. [Retracted: clinical and epidemiological characteristics of 34 children with 2019 novel coronavirus infection in shenzhen (In Chinese)]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020;58(0):E008. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.0008.
40. Yan CH, Faraji F, Divya P. Prajapati, et al. Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020. doi: 10.1111/alf.22579.
41. Moein S, Hashemian MR, Mansourafshar B, et al. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020. doi: 10.1002/alf.22587.
42. Chen Y, Wang Y, Fleming J, et al. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.10.20033795.
43. Zhu H, Wang L, Fang C, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr*. 2020;9(1):51–60. doi: 10.21037/tp.2020.02.06.
44. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *NEJM*. 2020;382(17):1663–1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
45. Cao B, Wang Y, Wen D et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787–1799. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
46. Li J, Wang X, Chen J, et al. Association of renin-angiotensin system inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;e201624. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1624.
47. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med*. 2020;172(9):577–582. doi: 10.7326/M20-0504.
48. Akhtar Hussain, Bishwajit Bhowmik, Nayla Cristina do Vale Moreira. COVID-19 and diabetes: knowledge in progress. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020;162:108142. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108142.
49. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020;395(10226):809–815. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
50. Saccone G, Carbone F, Zullo F. The novel Coronavirus (2019-nCoV) in pregnancy: what we need to know. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;S0301-2115(20)30174-3. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.04.006.
51. World Health Organization. *Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19*. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331509/WHO-COVID-19-lab_testing-2020.1-eng.pdf.
52. World Health Organization. *Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected*. Geneva; 2020. Available from: [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).
53. Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 // *Российский кардиологический журнал*. — 2020. — Т. 25. — № 3. — С. 129–148. [Shlyakho EV, Konradi AO, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2020;25(3):129–148. (In Russ.)] doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
54. *Сборник методических рекомендаций, алгоритмов действий медицинских работников на различных этапах оказания помощи,*

чек-листов и типовых документов, разработанных на период наличия и угрозы дальнейшего распространения новой коронавирусной инфекции в Санкт-Петербурге / Под рук. акад. РАН, член корр., проф. Е.В. Шлякто. Версия 1,0 от 17.04.2020. — СПб., 2020. — 157 с. [Sbornik metodicheskikh rekomendatsiy, algoritmov deystviy meditsinskikh rabotnikov na razlichnykh etapakh okazaniya pomoshchi, chek-listov i tipovykh dokumentov, razrabotannykh na period nalichiya i ugrozy dal'neyshego rasprostraneniya novoy koronavirusnoy infektsii v Sankt-Peterburge. Ed by E.V. Shlyakhto. Versiya 1,0 ot 17.04.2020. St. Petersburg; 2020. 157 p. (In Russ).]

55. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (версия 6 от 24.04.2020)». — М., 2020. — 142 с. [Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii "Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19) (versiya 6 ot 24.04.2020)". Moscow; 2020. 142 p. (In Russ).]

56. Методические рекомендации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей (версия 1 от 24.04.2020)». — М., 2020. — 43 с. [Metodicheskiye rekomendatsii "Osobennosti klinicheskikh proyavleniy i lecheniya zabolevaniy, vyzvannogo novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19) u detey (versiya 1 ot 24.04.2020)". Moscow; 2020. 43 p. (In Russ).]

57. Ди Ренцо Д.К., Макацария А.Д., Цибизова В.И., и др. О принципах работы перинатального стационара в условиях пандемии коронавируса // Вестник ПМН. — 2020. — Т.75. — №1. — С. 83–92. [Di Renzo Gian Carlo, Makatsariya AD, Tsbizova VI, et al. Obstetric and perinatal care units functioning during the COVID-19 pandemic. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(1):83–92. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn1324.

58. COVID-19 rapid guideline: managing symptoms (including at the end of life) in the community (NG163). 2020. Available from: https://www.clinicalkey.com/#!/content/nice_guidelines/65-s2.0-NG163.

59. The efficacy of lopinavir plus ritonavir and arbidol for treating with patients with novel coronavirus infection. 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252885>.

60. Sanders MJ, Marguerite L Monogue, et al. Pharmacologic treatments for Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.6019.

61. Protective role of inhaled steroids for Covid-19 infection. 2020. Available from: https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_trial/24-s2.0-NCT04331054.

62. Gautret P, Lagier JCh, Parola Ph, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrobial Agents*. 2020;105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

63. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *NEJM*. 2020; NEJMoa2012410. doi: 10.1056/NEJMoa2012410.

64. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(20):10970–10975. doi: 10.1073/pnas.2005615117.

65. Lupia T, Scabini S, Pinna MS, et al. 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: a new challenge. *J Global Antimicrobial Resistance*. 2020;21:22–27. doi: 10.1016/j.jgar.2020.02.021.

66. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; NEJMoa2007016. doi: 10.1056/NEJMoa2007016.

67. Gordon, CJ, Tchesnokov, EP, Feng, JY, et al. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem*. 2020;295(15):4773–4779. doi: 10.1074/jbc.AC120.013056.

68. 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;395(10236):1569–1578. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.

69. Anti-MERS-COV Convalescent Plasma Therapy. 2014. Available from: https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_trial/24-s2.0-NCT02190799.

70. Ye M, Fu D, Yi R, et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020. doi: 10.1002/jmv.25882.

71. Phase I/II multicenter trial of lentiviral minigene vaccine (LV-SMENP) of Covid-19 coronavirus. 2020. Available from: https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_trial/24-s2.0-NCT04276896.

72. A phase I/II study to determine efficacy, safety and immunogenicity of the candidate Coronavirus Disease (COVID-19) vaccine ChAdOx1 nCoV-19 in UK healthy adult volunteers. 2020. Available from: https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_trial/24-s2.0-NCT04324606.

73. Holm-Delgado MG, Stuart EA, Black RE. Acute lower respiratory infection among bacille Calmette–Guerin (BCG)-vaccinated children. *Pediatrics*. 2014;133(1):e73–81. doi: 10.1542/peds.2013-2218.

74. Vaudry W. "To BCG or not to BCG, that is the question!". The challenge of BCG vaccination: why can't we get it right? *Paediatr Child Health*. 2003;8(3):141–144. doi: 10.1093/pch/8.3.141.

75. Angelidou A, Diray-Arce J, Giulia Conti M, et al. BCG as a case study for precision vaccine development: lessons from vaccine heterogeneity, trained immunity, and immune ontogeny. *Front Microbiol*. 2020;11:332. doi: 10.3389/fmicb.2020.00332.

76. Miller A, Reandelar JM, Fasciglione K, et al. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. 2020. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042937>.

77. Murray M. Could BCG vaccination/revaccination protect against SARS-CoV-2 disease? 2020. Available from: <https://ghresearch.org/COVID-19/could-bcg-vaccination-revaccination-protect-against-sars-cov2-disease/>.

78. Netea MG, Joosten L, Latz E, et al. Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease. *Science*. 2016;352(6284):aaf1098. doi: 10.1126/science.aaf1098.

79. Floc'h F, Werner GH. Increased resistance to virus infections of mice inoculated with BCG (Bacillus calmette-guerin). *Ann Immunol*. 1976;127(2):173–186.

80. Kristensen I, Aaby P, Jensen H. Routine vaccinations and child survival: follow up study in Guinea-Bissau, west Africa. *Br Med J*. 2000;321(7274):1435–1439. doi: 10.1136/bmj.321.7274.1435.

81. BCG Vaccination to Reduce the Impact of COVID-19 in Australian Healthcare Workers Following Coronavirus Exposure (BRACE) Trial. 2020. Available from: https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_trial/24-s2.0-NCT04327206.