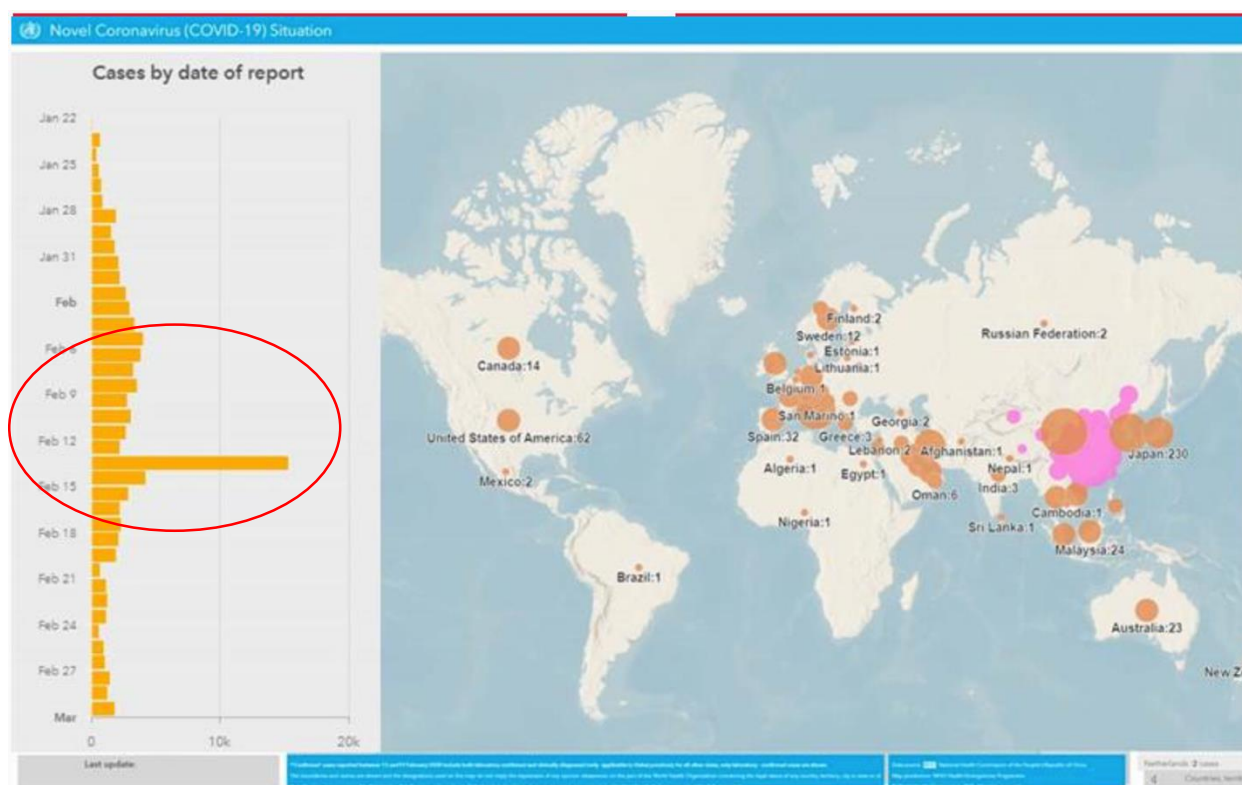


Аналитическая записка «Возможности профилактики COVID-19 у детей»

05.04.2020 г.

Основные факты

- дети составили очень незначительную часть заболевших (примерно 0,25%), смертельных исходов среди них практически нет,
- среди заболевших детей тяжелое течение инфекции отмечается в 3 раза реже, чем у взрослых (5,9% по сравнению с 18,5%)
- заболевшие в основном имели легкие симптомы, чаще являлись бессимптомными носителями.
- ко-инфицирование (в 40% случаев) одно из серьезных отличий детских и взрослых случаев болезни (24).
- пик заболеваемости, вероятно, уже в прошлом (данные ВОЗ), но снижать настороженность нельзя



Стратегии профилактики у детей

1. Поддержание иммунитета. Соблюдение индивидуальных мер защиты, сбалансированное питание, адекватная физическая нагрузка, контроль над хроническими болезнями (базовая терапия не прерывается!) – действенные меры предотвращения заражения, так же как и эмоциональная стабильность и ментальная активность.
2. **Плановые прививки детям не останавливаются!** Напротив, необходимо продолжать первичную вакцинацию младенцев в соответствии с рутинными программами для предотвращения угрозы вспышек и эпидемий, как например, кори, полиомиелита (26-28), а также против пневмококковой инфекции,

гемофильной инфекции типа b, сезонного гриппа. Иммунизацию следует проводить в условиях строгого соблюдения мер предупреждения распространения коронавирусной инфекции.

3. Появились рекомендации (Индия, 23) о необходимости **медикаментозной профилактики** с использованием гидроксихлорохина (Плаквенила и др. аналогов) для медицинских работников, контактировавших с пациентом с подозрением или с подтвержденным случаем COVID-19, а также для членов семьи пациентов с лабораторно подтвержденными случаями болезни (в том числе для детей старше 15 лет): 400 мг дважды в день с едой в День 1, затем 400 мг в неделю с едой в течение 7 недель (для медицинских работников) или 3 недель (для членов семьи). Избегать применения пациентами с ретинопатией или гиперчувствительностью к препарату или его компонентам.
4. Другой возможной опцией может стать **применение цинка перитиона**, доказанно ингибирующего активность коронавируса в исследованиях *in vitro* (19).

Мы провели анализ возможных кандидатов для проведения КИ у детей с целью получить данные об эффективности и безопасности ЛС в профилактике COVID-19 (возможные группы – здоровые организованные дети, здоровые дети из кластерных и семейных очагов, дети из групп риска - носители SARS CoV2 или заболевшие COVID-19).

Данные представлены в таблице.

Группа ЛС	Примеры ЛС	Доказательная база у детей	Безопасность – по данным производителя	Данные об использовании при COVID-19
Интерферон альфа 2 бета	Виферон, Гриппферон	Сравнительные исследования. Доказательная база по профилактике отсутствует	Данные о побочных эффектах не зарегистрированы. По данным производителя абсолютная безопасность (несмотря на крайнюю токсичность парентеральных форм)	Использовались в ингаляционном виде в Китае. Данные наблюдательные. Выборки небольшие. Также использовали спреи, но с дозировкой 8000 МЕ в одном впрыскивании, что в разы превышает те дозы, которые предлагаются к использованию в нашей стране Ингаляционные формы для исследования могли бы быть интересны, НО при коронавирусной инфекции любые методы лечения с образованием аэрозолей повышают опасность инфицирования окружающих пациента людей
Умифеновир	Арбидол	У детей доказательная база скудная. В основном сравнительные исследования. Исследования, на которые ссылается производитель, вызывают сомнения. Все они проведены более 20 лет назад и не соответствуют стандартам GCP.	Данные о тяжелых последствиях не опубликованы	Только у взрослых на очень маленькой выборке. У детей данные об эффективности (согласно данным КНР) сомнительные .
Индукторы интерферонов	Эргоферон, Анаферон	Доказательная база скудная (1 плацебо-контролируемое исследование у детей - эргоферон). По анаферону доказательная база отсутствует	Безопасны	Не использовалось
Ингибиторы нейраминидазы	Осельтамивир, занамивир	Доказана высокая эффективность для профилактики и лечения гриппа	Существенные побочные эффекты – нарушения ритма сердца у взрослых, диспепсия – у взрослых и особенно часто у детей	Исследования в Китае показали неэффективность при COVID-19 (использование возможно только при доказанной коинфекции)
Азоксимера бромид	Полиоксидоний	1 исследование эффективности вакцины против гриппа, содержащей полиоксидоний, у детей	Безопасен	Не исследован

Госсипол + Карбоксиметил-целлюлоза	Кагоцел	Доказательная база скудная (180 детей в исследовании с плацебо-контролем)	Безопасен (хотя госсипол запрещен к применению ВОЗ еще в 1998 г.)	Не исследован
Тилорон	Амиксин	2 плацебо-контролируемых исследования у детей. Сомнительная эффективность	Безопасен. Разрешен с 7 лет	Не исследован
Меглюмина акридонацетат	Циклоферон	Крайне низкий уровень исследований, сомнительная доказательная база – исследован для профилактики	Безопасен	Не исследован
Имидазол илэтанамида пентандиовой кислоты	Ингавирир	Имеется доказательная база (500 человек) с данными об эффективности при гриппе и ОРВИ. Не исследован для профилактики	Безопасен	Не исследован
Инозин пранобекс	Изопринозин	1 исследование по профилактике ОРВИ у детей 40 лет назад – не эффективен	Повышение мочевой кислоты	Не исследован

Заключение:

Учитывая имеющиеся факты о течении новой коронавирусной инфекции у детей, крайне низкую частоту тяжелых форм болезни у детей, **вопрос о массовой профилактике в этой возрастной группе сомнителен**. Проведение профилактики у детей с целью снижения риска инфицирования взрослых также **сомнительно**.

Однако, представляется возможным проведение плацебо-контролируемых исследований в группах организованных здоровых детей с безопасными индукторами интерферона или интерферонами, которые должны быть лишены конфликта интересов для исследователей. Это может увеличить скудную доказательную базу препаратов и, возможно, окончательно снимет вопросы их безосновательного применения у детей.

Представляет интерес также использование **гидроксихлорохина в качестве профилактического средства у контактных подростков, имеющих тяжелые фоновые заболевания** ввиду высокого риска критических состояний при COVID именно в этой группе пациентов. Решение должно быть принято с учетом потенциальной безопасности такой профилактики. Исследование эффективности и безопасности **профилактики у взрослых** (медицинских работников и контактных) этим препаратом **поддерживаем!**

Представляется возможным **проведение плацебо-контролируемых исследований с абсолютно безопасным Перитионом цинка для детей из кластерных семейных очагов.**

Список литературы:

1. Shen K., Yang Y. Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue. *World J Pediatr* (2020). <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00344-6>
2. Shen K., Yang Y., Wang T. et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr* (2020). <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>.
3. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; published online Jan 24. Available at [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext)
4. Zhu N., Zhang D., Wang W., et al. A novel Coronavirus from patients with Pneumonia in China, 2019. January 24, 2020. *The New England Journal of Medicine*. Available <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001017>
5. Guan W., Ni Z., Hu Y., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China/ Feb 28, 2020. *The New England Journal of Medicine*. Available at <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032>.
6. Baez D. Clinical findings of 6 children with COVID-19, risks factors associated with COVID-19 death, and detection of SARS-CoV-2 in different clinical specimens. Mar 13, 2020.
7. Dong Y., Mo X., Hu Y., et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. Mar 18, 2020. *Pediatrics*. Available at <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2020/03/16/peds.2020-0702.full.pdf>.
8. Lu X., Liqiong Zhang L., Du H., et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. Mar 18, 2020. *The New England Journal of Medicine*. Available at <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2005073>.
9. Chan J.F-W, Yuan S., Kok K., et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Feb 15, 2020. Available at [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30154-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30154-9/fulltext).
10. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Mar 9, 2020. Available at [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30566-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30566-3/fulltext).
11. Zhang J., Dong X., Cao Y. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Feb 19, 2020. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32077115>.
12. M.N.K.Boulos, E.M.Geraghty. Geographical tracking and mapping of coronavirus disease COVID-19/severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) epidemic and associated events around the world: how 21st century GIS technologies are supporting the global fight against outbreaks and epidemics. Mar 11, 2020. Available at <https://ij-healthgeographics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12942-020-00202a-8>.
13. Wang S., Guo L., Chen L., et al. A case report of neonatal COVID-19 infection in China. Mar 12, 2020. Available at <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa225/5803274>.
14. 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. Feb 12, 2020. Available at [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30360-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30360-3/fulltext)
15. TheDailyStar. Coronavirus suspicion: 7-month-old baby sent to Dhaka from isolation ward in Kushtia. Mar 26,2020. Available at <https://www.thedailystar.net/coronavirus-suspicion-in-kushtia-7-month-old-baby-isolation-ward-1886209>.
 16. WHO recommendation. Getting your workplace ready for COVID-19. Feb 26, 2020. Available at https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/getting-workplace-ready-for-covid-19.pdf?sfvrsn=359a81e7_6
 17. National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7), Mar 3,2020. Available at http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/protocol_V7.pdf.
 18. Cao B., Wang Y., Wen D., et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. Mar 18, 2020. Available at <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282>.
 19. A.J.W.te Velhuis, S.H.E.van den Worm, A.C. Sims, et al. Zn²⁺ Inhibits Coronavirus and Arterivirus RNA Polymerase Activity in Vitro and Zinc Ionophores Block the Replication of These Viruses in Cell Culture. Nov 4, 2010. Available at <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1001176>.
 20. Gautret P., Lagier J., Parola P., et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Mar 10, 2020. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32205204>.
 21. Chang, R.; Sun, W. Repositioning Chloroquine as Ideal Antiviral Prophylactic against COVID-19 - Time is Now. Preprints 2020, 2020030279 (doi: 10.20944/preprints202003.0279.v1).
 22. Advisory on the use of hydroxy-chloroquine as prophylaxis for SARS-CoV-2 infection. *Recommendation*. Mar 22, 2020. Available at <https://www.mohfw.gov.in/pdf/AdvisoryontheuseofHydroxychloroquinasprophylaxisforSARSCoV2infection.pdf>.
 23. National Task Force for COVID-19 of Indian Council of Medical Research&. Recommendations for Prophylaxis (30.03.2020)
 24. Worcester S. COVID-19 Characteristics Differ in Children vs Adults. March 13, 2020. Available at <https://www.medscape.com/viewarticle/926805>.
 25. Phulen Sarma, Manisha Prajapat, Pramod Avti et al. Therapeutic options for the treatment of 2019-novel coronavirus: An evidence-based approach. March 11, 2020. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32201439>.
 26. Руководство по плановой иммунизации во время пандемии COVID-19 в Европейском регионе ВОЗ (по состоянию на 20 марта 2020 г.) http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/433814/Guidance-routine-immunization-services-COVID-19-pandemic-rus.pdf?ua=1
 27. Maintaining Childhood Immunizations During COVID-19 Pandemic. Рекомендации CDC <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/healthcare-facilities/index.html>

28. Guiding principles for immunization activities during the COVID-19 pandemic Interim guidance 26 March 2020
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331590/WHO-2019-nCoV-immunization_services-2020.1-eng.pdf
29. Z-M Chen, J-F Fu, Q Shu et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. World Journal of Pediatrics
<https://doi.org/10.1007/s12519-020-00345-5>
30. COVID-19 and breastfeeding. WHO Position Paper. <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-on-covid-19-pregnancy-childbirth-and-breastfeeding>