

Епидемиология на HCoV при деца - динамика на трансмисията при SARS-CoV-2 инфекция в детска възраст и клинична характеристика

Авторски колектив:

Сн. Лазова¹, Цв. Великова², И. Цочева¹

1 Отделение по педиатрия, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ ЕАД

2 Клинична имунология, УБ „Лозенец“, СУ „Св. Климент Охридски“

Общи факти за коронавирусните инфекции в детска възраст

След 1960-те години става известно, че коронавирусите причиняват редица заболявания при хората и животните. При хората те причиняват около 1/3 от всички придобити в обществото респираторни инфекции като „настинки“, фарингити, катарални отити. Има описани и по-тежко протичащи респираторни инфекции като бронхиолит, астма екзацербация, пневмония при деца и възрастни, фатални случаи при новородени и възрастни пациенти, както и при имунокомпроментирани. Някои коронавируси се асоциират с гастроинтестинални инфекции при деца. Описани са и спорадични случаи на инфекции на ЦНС, макар че коронавирусните инфекции извън респираторния тракт остават ненапълно изяснени. (1) (2) Вирусът SARS-CoV-2 е седмият коронавирус, който може да инфектира човека и принадлежи към групата на β -коронавирусите.

Повечето коронавируси са адаптирани към техния гостоприемник човек или животно, макар че е възможна трансмисия и адаптация от животно към човек, наблюдавано през последните две десетилетия.

Третата епидемия, предизвикана от SARS-CoV-2, причинява пълен спектър от клинични симптоми от асимптомни и леки случаи, които не налагат хоспитализация до тежки, налагащи интензивни грижи, както и такива с фатален край. Повечето случаи се класифицират като леки (81%), 14% като тежки и 5% като критични (дихателна недостатъчност, септичен шок и/или мултиорганна дисфункция/недостатъчност). (2)

По време на предишните епидемични взривове със SARS и MESR, много малко са докладваните случаи при деца. Въпреки високата смъртност от SARS и MESR при възрастни, не са описани смъртни случаи от SARS в детска възраст, а от MERS смъртността при деца е около 10 пъти по-ниска. Децата изглеждат прекарват лека форма на заболяванията, причинени от коронавируси, включително и от новия SARS-CoV-2. (3)(4)

Епидемиология на SARS-CoV-2 инфекция в детска възраст

Първият потвърден педиатричен случай на SARS-CoV-2 е докладван в Шензен на 20-ти януари 2020г. Епидемиологичните данни от провинция Хубей са непълни, т.к.

в началото на епидемията малък брой деца са скринирани за SARS-CoV-2. С повишаване броя на контактните възрастни, които в последствие се доказват като инфектирани, се увеличава пропорционално и броя на потвърдените инфектирани деца. С увеличаване броя направени диагностични тестове нараства и пропорцията на леките случаи при деца и млади възрастни. Формирането на така наречена „втора генерация“ инфектирани за кратък период от време е индикатор за високата контагиозност на вируса.

До момента е известно, че пациентите със SARS-CoV-2 са основен източник на инфекцията, като трансмисионният ефект на асимптомните пациенти не бива да се подценява. Според настоящите данни основен източник на трансмисията са пръски и капки от респираторния тракт или контакт с контаминирани повърхности. Близкият контакт с пациент с SARS-CoV-2 вирусна инфекция и асимптомно инфектиран са главният път, който причинява инфекцията в педиатричната популация. Докладвана е и трансмисия чрез аерозоли, по фекално-орален път, като се подозира и възможна вертикална и/или хоризонтална трансмисия майка-кърмаче. (5)

Както става видимо от фигура 1 в първата фаза на епидемията инфекцията дисеминира в обществото главно чрез трансмисия от човек-на-човек предимно сред възрастните индивиди. След първата фаза (средата на януари 2020 за провинция Хубей) вирусът започва да се разпространява в семействата от инфектиран възрастен, причинявайки вътре-фамилна трансмисия и по-специално водейки до заразяване на децата и старите хора, които са и най-раними от инфекцията. Първият педиатричен случай е идентифициран именно във фамилен клъстер. (6) С напредване на епидемията е описан и първият случай на кърмаче в провинция Хубей (Хиаоган) (7) Случаят е на 3 месечно кърмаче от женски пол с клиника на повишена температура от 1 ден. При постъпването със следната клинична картина – левкоцити 9680/мм³ (45% неутрофили и 44% лимфоцити), с негативен тест за грип. От рентгенография на гръден кош при постъпването и КАТ на гръден кош три дни по-късно, с данни за двустранни инфилтрати. При постъпването родителите са асимптомни. На 8-мия ден от болничния престой бащата развива симптоми на повишена температура и слабост, докато майката е асимптомна. И при двамата родители се доказва позитивен SARS-CoV-2. При кърмачето гърленият секрет се позитивира за SARS-CoV-2 от 2-рия до 15 ден от началото на симптомите. Пробите от урина, фецес и хрчка били негативни, на ден 15-ти еднократно е позитивирана проба от фецес.

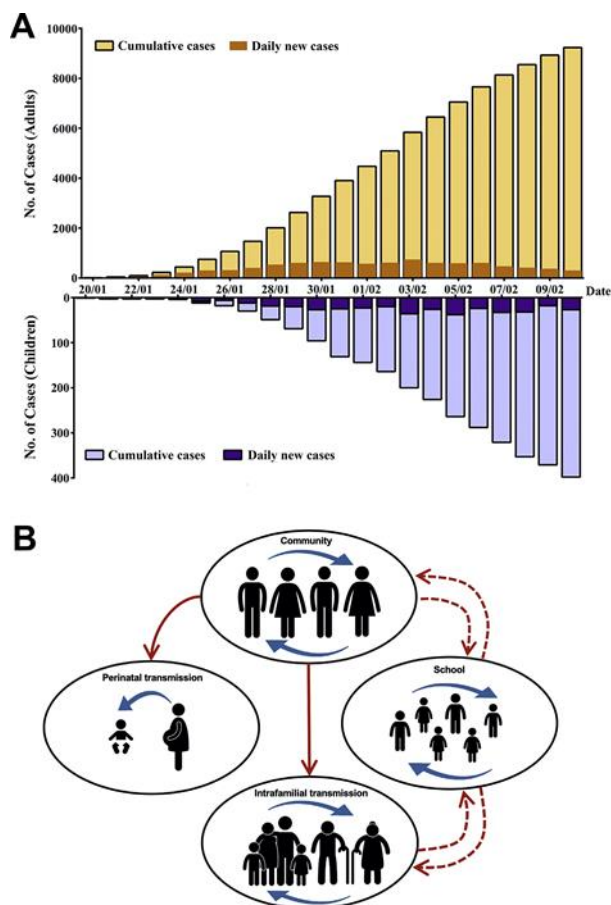
Първият педиатричен случай извън провинция Хубей е докладван в Шанхай. (8) Касае се за 7 годишно момче, чийто баща се завърнал от Ухан. Бащата е със симптоми на COVID-19 и потвърден положителен резултат за SARS-CoV-2. От лабораторните изследвания – левкоцити 16,000/мм³ (неутрофили 70% и лимфоцити 23%), нормални тромбоцити и хемоглобин. Назалният и фарингеален секрет при детето е позитивен за SARS-CoV-2 в продължение на няколко дни и се негативира след 12-тия ден. Майката на детето е безсимптомна, но позитивна за SARS-CoV-2. Този клиничен случай на Cai и кол. се приема като първо доказателство за предаване на инфекцията от дете към възрастен.

Възможна е и перинатална инфекция при дете, родено от бременна майка с доказана инфекция (фигура 1B). В проучване на Chen и кол. се докладват клиничните

характеристики на девет живородени по оперативен път от девет бременни жени с лабораторно потвърден COVID-19. При всички девет новородени в последствие се потвърждава негативен резултат за SARS-CoV-2. Това вероятно означава, че при новородените от инфектирани майката при естествено раждане има риск от заразяване от майката поради близкия контакт с бебето по време на раждането. Ретроспективният доклад на клинични случаи на Chen и кол. демонстрира, че все още липсват доказателства за интраутеринно инфектиране на плода при позитивна майка. (9)

По-нататъшна експанзия на епидемията без ефикасен контрол, би довел до настъпване на **експлозивна фаза**, в която трансмисията в училищата ще допринесе за по-широкото разпространение в обществото. (фигура 1B) Така децата могат да се превърнат в основните разпространители на SARS-CoV-2 поради предимно лекото протичане на инфекцията. В тази фаза трайното затваряне на училищата е наложително с цел ограничаване на разпространението на инфекцията.

От данните на фигура 1A се демонстрира позитивна корелация на акумулираните случаи при възрастни и деца, което потвърждава динамиката на трансмисия при педиатричните пациенти, илюстрирана в същата фигура 1Б.



Фигура 1 Трансмисионна динамика на SARS-CoV-2 при деца <https://doi.org/10.1016/j.ijfma.2020.02.009>

Инкубационният период на SARS-CoV-2 инфекция при децата е 1 до 14 дни, обичайно 3 до 7 дни, като средно той е с два дни по-кратък от този при възрастни.

Клинична картина Инфектираните със SARS-CoV-2 деца може да бъдат асимптомни или да имат повишена температура, суха кашлица и слабост. Някои пациенти имат симптоми на инфекция на горни ДП като запушен нос, хрема и гърлобол; при други се съобщават гастроинтестинални симптоми включително коремен дискомфорт, гадене, повръщане, коремна болка и диария. (7)(10)(8)(9)(11)

Повечето инфектирани деца имат лека клинична манифестация и обикновено добра прогноза. Обичайно се възстановяват в рамките на 1-2 седмици след началото на заболяването. В Ухан са описани два тежки педиатрични случая. Първият на едногодишно кърмаче с тежък COVID-19 . Клинично детето се презентира с повишена температура и респираторен дистрес за един ден и повръщане и диария в продължение на 6 дни. (12) От образните изследвания (рентген и КАТ) с данни за пневмония. Детето е интубирано незабавно. След лечение включващо апаратна вентилация и вено-венозна хемотрансфузия детето постепенно се подобрява.

При децата за разлика от възрастните белите кръвни клетки и абсолютният лимфоцитен брой обичайно са нормални без да се установява лимфоцитна деплеция, което говори за по-лека имунна дисфункция след SARS-CoV-2 инфекция. От друга страна лекото протичане при децата може да се дължи на „трениране“ на имунитет във връзка с редовните имунизации с живи и атенюирани ваксини.

COVID-19 при деца се извява обичайно с типичните за всяка респираторна инфекция симптоми:

- Фебрилитет: 41% - 50%
- Болки в гърлото: 46.2%
- Суха кашлица: 38% - 48%

От представените данни се вижда, че фебрилитетът не е задължителен начален симптом. За сравнение, при възрастните той се съобщава в 85-90% от случаите. Стойностите на температурата са в широк диапазон, най-често между 38 и 39 градуса. Болки в мускулите, отпадналост, главоболие, диария, повръщане, хрема са по-рядко срещани симптоми при деца, с честота под 10%. Възможно е част от симптомите да се дължат и на ко-инфекция с други вируси, които са много характерни, точно за този период от годината.

Диспнея, цианоза, отказ от храна се съобщават при тежките случаи.

При COVID-19 **липсва патогномичен симптом**, който да улесни клиничната диагноза на заболяването.

От проведените до момента наблюдения се очертава тенденцията, децата да боледуват по-леко. **Асимптомните случаи са от 9% до 16% в публикувани серии.**

Тежестта на COVID-19 се определя въз основа на клиничните характеристики, лабораторни изследвания и рентгенография на гръдния кош, и включва безсимптомна инфекция, леки, умерени, тежки и критични случаи. (13) (14)

Степени на тежест на клиничната манифестация при децата с COVID-19:

- a) **Асимптомна инфекция (рецесивна инфекция)** – при наличие на позитивен SARS-CoV-2 етиологичен тест (положителен PCR за SARS-CoV-2) без кореспондиращи клинични симптоми и нормални образни изследвания;
- b) **Остра инфекция на горни дихателни пътища** – повишена температура, кашлица, болка в гърлото, назална обструкция, слабост, главоболие, болки по мускулите или дискомфорт. Липсват рентгенологични данни за пневмония или данни за пиемия. Физикалното изследване показва фарингеална конгестия, без аускултаторна находка; при някои пациенти липсва повишена температура, а са налични само гастроинтестинални симптоми като гадене, повръщане, коремна болка и диария;
- c) **Лека пневмония** – с или без повишена температура, придружена с респираторни симптоми като кашлица. Кашлицата е предимно суха, в следствие с по-влажнен характер. Възможно е наличие на бронхиална обструкция без данни за хипоксемия и прояви на вентилаторна недостатъчност. Възможно е да се аускултират сухи свиркаци, хъркаци или влажни хрипове. От образните изследвания – данни за пневмония, но без да покрива критериите за тежка пневмония; Възможно е наличие на рентгенови или КАТ данни за белодробни лезии, които не кореспондират с клинични признаци и симптоми, т.е. субклинично протичане.
- d) **Тежка пневмония** – при наличие на някое от следните:
 1. Дихателна честота ДЧ ≥ 70 /мин за децата по 1 година или ДЧ ≥ 50 /мин за тези над 1 годишна възраст, като се изключи тахипноичния ефект на придружаващ фебрилитет или плач;
 2. Кислородна сатурация $< 92\%$;
 3. Манифестация на аноксия – признаци на диспнея (стенене, ноздрено дишане, югуларен, епигастрален, интеркостален тираж, торако-абдоминален асинхронизъм), цианоза, интермитентна апнея;
 4. Нарушение в съзнанието – сънливост, кома, конвулсии;
 5. Капризен апетит до пълен отказ от храна или признаци на дехидратация. При тежко протичане ранните респираторни симптоми като кашлица и фебрилитет може да бъдат придружени с гастроинтестинална симптоматика като нестабилни изхождания. Заболяването обичайно прогресира за около 1 седмица, когато се проявява диспнея и централна цианоза, кислородна сатурация под 92% и другите клинични симптоми на хипоксия.
- e) **Критично болно дете** – ако отговаря на едно от следните състояния, изискващи мониториране и лечение в Интензивно отделение
 1. Дихателна недостатъчност с нужда от механична вентилация;
 2. Шок;
 3. Комбинация с недостатъчност на други органи и системи;

Ранно идентифициране на критични случаи:

Обосновавайки се с опита от диагностицирането и лечението на пневмония придобита в обществото в детска възраст, при децата, които имат данни за анамнестичен контакт с тежък SARS-CoV-2 случай или имат подлежащи състояния (като вродено сърдечно заболяване, бронхо-пулмонална хипоплазия, аномалии на респираторния тракт, абнормни нива на хемоглобина, тежка малнутриция) или имунен дефицит, имунокомпроментиран статус (дългосрочна терапия с имуносупресивни медикаменти) и покриват един от долу изброените критерии, са с повишен риск от развитие на тежка клинична форма:

1. Диспнея – дихателна честота >50/мин за децата от 2 до 12 месеца; >40/мин за децата от 1 до 5 години; >30/мин за деца над 5 годишна възраст (след изключване на ефекта на фебрилитет и плач);
2. Персистиране на повишена температура за 3-5 дни;
3. Нарушения в съзнанието и когницията, летаргия, други качествени и количествени промени в съзнанието;
4. Абнормно завишени ензимни показатели – мио-кардиални ензими (тропонин, креатин фосфокиназа, МВ фракция), чернодробни ензими, лактат-дехидрогеназа);
5. Необяснима метаболитна ацидоза;
6. От образните изследвания – данни за двустранни или мулти-лобарни инфилтрати, плеврален излив или бърза прогресия в състоянието за кратък времеви период;
7. Кърмачета под 3 години;
8. Екстрапулмонални усложнения;
9. Ко-инфекция с други вируси и/или бактерии;

Кърмаческата и ранната детска възраст, както и децата с придружаващи хронични заболявания и компрометиран имунитет са най-уязвими към SARS-CoV-2 инфекцията. Процентът на тежките и критични случаи е 10.6 %, 7.3%, 4.2%, 4.1% и 3.0% за следните възрастови групи - 1, 1-5, 6-10, 11-15 и ≥ 16 години респективно, при проучване на над 2100 деца с потвърдена или предполагаема SARS-CoV-2 инфекция. Публикацията е в препринт статус. (15)

Диференциална диагноза:

Диференциална диагноза трябва да се прави с Influenza virus, Parainfluenza virus, Adenovirus, RSV, HMPV, Rhinovirus, SARS коронавирус и други известни вирусни инфекции, както и Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae и други бактериални причинители на пневмония.

Диагностични изследвания:

Епидемиологична анамнеза

1. Деца, които са пътували или живели в Китай (в района на Ухан) или в страни и райони с персистираща локална трансмисия на SARS-CoV-2 за периода от 14 дни преди начало на заболяването
2. Деца с анамнеза за контакт с пациент с повишена температура и респираторни симптоми, които имат анамнеза за контакт с пациент от Китай (в района на

Ухан) или в страни и райони с персистираща локална трансмисия на SARS-CoV-2 за периода от 14 дни преди начало на заболяването

3. Деца, които са свързани с фамилни и/или нефамилни клъстери или в близък контакт с SARS-CoV-2 инфектиран случай
4. Новородени от майки с потвърдена SARS-CoV-2 инфекция

С напредване на пандемията от SARS-CoV-2, значението на първите 2 групи намалява.

Етиологични тестове

Дефинитивната диагноза на COVID-19 инфекцията се поставя при положителен резултат от PCR тест за SARS-CoV-2 на материал от горните или долни дихателни пътища. Бързата идентификация на SARS-CoV-2 в началото на януари, позволи експресното разработване тези високоспецифични тестове. Поради факта, че чувствителността на RT-PCR тестовете е по-ниска (60-70%) и зависи от фактори като техника на взимане на пробата и условия на транспортиране, отхвърлянето на диагнозата при съмнителни случаи става след два негативни резултата. Вирусният товар в назофаринкса е най-висок през първата седмица от инфекцията. През втората седмица, когато инфекцията пропагира към белите дробове, е необходимо да се изследва проба от долните дихателни пътища. Има единични съобщения за положителни проби от кръв, докато откриването на генетичен материал от SARS-CoV-2 в изпражнения се запазва продължително време. За момента се счита, че пациентите при които PCR пробите от ДП са отрицателни, вече не са заразноносителни. За откриване на асимптомно преболедевалите се използват серологични тестове, при които се установяват IgM и IgG антитела. За съжаление те не мога да се използват през първите дни на заразяването, тъй като IgM антителата се позитивират на 7 ден. Поради факта, че е наблюдавана кръстосана реактивност между антитела стещу SARS-CoV и познатите широко циркулиращи коронавируси, такива тестове трябва да се използват едва след прецизно валидиране. Възможност за бързо и чувствително откриване на инфектираните още в първите дни, биха дали бързите антигенни хроматографски тестове. Такива тестове в момента са в процес на разработване.

Образна диагностика

Рентгенографията, както и компютърната томография (КТ) на бял дроб не могат да се използват в ранните стадии на инфекцията, когато в до 18% са нормални. При прогресиране на възпалителния процес се оформя типична картина на двустранно и/или мултилобарно засягане. КТ измененията включват: тип матово стъкло, разположени субплеврално и периферно, образ на „crazy paving“ (интралобуларно септално задебеляване в участъците тип матово стъкло), участъци на консолидация и тракционни бронхиектазии. **При децата изменения на КТ тип матово стъкло се наблюдават в 1/3 от случаите, а в 16% не се наблюдават пневмонични изменения.**

Лабораторни изследвания

Общият левкоцитен брой при децата, обикновено е нормален. Неутропения и лимфопения се съобщават в 3 %. Може да се наблюдава повишаване на маркерите на

възпаление (CRP, прокалцитонин) и LDH. Както се вижда и от показателите на ПЧК, не се очертават патогномонични промени. Въпреки това се препоръчва мониториране на лимфоцитния брой и CRP като признаци за тежка инфекция, както и мониториране на прокалцитонина като маркер за бактериална ко-инфекция. Изследването на IL-6 е потенциален прогностичен индикатор за тежък COVID-19 и в детска възраст.(16)

Имунологични основи на COVID-19:

Потенциалните причини, поради които децата са по-малко склонни да развият COVID-19, трябва да се търсят и в някои особености на детската имунна система, като незрялост на имунния отговор, в по-запазените от замърсявания и цигарен дим дихателни пътища, по-рядко наличие на хронични заболявания (17). Смята се, че по-енергичният имунен отговор при възрастните в хода на инфекция със SARS-CoV-2 може да допринесе за тежко респираторно заболяване (остър респираторен дистрес синдром), докато при децата това е рядкост (18).

Разликата в разпределението, узряването и функционирането на рецепторите, които вирусът използва, за да навлезе и инфектира епителните клетки, често се споменава като възможна причина за възрастовата разлика в честотата на COVID-19. Човешките коронавируси използват ангиотензин-конвертиращия ензим-2 (ACE2) като клетъчен рецептор за инфектиране. Неговата експресия е по-висока при възрастни индивиди, отколкото при деца (19). Тази констатация предполага, че е биологически възможно да има относителна резистентност към SARS-CoV-2 при деца.

Изследванията обаче показват, че ACE2 участва и в защитните механизми на белия дроб. Този рецептор може да предпази от тежко увреждане на белите дробове, индуцирано от респираторна вирусна инфекция при експериментален миши модел и при педиатрични пациенти. ACE2 рецепторите са свързани още с предпазване от тежки остри увреждания на белите дробове, които могат да бъдат предизвикани от сепсис, аспирация на киселини, остър респираторен дистрес синдром, като намалява и смъртността при вируса на птичия грип А H5N1 (20).

В условията на сегашната пандемия от COVID-19, все още няма данни дали и при кои деца да се прилагат антивирусни и имуномодулиращи лекарствени средства, особено с оглед на високия дял на асимптоматични заразени контакти. В този ред на мисли, редица изследвания предполагат, че децата имат специфични механизми на регулиране на взаимодействието между имунната и дихателната система, които биха могли да допринесат за по-леко заболяване. Спекулира се, че дори лимфоцитните инфилтрати в белите дробове по време на вирусна инфекция могат да играят защитна роля при пневмония, която остава водещата причина за смъртността при децата(21). Въпреки това, при други вируси е наблюдавано, че различни имунологични отговори при деца могат да доведат до увреждане на жизненоважните органи (18).

Все още липсват данни в литературата за промените в лимфоцитните субпопулации при деца, въпреки това при повечето деца с COVID-19 са описани левкопения (19%) и лимфопения (31%), като тези изменения са били по-често срещани при по-големи деца (над 5 г.в.) (21)

При възрастни пациенти с лека форма на COVID-19 се наблюдават повишен брой на антияло-продуциращи клетки с фенотип CD3-CD19+D27hiD38hi, цитотоксични CD38+HLA-DR+CD8+ и хелпърни Th лимфоцити, особено активирани

такива (22), както и увеличение на провъзпалителни маркери като MCP-1, CRP и прокалцитонин. Подобни изменения в лимфоцитните субпопулации се очакват и при децата в рамките на протичане на нормален имунен отговор към инфекция.

Цитокинова буря

При анализ на над 1000 пациенти с COVID-19 в Ухан, беше установено, че около 15% от потвърдените случаи протичат тежко, въпреки че обикновено това са пациентите над 65 години. Един от най-големите въпроси без отговор е защо някои инфектирани развиват тежко заболяване, докато други не, например децата. Клинично имунните отговори, предизвикани от инфекция със SARS-CoV-2, са двуфазни. По време на инкубационния и асимптоматичен стадий се включва вроденият имунен отговор, но за елиминиране на вируса и за предотвратяване на прогресирането на болестта до тежки стадии е необходимо включване на специфичния адаптивен имунитет на по-късен етап. Известно е, че генетичните различия допринасят за индивидуалните вариации на имунния отговор към патогени, а при децата се обсъждат и други фактори.

Когато защитният имунен отговор е нарушен, вирусът ще се разпространи и ще настъпи масивно разрушаване на засегнатите тъкани, особено в органи, които имат висока ACE2 експресия, като например белия дроб, червата и бъбреците. Възпалението в белите дробове до голяма степен се медира и от провъзпалителни макрофаги и гранулоцити, като това възпаление е основната причина за животозастрашаващи респираторни разстройства в тежкия стадий. Изглежда при пациентите в тежко състояние, по-често се наблюдава т.нар. „цитокинова буря“ или синдромът на освобождаване на цитокини. Отделянето на големи количества цитокини (над 150 на брой) води до допълнително активиране на имунните клетки и допълнителна секреция на цитокини. Така на принципа на положителната обратна връзка и липса на регулация се стига до неконтролируем имунен отговор. Дори в условията на така характерните за COVID-19 левко- и лимфопения, процентът на активираните имунни клетки е непропорционално голям и води до системни ефекти като хиперпирексия, подуване, зачервяване, полиорганна недостатъчност, включително до смърт.(23)

Лечение

Поддържащото лечение при COVID-19, включва достатъчен прием на течности и калории и провеждане на активна превенция на развитие на ARDS, органна недостатъчност и развитие на вторични нозокомиални инфекции. Ако се подозира бактериална инфекция, се включват широкоспектърни антибиотици. При пациентите с повишена температура, последната трябва да бъде контролирана. При деца с температура над 38.5°C и видим дискомфорт, се препоръчва физикално охлаждане (обливане с хладка вода, охлаждащи патчове) и антипиретични медикаменти. Най-честите прилагани са перорален ибупрофен, парацетамол, метамизол. При изява на гърчова симптоматика, незабавно носигуряване на антиконвулсанти. При регистриране на хипоксия се прилага кислородотерапия с назален катетър или маска, при необходимост се препоръчва високо-дебитна назална кислородотерапия или неинвазивна механична вентилация.

Поради липса на време за разработване на нови етиологични медикаменти, специфични за SARS-CoV-2, стартираха многобройни клинични проучвания на възможния ефект на вече известни и одобрени за употреба при други инфекциозни заболявания препарати. Lopinavir/ritonavir комбинацията (търговско име Kaletra), използвана при лечение на HIV, Remdisivir, използван при лечение на ебола, Favipiravir, одобрен за лечение на грип в Япония, Хлороквинът, прилаган при малария, са само малка част от проучваните в момента медикаменти. *Тъй като никоя от тези терапии не е показала ясна полза при лечението на COVID-19, СЗО и Центърът за контрол на заболяванията не ги препоръчват при деца за момента.*(24)

Поведение при деца с хронични заболявания и COVID-19

От досегашните наблюдения върху протичането на COVID-19 се оформя ясната тенденция, заболяването да протича по-тежко при пациенти с придружаващи заболявания. Това създаде сериозна несигурност и тревожност сред тази група пациенти. Американският Колеж по Алергия, Астма и Имунодефицити излезе с препоръката всички пациенти да продължат контролиращото си лечение. (25) Особено, пациентите с астма, приемащи инхалаторни кортикостероиди (ICS), трябва да бъдат съветвани да продължат контролиращата си терапия, тъй като е доказано, че те предотвратяват или намаляват тежестта на астматичните пристъпи чрез намаляване на нивата на ICAM-1 и/или киселинните ендозоми, важни за модулиране на възпалението на дихателните пътища, свързано с вирусни инфекции. (26) Разработени са и препоръки за пациентите с Възпалителни чревни заболявания (ВЧЗ).(14) Те включват препоръка за продължаване на лечението, ако заболяването е в ремисия. Започването на имunosупресивна терапия или повишаване дозата на вече съществуваща такава не се препоръчва в епидемичните зони. Употребата на биологична терапия като анти-TNF (инфликсимаб или адалимумаб) би трябвало да продължи. Ентералното хранене може да бъде използвано при невъзможност за започване на биологично лечение.

Децата с хронични заболявания и техните родители трябва стриктно да съблюдават правилата на социална дистанция и лична хигиена. Добрият контрол на хроничното заболяване е от особено значение за благоприятно протичане на COVID-19 при тези пациенти.

Превенция и мониториране на детското здраве

При децата с анамнеза за близък контакт с инфектиран пациент следва да бъде мониторирана телесната температура и рутинна оценка за развитие на клинична симптоматика. При развитие на суспектни симптоми, детето следва да бъде хоспитализирано в определеното за целта лечебно заведение, където да бъде скринирано. Новородени от инфектирани майки следва да бъдат подложени на пълно етиологично тестване и да бъдат изолирани в отделен бокс или в домашни условия в зависимост от състоянието им.

Подкрепяне на нормалната имунна функция

Прилагането на балансирана диета, поддържането на орално здраве, адекватна физическа активност, регулярна почивка и избягване на екстремна умора са

достатъчни бустери за имунитета и ефективна мярка за превенция на инфекцията, както и за поддържане на емоционална стабилност и ментално здраве.

Бъдещи перспективи за лечение

Ваксинотерапия

Към средата на март 2020 година са налични 40 разработки на потенциални ваксини срещу SARS-CoV-2. Те се базират на различни механизми: живи-атенюирани, инактивирани, рекомбинантни, вирус-векторни ваксини и ДНК-ваксини. Коя ще се окаже успешната концепция и дали ще е само една, е още рано да се каже. Независимо от напрежението на последните дни, фактът, че ваксините се прилагат на здрави лица, изисква педантичното проучване за безопасността и имуногенността да не бъде подценявано. (27)

Моноклонални антитела

Създаването на моноклонално антитяло към повърхностния гликопротеин S на SARS-CoV-2 е друга проучвана понастоящем терапевтична възможност. (27)

В заключение разбирането на динамиката на популационната трансмисия по време на пандемия и локално епидемично разпространение е от ключово значение, т.к. децата могат да станат значим вектор на инфекцията в експлозивната фаза на разпространение. По-нататъшни проучвания защо болните деца развиват по-лека форма на заболяването, може да бъдат от помощ при откриването на имунотерапия и ваксини срещу SARS-CoV-2. Повечето инфектирани до момента деца са във фамилен клъстер и са с леки клинични симптоми. Ранната изолация е необходима и силно препоръчителна за защита на децата с придружаващи хронични заболявания. Препоръчва се адекватно продължаване на поддържащо/контролиращо лечение. Необходима е и засилена защита по време на раждането и изолиране на новородените, незабавно след раждането при бременни жени, инфектирани със SARS-CoV-2. Трябва да подчертаем обаче, че познанията ни за SARS-CoV-2 пандемията са само на 3 месеца и са нужни чести осъвременявания на препоръките за предпазване от заразяване и лечение в съответствие с най-новите данни.

Библиография:

1. Stanley Perlman and Kenneth McIntosh. Coronaviruses, Including Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS). Mand douglas, bennett's Princ Pract Infect Dis. 9-th editi:2072–80.
2. Čivljak R, Markotić A, Kuzman I. The third coronavirus epidemic in the third millennium: what's next? Croat Med J [Internet]. 2020 Feb;61(1):1–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7063555/>
3. Lau JTF, Lau M, Kim JH, Wong E, Tsui H-Y, Tsang T, et al. Probable Secondary Infections in Households of SARS Patients in Hong Kong. Emerg Infect Dis [Internet]. 2004 Feb;10(2):236–43. Available from: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/10/2/03-0626_article.htm
4. Memish ZA, Al-Tawfiq JA, Assiri A, AlRabiah FA, Al Hajjar S, Albarrak A, et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Disease in Children. Pediatr Infect Dis J [Internet]. 2014 Sep;33(9):904–6. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006454-201409000-00003>
5. Li Y, Guo F, Cao Y, Li L, Guo Y. Insight into COVID-2019 for pediatricians. Pediatr Pulmonol [Internet]. 2020 Mar 18; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ppul.24734>
6. Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y. A Familial Cluster of Infection Associated With the 2019 Novel Coronavirus Indicating Possible Person-to-Person Transmission During the Incubation Period. J Infect Dis [Internet]. 2020 Feb 18; Available from: <https://academic.oup.com/jid/advance-article/doi/10.1093/infdis/jiaa077/5739751>
7. Zhang YH1, Lin DJ2, Xiao MF3, Wang JC4, Wei Y5, Lei ZX6, Zeng ZQ1, Li L7, Li HA8 XW. 2019-novel coronavirus infection in a three-month-old baby. Zhonghua Er Ke Za Zhi. :58 (0).
8. Cai JH1, Wang XS1, Ge YL1, Xia AM1, Chang HL1, Tian H1, Zhu YX1, Wang QR1 ZJ. First case of 2019 novel coronavirus infection in children in Shanghai. Zhonghua Er Ke Za Zhi. :58(0).
9. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of

- COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* [Internet]. 2020 Mar;395(10226):809–15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620303603>
10. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang ZJ. Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants under 1 Year of Age in China. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;(February):19–21.
 11. Zeng LK1, Tao XW1, Yuan WH1, Wang J1, Liu X1 LZ. First case of neonate infected with novel coronavirus pneumonia in China. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 58(0).
 12. Chen F, Liu ZS, Zhang FR, Xiong RH, Chen Y, Cheng XF et al. First case of severe childhood novel coronavirus pneumonia in China. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020;(58):E005.
 13. Cao Q, Chen YC, Chen CL, Chiu CH. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2020;119(3):670–3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.02.009>
 14. Mao R, Liang J, Shen J, Ghosh S, Zhu L-R, Yang H, et al. Implications of COVID-19 for patients with pre-existing digestive diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 Mar; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468125320300765>
 15. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics* [Internet]. 2020; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32179660>
 16. Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med*. 2020;0(0).
 17. Kliegman RM, St Geme JW BN et al. *Nelson textbook of pediatrics Edition 20*. Elsevier, Philadelphia, PA; 2020.
 18. Yu H-R, Niu C-K, Kuo H-C, Tsui K-Y, Wu C-C, Ko C-H, et al. Comparison of the Global Initiative for Asthma guideline-based Asthma Control Measure and the Childhood Asthma Control Test in evaluating asthma control in children. *Pediatr Neonatol* [Internet]. 2010;51(5):273–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20951357>
 19. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;(xxxx):19–20.
 20. Gu H, Xie Z, Li T, Zhang S, Lai C, Zhu P, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 inhibits lung injury induced by respiratory syncytial virus. *Sci Rep* [Internet]. 2016 Apr 27;6(1):19840. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep19840>
 21. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020 Mar; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309920301985>
 22. Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, Druce J, Caly L, van de Sandt CE, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med* [Internet]. 2020 Mar 16; Available from: <http://www.nature.com/articles/s41591-020-0819-2>
 23. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ* [Internet]. 2020 Mar 23; Available from: <http://www.nature.com/articles/s41418-020-0530-3>
 24. World Health Organization. WHO interim guidance on clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. 2020. [Internet]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893>
 25. ACAAI Statement on COVID-19 and Asthma, Allergy, and Immune Deficiency Patients – 3-12-20.
 26. Yamaya M, Nishimura H, Nadine L, Kubo H, Nagatomi R. Formoterol and budesonide inhibit rhinovirus infection and cytokine production in primary cultures of human tracheal epithelial cells. *Respir Investig* [Internet]. 2014 Jul;52(4):251–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S221253451400029X>
 27. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2020;XX(X):1. Available from: <http://journals.lww.com/10.1097/INF.0000000000002660>