



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.12.2.031>



Ткаченко А.К.¹, Романова О.Н.¹ ✉, Коломиец Н.Д.², Тонко О.В.², Ханенко О.Н.²,
Твардовский В.И.¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Особенности клинического течения коронавирусной инфекции (COVID-19) у новорожденных

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Ткаченко А.К., Романова О.Н., Коломиец Н.Д. – концепция, написание статьи и окончательное редактирование; Тонко О.В., Ханенко О.Н., Твардовский В.И. – сбор и обработка данных, оформление статьи.

Подана: 26.05.2023

Принята: 12.06.2023

Контакты: romax@tut.by

Резюме

По сей день врачей всего мира беспокоят вопросы, касающиеся COVID-19-инфекции. Ряд вопросов имеется и у неонатологов. С учетом полученных ранее данных о повышении перинатальной смертности, возрастании частоты преждевременных родов, выкидышей, случаев преэклампсии и экстренного кесарева сечения, если во время беременности имелись SARS и MERS, вполне закономерна постановка вопроса о возможном неблагоприятном влиянии новой коронавирусной инфекции COVID-19 на внутриутробное развитие плода, исход беременности и состояние здоровья новорожденного после рождения и в неонатальном периоде. Случаи вертикального пути передачи новорожденным инфекции COVID-19 редки и составляют примерно 2%. Играют роль в передаче инфекции материнские факторы. Риск передачи инфекции от матери ребенку возрастает при тяжелом течении COVID-19 у беременной. Для инфекции COVID-19 у новорожденных характерна вариабельность клинической картины от бессимптомной до респираторных и кардиоваскулярных нарушений, нарушения терморегуляции, диспепсических расстройств: срыгивание, рвота, парез кишечника, диарея.

Ключевые слова: новорожденные, COVID-19, беременность, грудное вскармливание, передача инфекции от матери ребенку

Tkachenko A.¹, Romanova O.¹ ✉, Kolomiets N.², Tonka A.², Hanenko O.², Tvardovsky V.¹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Features of the Clinical Current of Coronavirus Infection (COVID-19) Among Newborns

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' Contribution: Tkachenko A., Romanova O., Kolomiets N. – concept, article writing and final editing; Tonko O., Khanenko O., Tvardovsky V. – data collection and processing, article design.

Submitted: 26.05.2023

Accepted: 12.06.2023

Contacts: romox@tut.by

Abstract

Doctors around the world are concerned about COVID-19 infection. Neonatologists also have a number of questions. Previous data have been obtained on an increase in perinatal mortality, an increase in the frequency of preterm birth, miscarriage, cases of preeclampsia and emergency caesarean section if virus SARS or MERS were present during pregnancy. The question arises about the possible adverse effects of COVID-19 on intrauterine development of the fetus, pregnancy outcome and the health of the newborn after birth and in the neonatal period. Cases of vertical transmission of SARS-CoV-2 to newborns are rare and account for about 2%. Maternal factors play a role in the transmission of infection. The risk of mother-to-child transmission increases with severe COVID-19 in a pregnant woman. Neonatal COVID-19 infection is characterized by clinical variability from asymptomatic to respiratory and cardiovascular disorders; violations of thermoregulation; dyspeptic disorders: regurgitation, vomiting, intestinal paresis, diarrhea.

Keywords: newborns, COVID-19, pregnancy, breastfeeding, mother-to-child transmission

Человеческая популяция беспрестанно сталкивается с различными испытаниями, самыми тяжелыми из которых являются пандемии. К сожалению, 2019 год не стал исключением. Развившаяся пандемия SARS-CoV-2 вот уже четвертый год продолжает оказывать существенное влияние на весь мир. За прошедший промежуток времени кардинально менялись представления о самой болезни и о методах ее лечения. Хотя в определенных возрастных группах воздействие SARS-CoV-2 хорошо известно, последствия, как прямые, так и косвенные, для детской популяции и особенно новорожденных остаются в значительной степени неизвестными. В отличие от детей старшего возраста и взрослых, COVID-19 у новорожденных продолжает оставаться редкостью. Однако они могут быть затронуты SARS-CoV-2 косвенно, через материнский COVID-19 во время беременности, который приводит к преждевременным родам. Рядом исследователей отмечается увеличение частоты преждевременных родов, при которых развитие инфекции SARS-CoV-2 у недоношенных новорожденных выше по отношению к доношенным новорожденным. Несмотря на интенсивные исследования, остается неясным, почему новорожденные в основном испытывают легкие симптомы и имеют более низкую летальность. Как следствие, среди врачей-педиатров и врачей-неонатологов возникают вопросы, почему дети разных возрастов по-разному

подвержены инфицированию и каким путем происходит инфицирование плода и новорожденных, какая клиническая картина характерна для новорожденных и детей грудного возраста, отношения к грудному вскармливанию, подходов к лечению и ряд других вопросов. На сегодняшний день уже имеется немало данных, свидетельствующих о том, что жесткие противоэпидемические мероприятия в учреждениях здравоохранения на посещения, введенные в начальной стадии пандемии, негативно повлияли на уход за новорожденным, а также на опыт как родителей, так и медицинских работников. В МКБ-10 коронавирусная инфекция отнесена к классу I – «Некоторые инфекционные и паразитарные болезни», подклассу «Другие вирусные болезни (B25-B34)», разделу «Вирусная инфекция неуточненной локализации (B34)» и включает подрубрику B34.2 – «коронавирусная инфекция неуточненной локализации» [1].

Эпидемиология. Основной механизм передачи коронавирусной инфекции – аэрогенный, он реализуется воздушно-капельным и воздушно-пылевым путем. Коронавирус может распространяться от инфицированного человека при кашле, чихании, занятии фитнесом, пении и даже при обычном разговоре. При этом из дыхательных путей и носовых пазух выделяются микрочастички слюны и жидкого секрета в виде крупных капель и мелких аэрозолей, содержащих вирус. Поэтому как главные факторы риска рассматриваются близкие расстояния и вентиляция. Вероятность прямой передачи в помещении почти в 20 раз выше, чем на открытом воздухе. Из многих исследований известно об идентификации SARS-CoV-2 на поверхностях неодушевленных предметов – фомитах, однако доказательств, подтверждающих восстановление жизнеспособности вируса, недостаточно, к тому же при предполагаемой передаче через фомиты нельзя полностью исключить воздушно-капельный путь передачи [2].

Присутствие коронавируса с помощью определения его РНК методом ПЦР было отмечено в моче и фекалиях, однако до настоящего времени нет ни одной убедительной публикации о передаче COVID-19 непосредственно через них. Пока обсуждается только возможность инфицирования аэрогенно при некорректной эксплуатации туалета [3].

В отдельных публикациях сообщалось об обнаружении РНК SARS-CoV-2 в плазме и сыворотке крови, однако, с учетом низких титров вируса в крови, такие риски передачи инфекции неэффективны, а также о способности вируса реплицироваться в клетках крови [4]. Однако роль передачи инфекции через кровь до сих пор остается неясной.

Передача от матери ребенку. Во всем мире все еще существуют пробелы в знаниях об эпидемиологии, клинических проявлениях и исходах инфекции SARS-CoV-2 в случае реализации вертикального механизма передачи.

Беременные женщины относятся к группе высокого риска, поскольку им чаще требуется интенсивная терапия при COVID-19, в отличие от небеременных женщин такого же возраста. Популяционное исследование инфекции SARS-CoV-2 у новорожденных в Великобритании, стране, серьезно пострадавшей от пандемии, показало, что во время первой волны пандемии получали стационарное лечение только 66 детей с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 (заболеваемость составила 5,6 на 10 000 живорождений), при этом заболевание чаще встречалось у детей негроидной и азиатской этнических групп по сравнению с младенцами из белых этнических групп. Инфекция SARS-CoV-2 также чаще встречается у недоношенных детей,

рожденных между 32 и 37 неделями гестации, по сравнению с доношенными детьми. В Норвегии, стране, менее сильно пострадавшей от пандемии, в 2020 г. в неонатальное отделение поступили только 3 детей с инфекцией SARS-CoV-2, все с очень легкими симптомами [1, 5–7].

Инфицирование SARS-CoV-2 во время беременности потенциально может повлиять на здоровье плода и новорожденного посредством различных событий: повышение частоты преждевременных родов, плацентарная инфекция, которая может вызвать нарушение метаболизма, приводя к внутриутробной смерти или перинатальной асфиксии, а также в результате внутриутробной передачи, во время родов или после рождения. Виремия, вызванная SARS-CoV-2, хотя и нечастая (приблизительно 10% от исследованных образцов крови), по-видимому, чаще встречается у пациентов с тяжелым течением заболевания [8].

Внутриутробная передача происходит гематогенным путем или, что значительно реже, восходящим путем. Попадая в кровоток инфицированной беременной женщины, вирус, чтобы получить доступ к сосудам плода и вызвать инфекцию, должен либо вызвать инфекцию плацентарных клеток, либо нарушить плацентарный барьер. Поскольку SARS-CoV-2 был обнаружен в крови инфицированных взрослых, предполагается, что вирус может попасть в плаценту путем гематогенного распространения [9]. Отмечено, что виремия у пациенток с COVID-19 составляет 1%, но в период циркуляции дельта-варианта некоторые исследователи наблюдали виремию достаточно часто, особенно при тяжелом течении заболевания [10, 11]. Данные исследований свидетельствуют о том, что заражение дельта-вариантом во время беременности связано с более высоким риском тяжелого течения заболевания у матери, с плацентарной дисфункцией и угрозой для плода, чем предыдущие и последующие варианты омикрона, в том числе после корректировки на предшествующую вакцинацию, когда это возможно [12–17]. Все описанные результаты научных работ позволяют предположить, что инфицирование плаценты и внутриутробная передача не распространены [11]. На сегодняшний день в большинстве исследованных плацент не было признаков инфекции, хотя SARS-CoV-2 иногда выявлялся [18].

Присутствие SARS-CoV-2 было обнаружено в плацентарной ткани локализовано, преимущественно в синцитиотрофобластах, а также и в других типах плацентарных клеток [19]. Подобно другим патогенам, в случае инфицирования SARS-CoV-2 отмечают различную степень тяжести течения заболевания и для матери, и для плода. В плацентарных клетках были идентифицированы рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE-2), ассоциированный с клеточной мембраной, и трансмембранная протеаза серин 2 (TMPRSS2), необходимые для проникновения SARS-CoV-2 в клетки. Гистопатологические признаки плацентарной инфекции SARS-CoV-2 во втором и третьем триместре гетерогенны, маркируют различную степень воспаления и сосудистой мальперфузии, в основном на материнской стороне. Сосудистая мальперфузия при COVID-19 может быть результатом системного воздействия SARS-CoV-2 на сосудистую сеть матери и/или инвазии вируса в плаценту. Плацентарная инфекция SARS-CoV-2 может вызвать выраженное воспаление в материнском отделе плаценты, то есть в межворсинчатом пространстве. Это воспаление и некроз могут нарушить функцию плаценты, что приведет к неблагоприятным последствиям для плода и новорожденного. Нарушенный плацентарный барьер также может способствовать передаче вируса от матери к плоду [1].

В одном из когортных исследований изучали стул 14 новорожденных, родившихся в сроке гестации 25–41 неделя, чьи матери перенесли COVID-19 во время беременности. У 11 матерей COVID-19 разрешился более чем за 10 недель до родов. При исследовании мазков из пазух носа у всех новорожденных не обнаружили РНК и антиген SARS-CoV-2, а также не наблюдали индукции воспалительных цитокинов интерлейкина-6 (IL-6) и интерферона- γ (IFN- γ) в макрофагах. В то же время у 11 из 14 детей в кале уже в 1-й день жизни были обнаружены РНК и антиген SARS-CoV-2 в последующем с нарастающим титром вируса и воспалительных цитокинов IL-6 и IFN- γ в макрофагах. Большинство новорожденных были клинически здоровы, за исключением одного случая смерти от гестационного аутоиммунного заболевания печени и второго – от некротизирующего энтероколита. Эти данные свидетельствуют о внутриутробной передаче SARS-CoV-2 и возможных персистирующих кишечных вирусных резервуарах у новорожденных [2, 20]. Однако случаи непосредственно внутриутробного инфицирования SARS-CoV-2 достаточно редки, как правило, у большинства новорожденных от COVID-19-позитивных женщин только в единичных случаях в назофарингеальных мазках обнаруживают антиген или РНК SARS-CoV-2. В связи с этим риск вертикальной передачи инфекции рассматривается как относительно низкий – 2% [2, 21].

Интранатальная передача может происходить во время родов и требует контакта новорожденного с SARS-CoV-2, присутствующим в материнской крови, вагинальном секрете или фекалиях, во время процесса родов, так, чтобы вирус смог достичь соответствующей клетки-хозяина. SARS-CoV-2 обычно обнаруживается в стуле инфицированных людей, поэтому фекальное загрязнение родовых путей во время родов может потенциально привести к вирусной инфекции новорожденного. Учитывая, что концентрация SARS-CoV-2 незначительная и его присутствие временное, а в мазках из влагалища вирус также почти не обнаруживается, имеются все основания предположить, что именно фекальное заражение играет определенную роль в случаях интранатальной передачи [22]. Сообщалось как минимум о 4 пациентках с положительным мазком из влагалища и 1 пациентке с положительным мазком из влагалища и амниотической жидкости, что свидетельствует о восходящем пути заражения и внутриутробной передаче инфекции при контакте ребенка с вагинальными выделениями. С другой стороны, выделение вируса с фекалиями матери является распространенным явлением, поэтому фекальное загрязнение промежности теоретически может быть источником внутриутробной передачи, хотя нет никаких доказательств защитного эффекта кесарева сечения [18]. В метаанализе 11 исследований резюмируется, что вагинальные роды были зарегистрированы в 218 случаях (34,53%), а кесарево сечение – у 385 женщин (65,47%). Основной причиной кесарева сечения было состояние, связанное с COVID-19 (53,61%). Всего было зарегистрировано 8 новорожденных, у которых был подтвержден положительный результат на РНК SARS-CoV-2. Объединенное отношение шансов (95%-ный доверительный интервал) для новорожденных с положительным результатом на SARS-CoV-2 при кесаревом сечении по сравнению с вагинальными родами составило 0,622 (0,237–1,633) при $p=0,335$. В связи с этим было сделано заключение, что кесарево сечение следует проводить по акушерским показаниям, учитывая отсутствие доказательств того, что кесарево сечение лучше, чем вагинальные роды, для беременных женщин с COVID-19, важно понимать потенциальные краткосрочные и долгосрочные риски кесарева сечения как для женщины, так и для новорожденного [23].

Возможна также вирусная контаминация окружающей среды во время родов или сразу после них из-за капель и аэрозолей, выделяемых инфицированными женщинами во время активных родов, что может привести к вирусной инфекции новорожденного сразу после рождения. Это может затруднить различение детской вирусной инфекции во время прохождения через родовые пути от горизонтальной вирусной инфекции SARS-CoV-2 в ближайшем постнатальном периоде [24].

Постнатальная передача может происходить при грудном вскармливании в результате контакта младенца с грудным молоком, содержащим SARS-CoV-2, в результате чего патоген достигает целевых участков пероральным/желудочно-кишечным путем, преодолевая защитные системы младенца [11]. Постнатальная передача также может происходить от инфицированной матери к ее ребенку через респираторные или другие инфекционные материнские выделения или через контакт с другими инфицированными лицами, осуществляющими уход, или через fomites [12].

Послеродовая передача может произойти при кормлении грудным молоком или, что более вероятно, от инфицированной матери (или другого лица, осуществляющего уход) к младенцу через дыхательные пути или инфекционные выделения. В чрезвычайной ситуации, связанной с пандемией COVID-19, ограничения в правилах посещения родильниц, то есть разделение младенцев и родителей, наблюдались во всем мире. Учреждения здравоохранения внедрились политику ограниченного посещения, пытались контролировать распространение SARS-CoV-2, за исключением необходимого персонала. Эта политика повлияла на уход в рамках концепций ориентированного на семью и интегрированного семейного ухода, включая грудное вскармливание, уход кожа к коже, метод кенгуру и нулевое разделение по семейной близости. Такие модели помощи в неонатологии существуют для того, чтобы поощрять и расширять возможности родителей в уходе за своими младенцами и тем самым позитивно влиять на клиническое и психическое состояние. Исследования, проведенные во время пандемии COVID-19, позволили ВОЗ резюмировать, что даже если у матери подтверждена инфекция COVID-19, после родов она должна оставаться в одном помещении с младенцем, иметь возможность держать его на руках и кормить грудью, но при этом нужно соблюдать правила профилактики инфекционных заболеваний у новорожденных детей [1].

ВОЗ матерям с подтвержденной или предполагаемой инфекцией COVID-19, которые по состоянию здоровья могут ухаживать за своими детьми, рекомендует следующие варианты по грудному вскармливанию:

- грудное вскармливание может осуществляться матерью ребенка с симптомами респираторного заболевания и подтвержденной или предполагаемой COVID-19-инфекцией при удовлетворительном ее состоянии. При этом мама ребенка должна принять все меры предосторожности во время кормления грудью, включая тщательное мытье рук перед контактом с ребенком, ношение маски, чтобы избежать распространения вируса на своего ребенка;
- при неудовлетворительном состоянии матери и ребенка кормление проводится сцеженным грудным молоком из бутылочки. При сцеживании грудного молока ручным или электрическим молокоотсосом мать должна тщательно вымыть руки перед тем, как прикоснуться к прибору и бутылочке. Кормление ребенка сцеженным грудным молоком может осуществлять любой здоровый член семьи (медицинский персонал) [25].

Клиническая характеристика. Анализ результатов наблюдений свидетельствует о вариабельности клинической картины COVID-19 у новорожденных детей, от бессимптомного течения до тяжелого. Клиническая картина COVID-19 может проявляться нестабильностью температуры, как в сторону повышения, так и понижения, или оставаться нормальной, респираторными нарушениями: тахипноэ, кряхтящее дыхание, раздувание крыльев носа, апноэ, кашель вплоть до развития пневмонии; сердечно-сосудистыми симптомами: тахикардией или брадикардией, положительным симптомом «белого пятна», мраморным рисунком кожи, гипотонией; диспепсическими явлениями в виде вялого сосания вплоть до отказа от груди, рвотой, диареей, парезом кишечника. В исследовании с участием 176 новорожденных в возрасте до 28 дней, которые заразились SARS-CoV-2 после выписки из роддома, симптомы включали: лихорадку – 64%, непереносимость пищи – 26%, кашель – 22%, тахипноэ – 19%, диарею – 8%, ринорею – 8%, сонливость/раздражительность – 7% и сыпь – 2% [26]. В другом ретроспективном перекрестном исследовании COVID-19 был диагностирован у 918 новорожденных, что составило 91 на 100 000 случаев неонатального контакта [27]. Средний возраст на момент постановки диагноза составлял 14,5 дня (межквартильный интервал 3,1–24,2). Большинство новорожденных (64%) при первоначальном обращении не имели симптомов заболевания. Наиболее распространенными симптомами среди новорожденных были тахипноэ и лихорадка, у 28% выявлена пневмония. Примерно у 8% новорожденных наблюдалось тяжелое течение инфекции, что составляло 7 на 100 000 (95%-ный доверительный интервал 5,5–8,9) случаев неонатального контакта. Пациенты с тяжелой инфекцией чаще получали респираторную поддержку (50,7% против 5,2%, $P < 0,001$). Новорожденным с тяжелым течением COVID-19-инфекции назначали обезболивание (38%), антибиотики (33,8%), антикоагулянты (32,4%), кортикостероиды (26,8%), ремдесивир (2,8%) и плазму реконвалесцентов COVID-19 (1,4%). В общей сложности 93,6% новорожденных были выписаны домой после оказания медицинской помощи, 1,1% переведены в другую больницу, для 5,2% причина выписки осталась неуточненной. Один новорожденный (0,1%) с симптомами, указывающими на мультисистемный воспалительный синдром, умер после 11 дней госпитализации [26]. По данным крупных когортных исследований, SARS-CoV-2 может вызывать тяжелые и смертельные исходы у детей, включая младенцев [28, 29]. Информация о COVID-19, вызванном SARS-CoV-2 у недоношенных детей, остается ограниченной. Отмечено, что в большинстве случаев клинические проявления у недоношенных детей неспецифичны, однако наиболее часто наблюдается развитие респираторного дистресс-синдрома и пневмонии, у части из них в дальнейшем развивается сепсис с нарушениями в системе гемостаза [30].

В начале пандемии в нескольких исследованиях сообщалось, что риск заражения новорожденных был относительно небольшим и заболевание протекало в более легкой форме, чем у взрослых, но с момента увеличения частоты дельта-варианта (SARS-CoV-2 B.1.617.2) среди населения участились сообщения о более тяжелых формах течения заболевания у новорожденных. В обзоре литературы представлены 3 случая с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 у недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении, у которых наблюдалась значительная гипергликемия и дисфункция костного мозга, которая проявлялась лейкопенией или лейкоцитозом [26]. У двух из них предполагалась вертикальная передача инфекции, и у одного – респираторной путь передачи. Несмотря на способ передачи, начало

симптомов и продолжительность были одинаковыми у всех недоношенных детей. Все разрешилось с помощью симптоматического лечения [26]. В контексте продолжающейся пандемии следует рассмотреть возможность оценки инфекции SARS-CoV-2 у недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении, у которых развиваются определенные модели острых метаболических и гематологических нарушений. Одним из показаний к госпитализации у детей с COVID-19 является лихорадка у младенцев младше 30 дней. По данным CDC, показатели госпитализации, связанные с COVID-19, среди младенцев в возрасте до 6 месяцев в популяционном разрезе увеличились в периоды с преобладанием варианта омикрон по сравнению с периодом доминирования варианта дельта, однако показатели наиболее тяжелого течения заболевания среди госпитализированных младенцев в возрасте до 6 месяцев не увеличивались [29].

Лабораторная диагностика. При анализе результатов лабораторного исследования установлена многовекторность и различная степень выраженности сдвигов показателей крови по отношению к референтным значениям. Так, показатели гемограммы могут быть в пределах возрастной нормы или проявляться лейкоцитозом, лимфоцитопенией, тромбоцитопенией. В ряде случаев отмечается повышение уровня аминотрансминаз (АЛТ, АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), фракции MB креатинфосфокиназы (КФК). Повышение уровня С-реактивного белка, как правило, коррелирует с тяжестью состояния пациента [2].

Диагностика COVID-19 включает: определение антигена или РНК SARS-CoV-2 или вируса в нозофарингеальных мазках и/или мазках из анального отверстия, которые рекомендуется проводить через 48 часов после рождения. Оптимальные сроки исследования – до 6-го дня. В крови определяют ОАК, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ, КФК-фракции MB, СРБ, коагулограмму [31].

После того как новорожденный ребенок выписан, существует вероятность не менее 15% горизонтальной передачи SARS-CoV-2 от инфицированных членов семьи и, как правило, заболевание является легким и саморазрешающимся [31].

Новорожденным с подозрениями на COVID-19 считается ребенок, рожденный от матери с наличием в анамнезе инфекции COVID-19 в период от 14 дней до его рождения и до 28-го дня постнатального периода, или в случае если COVID-19 был диагностирован у медицинского персонала, который осуществлял уход за новорожденным, в семье или у других лиц, посещавших ребенка дома [32].

Во время сезона подъема острых респираторных заболеваний, особенно гриппа и риносинтициального вируса (РСВ), новорожденным с симптомами острой респираторной вирусной инфекции рекомендуется провести тестирование не только на SARS-CoV-2, но и на грипп, РСВ или другие респираторные вирусы [33, 34]. Технически для этих целей лучше всего использовать мультиплексные ПЦР-тесты [35, 36]. Такой подход обусловлен как возможной схожестью клинических признаков, так и возможностью развития коинфекции [37, 38]. Лабораторное подтверждение заражения SARS-CoV-2, гриппом, RSV или иной коинфекцией необходимо, поскольку их лечение различается. Центр по контролю за инфекциями (CDC, США) обращает внимание на то, что дети с тяжелыми респираторными заболеваниями, требующими госпитализации, и дети со слабостью или острым вялым миелитом могут иметь риновирусную или энтеровирусную (EV-D68) инфекцию, как это наблюдали в конце лета и начале осени 2022 г. [39].

Очень важным является мониторинг синдрома высвобождения цитокинов путем измерения артериального давления на предмет гипотензии, насыщения крови кислородом при усугублении гипоксемии и биомаркеров. Необходимо учитывать исходный уровень С-реактивного белка (СРБ), D-димеров, ферритина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и проводить их мониторинг два или три раза в неделю или при наличии опасений обострения заболевания.

Лечение. В настоящее время не существует эффективного лечения инфекции COVID-19 у новорожденных. Следует избегать необоснованного назначения антибиотиков, особенно широкого спектра действия. Назначение эмпирических антибактериальных лекарственных средств показано при наличии пневмонии, связанной с оказанием медицинской помощи, а также определяется посевами и другими микробиологическими тестами. Главными компонентами патогенетического лечения являются: кислородотерапия, инфузионная терапия с коррекцией водно-электролитного баланса, при необходимости парентеральное питание, при дыхательной недостаточности – механическая вентиляция легких, при наличии острого респираторного дистресс-синдрома – введение сурфактанта в более высокой дозе, при необходимости применяется высокочастотная осцилляционная вентиляция [5].

Для детей с тяжелым течением заболевания, которое требует дополнительной потребности в кислороде без необходимости неинвазивной или инвазивной искусственной вентиляции легких или экстракорпоральной оксигенации (ЭКМО), может быть использован ремдесивир. Решения о применении противовирусной терапии должны приниматься индивидуально в зависимости от тяжести заболевания, клинической картины, имеющихся доказательств эффективности и факторов, которые могут увеличить риск прогрессирования инфекции. В настоящее время имеются очень ограниченные данные о применении ремдесивира у новорожденных. FDA выдало разрешение на экстренное применение ремдесивира у новорожденных с массой тела <3,5 кг, который применяется внутривенно, нагрузочная доза в первый день составляет от 2,5 до 5 мг/кг однократно, затем – 1,25 мг/кг один раз в день. Дозировка основана на 5 зарегистрированных случаях (GA: от 31 до 34 недель; PNA: от 8 дней до 6 недель), в которых был назначен ремдесивир в течение 4–11 дней. Все пациенты были экстубированы и выписаны из больницы после курса ремдесивира, и побочные эффекты не зарегистрированы. У новорожденных с массой тела $\geq 3,5$ кг и COVID-19 имеются также ограниченные данные по применению ремдесивира, но он рекомендуется исходя из рекомендаций для пожилых людей. Способ применения внутривенный, нагрузочная доза составляет 5 мг/кг в 1-й день, затем 2,5 мг/кг один раз в день, продолжительность обычно составляет 5 дней или может быть продлена до 10 дней, если клиническое улучшение не наступает или пациенту требуется экстракорпоральная мембранная оксигенация или искусственная вентиляция легких [40]. Ремдесивир сокращает время до выздоровления, особенно у пациентов, которые не находятся в критическом состоянии. При повышении АлАТ в 10 раз выше верхней границы нормы требуется отмена введения препарата. Есть сообщения о других побочных эффектах ремдесивира, которые включают тошноту, рвоту и повышение уровня трансаминаз. В обзоре о щадящем применении ремдесивира у 77 детей, госпитализированных с тяжелой инфекцией SARS-CoV-2, у 33% наблюдались нежелательные явления, а у 16% – серьезные побочные явления, большинство из которых были связаны с COVID-19 или сопутствующими состояниями (например, гипоксия, острая дыхательная недостаточность,

рецидив острого лимфолейкоза) [41]. Единственными нежелательными явлениями, возникшими более чем у одного пациента, были повышение уровня сывороточных аминотрансфераз и анемия. Также сообщалось о случаях брадикардии, связанных с ремдесивиром [42, 43]. Для новорожденных детей с тяжелой или критической формой COVID-19, которым требуется дополнительный кислород и у кого есть факторы риска прогрессирования заболевания, может быть оправдано назначение низких доз глюкокортикоидов при поступлении [43]. Из глюкокортикостероидов новорожденным рекомендуется назначение гидрокортизона в дозе 0,5 мг/кг внутривенно каждые 12 часов в течение 7 дней, затем 0,5 мг/кг внутривенно один раз в течение 3 дней.

Что касается прогноза реализации инфекции COVID-19 у детей, в том числе новорожденных, то, по данным ВОЗ, дети и новорожденные болеют данной инфекцией гораздо реже и легче ее переносят [3]. Меньшую восприимчивость детского организма к данной инфекции и более легкое ее течение связывают с возрастными особенностями иммунного ответа, меньшей поврежденностью респираторного тракта неблагоприятными факторами окружающей среды, меньшим временем инфекционного воздействия на органы дыхания, а также с особенностями функционирования у детей ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа, который служит клеточным рецептором для коронавирусов [2]. Однако этот вывод требует уточнения, так как дети различных возрастных групп неодинаково справляются с вирусом SARS-CoV-2, что подтвердило появление омикрон-варианта вируса.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Информация о клинических особенностях COVID-19, лабораторных данных и прогнозе у детей и новорожденных скудна. Дети, по-видимому, в меньшей степени страдают от COVID-19, чем взрослые, однако всеобъемлющих данных, описывающих влияние SARS-CoV-2 на них в первые 28 дней после рождения, недостаточно. 5 мая 2023 года ВОЗ объявила, что пандемия COVID-19 завершена. Однако это не означает, что вирус SARS-CoV-2 прекратил циркулировать, а COVID-19 перестал быть глобальной угрозой для здоровья населения. Поэтому продолжающийся накапливаемый опыт по лечению и профилактике COVID-19 у новорожденных в будущем окажется бесценным.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ryan L., Plötz F.B., van den Hoogen A. Neonates and COVID-19: state of the art: Neonatal Sepsis series. *Pediatr Res.* 2022;91(2):432–439. doi: 10.1038/s41390-021-01875-y
2. *Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions: scientific brief, 09 July 2020.* World Health Organization. 2020. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/333114> (accessed 26 April 2023).
3. Yun-yun Li, Ji-Xiang Wang, Xi Chen. Can a toilet promote virus transmission? From a fluid dynamics perspective. *Physics of Fluids.* 2020;32(6):065107. doi: 10.1063/5.0013318.
4. Sanchez-Codez M.I., Rodriguez-Gonzalez M., Gutierrez-Rosa I. Severe sinus bradycardia associated with Remdesivir in a child with severe SARS-CoV-2 infection. *Eur J Pediatr.* 2021;180(5):1627. doi: 10.1007/s00431-021-03940-4.
5. Gale C., Quigley M.A., Placzek A. Characteristics and outcomes of neonatal SARS-CoV-2 infection in the UK: a prospective national cohort study using active surveillance. *Lancet. Child Adolescent Health.* 2020;5(2):113–121. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30342-4.
6. Pareek M., Bangash M.N., Pareek N. Ethnicity and COVID-19: an urgent public health research priority. *Lancet.* 2020;395(10234):1421–1422. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30922-3.
7. Rojas-Suarez J., Miranda J. Coronavirus Disease-2019 in Pregnancy. *Clin Chest Med.* 2023;44(2):373–384. doi: 10.1016/j.ccm.2022.11.015.
8. *Definition and categorization of the timing of mother-to-child transmission of SARS-CoV-2: scientific brief, 7 February 2021.* World Health Organization. 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-mother-to-child-transmission-2021.1>. (accessed 25 April 2023).
9. Voordouw B., Rockx B., Jaenisch T. Performance of Zika Assays in the Context of Toxoplasma gondii, Parvovirus B19, Rubella Virus, and Cytomegalovirus (TORCH) Diagnostic Assays. *Clin Microbiol Rev.* 2019;33(1):e00130-18. doi: 10.1128/CMR.00130-18.
10. Shook L.L., Brigida S., Regan J. SARS-CoV-2 Placentitis Associated With B.1.617.2 (Delta) Variant and Fetal Distress or Demise. *J Infect Dis.* 2022;225(5):754–758. doi: 10.1093/infdis/jiac008.

11. Edlow A.G., Li J.Z., Collier A.Y. Assessment of Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Viral Load, Transplacental Antibody Transfer, and Placental Pathology in Pregnancies During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2020;3(12):e2030455. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.30455.
12. Adhikari E.H., MacDonald L., SoRelle J.A. COVID-19 Cases and Disease Severity in Pregnancy and Neonatal Positivity Associated with Delta (B.1.617.2) and Omicron (B.1.1.529) Variant Predominance. *JAMA*. 2022;327(15):1500–1502. doi: 10.1001/jama.2022.4356.
13. Strid P., Zapata L.B., Tong V.T. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Severity Among Women of Reproductive Age With Symptomatic Laboratory-Confirmed Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection by Pregnancy Status-United States, 1 January 2020–25 December 2021. *Clin Infect Dis*. 2022;75(Suppl 2):317–325. doi: 10.1093/cid/ciac479.
14. Birol Ilter P., Prasad S., Mutlu M.A. Maternal and perinatal outcomes of SARS-CoV-2 infection in unvaccinated pregnancies during Delta and Omicron waves. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022;60(1):96–102. doi: 10.1002/uog.24916.
15. Seasey A.R., Blanchard C.T., Arora N. Maternal and Perinatal Outcomes Associated With the Omicron Variant of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. *Obstet Gynecol*. 2022;140(2):262–265. doi: 10.1097/AOG.0000000000004849.
16. Mupanomunda M., Fakih M.G., Miller C. Comparison of Severe Maternal Morbidities Associated With Delivery During Periods of Circulation of Specific SARS-CoV-2 Variants. *JAMA Netw Open*. 2022;5(8):e2226436. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.26436.
17. Deng J., Ma Y., Liu Q., Du M. Association of Infection with Different SARS-CoV-2 Variants during Pregnancy with Maternal and Perinatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(23):15932. doi: 10.3390/ijerph192315932.
18. Kirtsman M., Diambomba Y., Poutanen S.M. Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. *CMAJ*. 2020;192(24):e47–e50. doi: 10.1503/cmaj.200821.
19. Gengler C., Dubruc E., Favre G. SARS-CoV-2 ACE-receptor detection in the placenta throughout pregnancy. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(3):489–490. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.049.
20. Jin J.C., Ananthanarayanan A., Brown J.A. SARS CoV-2 detected in neonatal stool remote from maternal COVID-19 during pregnancy. *Pediatr Res*. 2023;93:1375–1382. doi: 10.1038/s41390-022-02266-7.
21. Hudak M.L., Flannery D.D., Barnette K. Maternal and newborn hospital outcomes of perinatal SARS-CoV-2 infection: a national registry. *Pediatrics*. 2023;151(2):e2022059595. doi: 10.1542/peds.2022-059595.
22. Definition and categorization of the timing of mother-to-child transmission of SARS-CoV-2: scientific brief, 7 February 2021. World Health Organization. 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-mother-to-child-transmission-2021.1> (accessed 25 April 2023).
23. Sarastry R., Layarta C., Aladini U., Pramono B.A. Delivery routes in pregnancy with COVID-19 and the risk of intrapartum vertical transmission: a meta-analysis. *Med J Indones*. 2021;30(2):116–122. doi: 10.13181/mji.0a.214779.
24. Hermes A.C., Horve P.F., Edelman A. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Environmental Contamination and Childbirth. *Obstet Gynecol*. 2020;136(4):827–829. doi: 10.1097/AOG.00000000000004112.
25. New research highlights risks of separating newborns from mothers during COVID-19 pandemic, 16 March 2021. World Health Organization. 2021. Available at: <https://www.who.int/news/item/16-03-2021-new-research-highlights-risks-of-separating-newborns-from-mothers-during-covid-19-pandemic> (accessed 25 April 2023).
26. Akin I.M., Kanburuglu M.K., Tayman C. Epidemiologic and clinical characteristics of neonates with late-onset COVID-19: 1-year data of Turkish Neonatal Society. *Eur J Pediatr*. 2022;181(5):1933–1942. doi: 10.1007/s00431-021-04358-8.
27. Devin J., Marano R., Mikhael M. Epidemiology of Neonatal COVID-19 in the United States. *Pediatrics*. 2022;150(4):e2022056297. doi: 10.1542/peds.2022-056297.
28. Mullins E., Hudak M.L., Banerjee J. Pregnancy and neonatal outcomes of COVID-19: coreporting of common outcomes from PAN-COVID and AAP-SONPM registries. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57(4):573–581. doi: 10.1002/uog.23619.
29. Hamid S., Woodworth K., Pham H. COVID-19-Associated Hospitalizations Among U.S. Infants Aged <6 Months - COVID-NET, 13 States, June 2021–August 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(45):1442–1448. doi: 10.15585/mmwr.mm7145a3.
30. Kirtsman M., Diambomba Y., Poutanen S.M. Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. *CMAJ*. 2020;192(24):e47–e50. doi: 10.1503/cmaj.200821.
31. Vivanti A.J., Vauloup-Fellous C., Prevot S. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*. 2020;11(1):3572. doi: 10.1038/s41467-020-17436-6.
32. Khan D.S.A., Hamid L.R., Ali A. Differences in pregnancy and perinatal outcomes among symptomatic versus asymptomatic COVID-19-infected pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):801. doi: 10.1186/s12884-021-04250-1.
33. Wolf J., Abzug M.J., Anosike B.I. Updated Guidance on Use and Prioritization of Monoclonal Antibody Therapy for Treatment of COVID-19 in Adolescents. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2022;11:177–185.
34. Orscheln R.C., Newland J.G., Rosen D.A. Practical School Algorithms for Symptomatic or SARS-CoV-2-Exposed Students Are Essential for Returning Children to In-Person Learning. *J Pediatr*. 2021;229:275–277. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.09.060.
35. Lessler J., Grabowski M.K., Grantz K.H. Household COVID-19 risk and in-person schooling. *Science*. 2021;372(6546):1092–1097. doi: 10.1126/science.abb2939.
36. Rubin D., Eisen M., Collins S. SARS-CoV-2 Infection in Public School District Employees Following a District-Wide Vaccination Program - Philadelphia County, Pennsylvania, March 21–April 23, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(30):1040–1043. doi: 10.15585/mmwr.mm7030e1.
37. Sholas M.G., Apkon S.D., Houtrow A.J. Children With Disabilities Must Be More Than an Afterthought in School Reopening. *JAMA Pediatr*. 2021 Apr 1; 175(4): 423–424. DOI: Sholas MG, Apkon SD, Houtrow AJ. Children With Disabilities Must Be More Than an Afterthought in School Reopening. *JAMA Pediatr*. 2021;175(4):423. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.5308.
38. Honein M.A., Barrios L.C., Brooks J.T. Data and Policy to Guide Opening Schools Safely to Limit the Spread of SARS-CoV-2 Infection. *JAMA*. 2021; 25(9):823–824. doi: 10.1001/jama.2021.0374.
39. Schreiber S., Faude O., Gärtner B. Risk of SARS-CoV-2 transmission from on-field player contacts in amateur, youth and professional football (soccer). *Br J Sports Med*. 2022;56(3):158–164. doi: 10.1136/bjsports-2021-104441.
40. US FDA product information Veklury (remdesivir) injection. US Food and Drug Administration (FDA) approved product information. Revised September, 2022. US National Library of Medicine. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/214787s014lbl.pdf (accessed 20 October 2022).
41. Goldman D.L., Aldrich M.L., Hagmann S. HF. Compassionate Use of Remdesivir in Children with Severe COVID-19. *Pediatrics*. 2021;147(5):e2020047803. doi: 10.1542/peds.2020-047803.
42. Chow E.J., Maust B., Kazmier K.M., Stokes C. Sinus Bradycardia in a Pediatric Patient Treated With Remdesivir for Acute Coronavirus Disease 2019: A Case Report and a Review of the Literature. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021;10(9):926–929. doi: 10.1093/jpids/piab029.
43. Rau C., Apostolidou S., Singer D. Remdesivir, Sinus Bradycardia and Therapeutic Drug Monitoring in Children with Severe COVID-19. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(12):528–529. doi: 10.1097/INF.0000000000003309.