

Epidemiologija, klinički spektar i uticaj infekcije COVID-19 na zdravlje dece, adolescenata i trudnica

Uvod i vremenski sled pandemije

Pandemija COVID-19 uzrokovana virusom SARS-CoV-2 (teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2) se u nekoliko meseci od svog pojavljivanja na jednom lokalitetu proširila na pandemiju globalnih razmera. Do 29. juna 2020. godine, u 216 država, područja ili teritorija širom sveta zabeženo je preko 10 miliona potvrđenih slučajeva COVID-19 infekcije, dok se broj smrtnih slučajeva popeo na 499.000 (1). Od ukupnog broja potvrđenih slučajeva, najveći broj ih je evidentiran u Severnoj i Južnoj Americi (50,0%) i Evropi (27,0%). Slede ih države Istočnog Mediterana (10,0%), Jugoistočne Azije (8,0%), Afrike (3,0%) i Zapadnog Pacifika (2,0%) (2). Gotovo 75% novih slučajeva zabeleženo je u deset država: Sjedinjene Američke Države (2.496.628), Brazil (1.313.667), Ruska Federacija (641.156), Indija (548.318), Ujedinjeno Kraljevstvo (311.155), Peru (275.989), Čile (271.982), Španija (248.770), Italija (240.310), (Islamska Republika), Iran (222.669). Mnoge zemlje u svim regionima još uvek se suočavaju sa rastom broja obolelih (3).

Šta znamo o infekciji COVID-19 kod dece i adolescenata: dosadašnja iskustva

Prema dosadašnjim izveštajima iz različitih zemalja, deca i adolescenti čine veoma mali udeo (1-5%) ukupno prijavljenih slučajeva infekcije COVID-19 (4-7), sa trendom porasta širom dobne grupe od 0 do 19 godina. Ovaj podatak može biti nešto viši u zemljama u kojima deca i adolescenti čine veći udeo u populaciji. Na primer u Pakistanu, 7% svih potvrđenih slučajeva su deca uzrasta od 10 do 19 godina (8). Hitno je potrebno sistematsko prikupljanje i prijavljivanje podataka o infekcijama kod dece i trudnica kako bi bolje razumeli uticaj infekcije COVID-19 na te populacione grupe,

uključujući zemlje sa niskim ili srednjim dohotkom u kojima postoji problem odgovarajućeg kapaciteta testiranja kao i nedovoljan broj objavljenih izveštaja. U ovom delu će se predstaviti dostupni podaci koji pružaju celovitu sliku o infekciji COVID-19 kod dece, adolescenata i trudnica, uključujući epidemiologiju, klinički tok i ishod, uz preliminarne zaključke sistemskog pregleda literature/istraživanja koje su u toku uključujući i prikaz serije od 61 slučaja (9).

Prema dosadašnjim dokazima, većina slučajeva infekcije kod dece rezultat je izloženosti unutar domaćinstva. U svom sedmičnom izveštaju o morbiditetu i mortalitetu Centar za kontrolu bolesti iz



Zahvalnost:

Ovaj izveštaj deo je zajedničkog projekta Međunarodne pedijatrijske asocijacije (IPA) i UNICEF-a, uz podršku UNICEF-vog granta IPA-i.

Upravni odbor: Jonathan Klein, Zulfiqar Bhutta, Gagan Gupta, Stefan Peterson. Zahvaljujemo Rajivu Bahlju, Anshu Banerjeeju i Wilsonu Wereu za njihov doprinos.

Glavni autori: Omar Irfan¹, KunTang^{1,2}, Maya Arii⁴, Zulfiqar A Bhutta^{1,3}

Saradnici: UNICEF: Gagan Gupta, Carlos Colorado, Stefan Peterson, Luwei Pearson, Robin Nandy, Anne Detjen, Tedbabe Hailegebriel, Fouzia Shafique

1. Centar za globalno zdravlje dece, Dečija bolnica, Toronto, Kanada
2. Vanke škola javnog zdravstva, Univerzitet Tsinghua, Peking, Kina
3. Institut za globalno zdravlje i razvoj, Aga Khan Univerzitet, Južna i Srednja Azija, Istočna Afrika i Ujedinjeno Kraljevstvo
4. UNICEF

Napomena: Preporuke u ovom izveštaju se temelje na najboljim raspoloživim dokazima do 29. juna 2020. godine i s vremenom podležu reviziji/promeni.

Adresa za kontakt: Prof. Zulfiqar A Bhutta
zulfiqar.bhutta@sickkids.ca



Sjedinjenih Američkih Država navodi da od 184 slučaja infekcije kod dece gde su podaci o izloženosti poznati, 91% ih je bilo izloženo u domaćinstvu ili zajednici, a 9% tokom putovanja (5). U drugoj seriji slučajeva od 171. deteta u Kini, kod 76,6% se radilo o kontaktu sa članom porodice kod kojeg je potvrđena infekcija na COVID-19 (10).

Takođe, postoje podaci koji govore o ulozi dece u prenosu COVID-19 infekcije, što ima značajne implikacije kod donošenja odluka u sferi javnog zdravlja, uključujući i sigurno ponovno otvaranje škola. U nedavno objavljenom izveštaju iz Švajcarske u kojem se opisuje traganje za osobama koje su bile u kontaktu sa 40 dece u dobi <16 godina hospitalizovane zbog potvrđene COVID-19 infekcije, navodi se da je kod samo 8% ispitivanih domaćinstava dete bilo sumnjivo kao izvor zaraze (11). U drugom izveštaju iz Australije za period mart - sredina aprila 2020. godine navodi se znatno niža učestalost zaraze u školama, gdje je COVID-19 infekcija potvrđena kod 18 osoba (9 učenika i 9 članova osoblja) u 15 škola; otkrivene su samo dve sekundarne infekcije kod 735 osoba koje su



bile u kontaktu sa učenicima (jedna potencijalno od člana osoblja, a druga potencijalno od dvoje kolega učenika), a nisu nađeni zaraženi među 128 osoba koje su bile u kontaktu sa osobljem (12). U istraživanju iz Francuske, nije zabeležen niti jedan sekundarni slučaj COVID-19 infekcije kod 112 školskih kontakata koji su bili u dodiru sa 9-godišnjim detetom sa simptomima infekcije COVID-19, influence tipa A i infekcije

pikornavirusa (13). Dakle, svi dosadašnji dokazi upućuju na to da deca nisu glavni prenosnici COVID-19 infekcije. Međutim, razlozi za to, kao i razlozi zbog čega deca drugačije obolevaju od odraslih sa patofiziološke tačke gledišta za sada nisu jasni. S postupnim popuštanjem restriktivnih mera i ponovnim otvaranjem škola potrebno je provesti dodatna istraživanja radi boljeg razumevanja uticaja COVID-19 infekcije na decu. Rizici prenosa zaraze trenutno se smatraju nižima od rizika prenosa kod odraslih ljudi (14).

Klinička slika i težina bolesti

Majke i novorođenčad

Obrasci kliničke slike COVID-19 infekcije u trudnoći uglavnom su slični onima koje nalazimo u opštoj populaciji (15). Dostupni podaci pokazuju da su trudnice izložene istom riziku dobijanja COVID-19 infekcije kao i sve ostale odrasle osobe u opštoj populaciji. Trudnice mogu imati propratne bolesti (npr. dijabetes, hipertenzija, kardiovaskularne bolesti, gojaznost, itd) čime se povećava rizik pojave težeg oboljenja kao i u opštoj populaciji. U pregledu u koji su uključena 33 istraživanja kojima je obuhvaćeno 385 trudnica sa COVID-19 infekcijom iznesen je zaključak da su klinička slika i težina COVID-19 infekcije tokom trudnoće bili slični onima kod ostalih odraslih osoba, sa 96,0% oboljelih sa blažom bolešću, 4,0% sa srednje teškom i manje od 1,0% sa izrazito teškom bolešću (16). Takav stav podupiru rezultati preliminarne analize kojom je obuhvaćeno 49 istraživanja sa 828 trudnica (17), u kojoj se navodi da je blaža infekcija nađena kod 92,0% trudnica. Više od polovine njih nije imalo simptome (53,0%). Među trudnicama koje su imale simptome, najčešći simptomi su bili povišena temperatura (57,0%) i suvi kašalj (49,0%). I u dva velika istraživanja iz Kine kojima je obuhvaćeno 116 (18) i 118 (19) trudnica kao najčešći simptomi bolesti navode se povišena temperatura i kašalj. U tom istraživanju je bio sličan postotak teške infekcije (6,9% i 8%) kao i prevremenih porođaja (21,0% i 21,2%). Prema trenutno dostupnim podacima, učestalost spontanog pobačaja nije povećana, međutim podaci o infekcijama u prvom tromesečju su ograničeni. Postojeći dokazi ne ukazuju na povećan rizik od pojave komplikacija kod novorođenčadi čije majke su oboljele od COVID-19 infekcije.



© UNICEF/UNI342639/PANJWANI

Vertikalni prenos (intrauterino, tokom porođaja, majčinim mlekom) infekcije COVID-19 i obolevanje novorođenčadi su izrazito retki. U nedavno objavljenom sistematskom pregledu literature kojim je obuhvaćeno 49 istraživanja sa 666 novorođenčadi i 655 žena zaključuje se da je infekcija COVID-19 kod novorođenčadi retka, vrlo retko sa simptomima bolesti, a učestalost bolesti nije veća ako je dete rođeno vaginalno, ukoliko sisa ili ako ima dozvoljen kontakt sa majkom (18). U drugom pregledu naučnih publikacija kojima je obuhvaćeno 155 novorođenčadi kod čijih majki je laboratorijski potvrđena ili klinički dijagnostikovana COVID-19 infekcija i kojima je rađen test na prisutnost nukleinske kiseline u brisu grla, svi osim 3 su bili negativni na COVID-19 (20). Kod većine do sada ispitivanih posteljica, nisu pronađeni dokazi postojanja infekcije, iako je u nekoliko slučajeva pronađena virusna RNA. Iz SAD-a dolazi podatak o ukupno 11 briseva sa posteljice ili plodovih ovojnica koji su odmah nakon porođaja poslani na testiranje, od kojih je u 3 uzorka nađen virus SARS-CoV-2; međutim niti kod jednog novorođenčeta nisu se razvili simptomi bolesti niti su testovi bili pozitivni (21). U izveštaju iz Italije navode se pozitivni PCR testovi na SARS-CoV-2 kod dve majke, kod njihovih novorođenčadi kao i u tkivu posteljice; oba novorođenčeta nisu pokazivala simptome bolesti (22). U nedavnom istraživanju kojim je obuhvaćeno 11 COVID-19 pozitivne novorođenčadi navodi se da su se simptomi bolesti kod 6 beba pojavili unutar prva 3 dana života, dok se kod ostalih ti simptomi javljaju između 5. i 28. dana života, uz povišenu temperaturu kao najvažniji simptom (23). Sva novorođenčad se

oporavila bez komplikacija. Do danas nije zabeležen slučaj prenošenja COVID-19 infekcije majčinim mlekom. U 22 slučajeva u majčinom mleku su tražene nukleinske kiseline kao i u vaginalnom sekretu kod 6 slučajeva, svi uzorci su bili negativni, premda je u jednom skorijem izveštaju navedeno da je SARS-CoV-2 RNA pronađen 4 dana uzastopno u uzorcima mleka majke koja je imala blaže simptome oboljenja i kod koje je COVID-19 infekcija testiranjem potvrđena neposredno nakon porođaja (24). Za sada nije poznato da li su novorođenčad majki pozitivnih na COVID-19 zaštićena od infekcije antitelima koja se prenose putem majčinog mleka ili preko posteljice tokom trudnoće. Koristi od dojenja po zdravlje dobro su poznate; majčino mleko pruža zaštitu od mnogih bolesti i predstavlja najbolji izvor hrane za većinu odojčadi. Primeri COVID-19 infekcije kod novorođenčadi još uvek su retki. Preporuka Svetske zdravstvene organizacije (SZO) i UNICEF-a je da majke kod kojih postoji sumnja na infekciju ili kod kojih je COVID-19 infekcija potvrđena treba ohrabrivati da započnu ili nastave sa dojenjem, uz adekvatne mere prevencije i kontrole infekcije (25).

Nega trudnica i novorođenčadi

SZO i UNICEF naglašavaju važnost pristupa stručnoj nezi usmerenoj prema ženi, koja uključuje porodijsku i neonatalnu negu, kao i brigu za mentalno zdravlje i psihosocijalnu podršku trudnicama sa sumnjivom, verovatnom ili potvrđenom COVID-19 infekcijom (25). Za trudnice sa sumnjom na infekciju ili sa potvrđenom COVID-19 infekcijom sa blažim simptomima možda neće biti potrebna intenzivna bolnička nega, osim u slučaju straha od naglog pogoršanja ili nemogućnosti brzog povratka u bolnicu (25).

- **Indukcija porođaja i carski rez su potrebni samo ako su medicinski opravdani.**
- **Majke ne bi trebalo odvajati od novorođenčadi, osim ako je majka suviše bolesna da bi se mogla brinuti za svoje dete.**
- **Majke sa sumnjivom ili potvrđenom COVID-19 infekcijom treba ohrabrivati da započnu ili nastave sa dojenjem uz oprez. To uključuje upotrebu medicinske maske, pranje ruku sapunom i vodom ili sredstvom na bazi alkohola kao i dezinfekciju površina sa kojima je majka bila u kontaktu.**

Deca i adolescenti

Istraživanja pokazuju da su deca izložena manjem riziku od odraslih da razviju teže simptome ili ozbiljno oboljenje uzrokovano COVID-19 infekcijom. U prikazu serije od 728 dece sa laboratorijski potvrđenom COVID-19 infekcijom u Kini, oko 55% je imalo blage ili nikakve simptome, 40% srednje teške simptome (odnosno sa kliničkim ili radiološkim dokazom upale pluća bez hipoksemije), 5% su bili teži bolesnici (dispneja, umerena cijanoza, hipoksemija), a <1% kritični (što znači akutni respiratorni distres sindrom, respiratorna insuficijencija, šok) (4). Do 16. juna 2020. godine, objavljeno je 61 istraživanje sa serijom slučajeva gdje su opisane kliničke karakteristike kod 784 pedijatrijska bolesnika (9), gde se upoređuju prethodne kohorte sa ažuriranim podacima u Tabeli 1. Procenat (12,1%-21,0%) pacijenata bez simptoma naveden u ranije opisanim kohortama nađen je i u ovom ažuriranom preliminarnom prikazu u Tabeli 1. Da bi se procenila infektivnost kod dece, laboratorijski tim iz Nemačke analizirao je virusna opterećenja zabeležena tokom rutinskog testiranja dece i odraslih. Analizom varijanse virusnog opterećenja kod bolesnika

nije utvrđena značajna razlika između bilo kojeg para dobnih kategorija (26). Međutim, virusno opterećenje nije jedini faktor za određivanje infektivnosti. Jednako virusno opterećenje ne znači jednaku verovatnoću prenosa virusa. Ostali ograničeni dokazi pokazuju da iako zaražena deca mogu širiti virus SARS-CoV-2, prenošenje virusa od strane dece je retko, možda zbog virusne interferencije i/ili blažih simptoma bolesti (27).

Pojava limfocitopenije i povišeni upalni laboratorijski markeri ređe su se javljali kod dece nego odraslih (7). U sistematskom pregledu literature/istraživanja kojim je obuhvaćeno 38 istraživanja (29) navode se patološke promene na kompjuterizovanoj tomografiji grudnog koša kod 63,0% pedijatrijskih slučajeva s potvrđenom infekcijom. Najčešće su bile sledeće promene: senke poput mlečnog stakla, mrljaste senke i konsolidacije (10). Analizom 61 odraslog i pedijatrijskog pacijenta u Kini nađeni su slični laboratorijski markeri u 2 dobne grupe. Međutim, pedijatrijski bolesnici imali su nižu stopu pozitivnih nalaza CT grudnog koša sa manjom učestalošću lobarnih promena na plućima. Bronhijalne

Tabela 1: Sumarni prikaz kliničkih simptoma iz 4 prethodne kohorte (4, 5, 10, 28) sa sadašnjom preliminarnom analizom 61 serije slučajeva.

Osobine	Lu 2020 (N= 171)	Dong 2020 (N=731)	CDC MMWR (N=2572)	Parri 2020 (N=100)	Druge manje serije (N=784)
Prosečna dob (raspon) – godine	6,7 (1 dan–15 godina)	7 (2–13 godina)	11 (0–17 godina)	3,3 (0–17,5 godina)	NR (30 sati–17 godina) Prosek 7,1 godina
Simptomi – Broj slučajeva/ukupan broj (%)					
Asimptomatski br. /Ukupan br. (%)	27/171 (15,7)	94/731 (12,8)	NR	21/100 (21,0)	95/784 (12,1)
Povišena temperatura	71/171 (41,5)	NR	163/291 (56,0)	54/100 (54,0)	473/784 (60,3)
Kašalj	83/171 (48,5)	NR	158/291 (54,3)	44/100 (44,0)	276/784 (35,2)
Dispneja/ Tahipneja	49/171 (28,7)	NR	39/291 (13,4)	11/100 (11,0)	75/784 (9,6)
Umor/Letargija/ Smanjen apetit	13/171 (7,6)	NR	NR	32/100 (32,0)	36/784 (4,6)
Rinoreja	NR	NR	21/291 (7,2)	22/100 (22,0)	76/784 (9,7)
Gastrointestinalni simptomi	15/171 (8,8)	NR	37/291 (12,7)	19/100 (19,0)	178/784 (22,7)
Glavobolja	NR	NR	81/291 (27,8)	4/100 (4,0)	36/784 (4,6)
Grlobolja	NR	NR	71/ 291 (24,4)	4/100 (4,0)	76/784 (9,7)
Hipoksija <92%	4/171 (2,3)	112/2143 (5,2) sumnjivih	NR	1/100 (1,0)	Nije analizirano

*NR=nije navedeno

promene bile su češće u pedijatrijskoj grupi bolesnika. Promene na CT-u nisu se razlikovale između dve grupe oboljelih, osim zadebljanja zida bronha što je bila češća pojava kod dece (30).

Nema čvrstih dokaza o povezanosti postojećih popratnih bolesti s teškom bolešću kod dece. U prikazu serije slučajeva, hospitalizacija i prijem na odeljenje intenzivne nege bili su češći kod dece sa popratnim bolestima i odojčadi <1 godine, iako hospitalizacija odojčadi nužno ne mora odražavati težinu bolesti. Najčešće pominjane popratne bolesti uključuju hroničnu bolest pluća (uključujući astmu), kardiovaskularne bolesti, imunosupresiju (5). U nedavno objavljenom istraživanju kojim je obuhvaćeno 48 dece sa COVID-19 infekcijom koja su primljena u pedijatrijsku jedinicu intenzivnog lečenja u Severnoj Americi, 83% je imalo neke prethodne bolesti, a polovina te dece su bila deca s posebnim zdravstvenim potrebama (npr. dugotrajna zavisnost od tehnološke podrške povezane sa zaostajanjem u razvoju i/ili genetskim poremećajima), zatim imunosupresija ili maligna oboljenja, kao i gojaznost (31). Mali je broj podataka o smrtnosti dece sa COVID-19 infekcijom. Preliminarna analiza 784 dece pokazuje stopu smrtnosti oboljelih od 0,9% (9), što je više od 0,1 posto koji se kao podatak navodi u dve velike kineske i američke kohorte (4, 5). U poslednje vreme, raste bojazan od multisistemskog upalnog sindroma koji se javlja kod dece u Severnoj Americi i Evropi, a sada i u Jugoistočnoj Aziji (videti dole).

Lečenje infekcije COVID-19 u dece

Slično kao i kod odraslih, lečenja dece obolele od COVID-19 infekcije temelji se na kvalitetnoj potpornoj nezi i praćenju bolesti odnosno znakova kliničkog pogoršanja, kao i prevenciji, otkrivanju i lečenju komplikacija, uključujući prevenciju i kontrolu infekcije (25). Svi delovi zdravstvenih ustanova na kojima se leče deca sa teškim simptomima bolesti COVID-19 trebali bi biti opremljeni pulsним oksimetrima, funkcionalnim sistemima za isporuku kiseonika uz potrošne, jednokratne sisteme za njegovu isporuku pacijentima (nazalni nastavci i kanile, Venturi maske i maske sa rezervoarima za kiseonik), opremom za zbrinjavanje disajnih puteva (uključujući veličine za decu



a, kad je god moguće, kvalifikovanim multidisciplinarnim timovima, uz odgovarajući odnos broja osoblja prema broju pacijenata. SZO i UNICEF preporučuju da deca sa sumnjom na infekciju ili sa potvrđenom COVID-19 infekcijom budu zajedno sa svojim roditeljima/staroocima kada god je to moguće. U nastavku su date neke ključne preporuke za tretman bolesti COVID-19 kod dece (25):

- U svim sumnjivim slučajevima preporučuje se uzimanje uzorka iz gornjeg respiratornog trakta (nazofaringealni i orofaringealni bris) radi testiranja tehnikom lančane reakcije polimeraze reverznom transkriptazom (RT-PCR testovi).
- U sumnjivim slučajevima preporučuje se postavljanje diferencijalne dijagnoze uzimajući u obzir etiologije specifične za lokalno područje (npr. malarija, denga virus i drugi arbovirusi, itd) u kombinaciji sa kliničkom slikom i uz odgovarajuće analize.

Za blagu/srednje tešku COVID-19 infekciju kod dece:

- Potrebno je izvršiti procenu svakog pojedinačnog slučaja kako bi se uradila trijaža pacijenata na ambulantnu ili bolničku negu. Tokom procene potrebno je uzeti u obzir detetovu kliničku sliku, nužnost uključivanja potpore nege, uključujući davanje kiseonika, faktore rizika za razvoj težeg oboljenja, prilike kod kuće, kao i mogućnost kvalitetne nege deteta kod kuće i prisustvo osetljivih članova porodice u domaćinstvu.
- One koji neguju decu sa blažim ili srednje teškim oboljenjem potrebno je upozoriti da prate znakove i simptome kliničkog pogoršanja koje zahteva hitnu

ponovnu evaluaciju. Ti simptomi uključuju otežano disanje/ubrzano ili plitko disanje (kod odojčadi: čujno plitko disanje uz nemogućnost dojenja), modre usnice ili lice, bol ili pritisak u grudima, pojavu ošamućenosti, nemogućnost buđenja/nedostatak interakcije u budnom stanju, nemogućnost pijenja ili zadržavanja tečnosti.

- Antibiotici se primenjuju kada postoji klinička sumnja na bakterijsku infekciju ili kod dece dobi <5 godina koja imaju upalu pluća.

Za teški oblik COVID-19 infekcije kod dece:

- Kod svakog deteta sa životno ugrožavajućim simptomima (opstrukcija ili prestanak disanja, teški respiratorni distres, centralna cijanoza, šok, koma ili konvulzije) treba primeniti hitno zbrinjavanje disajnog puta i lečenje kiseonikom. Kod pacijenata sa saturacijom kiseonika SpO₂ < 90% treba bez odlaganja primijeniti dodatnu terapiju kiseonikom.
- Pacijente je potrebno pažljivo pratiti radi uočavanja znakova kliničkog pogoršanja, kao što su rapidno progresivna respiratorna insuficijencija i šok, i odmah primeniti odgovarajuću potpornu terapiju.
- Kod pacijenata sa COVID-19 infekcijom bez hipoperfuzije tkiva i odgovora na primenu tečnosti potrebno je oprezno primenjivati tečnost. Kontinuirano pratiti znakove preopterećenja volumenom i u skladu s tim prilagoditi primenu tečnosti.
- Kod pacijenata sa progresivnom akutnom hipoksemičnom respiratornom insuficijencijom, kada respiratorni distres ne reaguje na standardnu terapiju kiseonikom potrebno je izvršiti odgovarajuću pripremu za napredno lečenje kiseonikom/respiratorom.

Za životno ugrožavajući oblik bolesti COVID-19: septički šok ili akutni respiratorni distres sindrom (ARDS):

- Kristaloidni fluid (10-20 ml/kg) kao bolus tokom prvih 30–60 minuta preporučuje se kao reanimacijski postupak kod dece sa septičkim šokom. Vazopresore je potrebno primeniti ukoliko

znakovi šoka ne prestanu nakon primene dve bolus doze fluida. Adrenalin se smatra prvom linijom lečenja u slučaju indikacije za potpornu primenu vazopresora (32).

- Kod pacijenata kojima je potrebna potpora respiratora ili onih sa ARDS-om preporučuje se endotrahealna intubacija od strane kvalifikovanog i iskusnog lica uz primernu zaštitnih mera od infekcija koje se šire aerosolnm kapljicama i aerogeno.

- Tokom mehaničke ventilacije treba primeniti niže respiracijske volumene (4–8 mL/kg procenjene telesne mase) i niže inspiratorne pritiske (pritisak platoa < 30 cmH₂O).

Ostali postupci u lečenju COVID-19 infekcije:

- Deksametazon, kortikosteroid široke upotrebe, je u zadnje vreme pokazao pozitivan učinak na teško obolele COVID-19 pacijente. Prema prvim istraživanjima o kojima je obavestena SZO, kod odraslih pacijenata koji se leče samo kiseonikom ova terapija smanjuje smrtnost za oko 1/5, dok je kod pacijenata koji se leče respiratorom smrtnost smanjena za oko 1/3. Međutim, deksametazon se nije pokazao korisnim za pacijente sa blažim oblikom bolesti kojima nije potrebna respiratorna potpora (33, 34). Za primenu deksametazona kod dece teško obolele od bolesti COVID-19 potrebno je prikupiti dodatne dokaze.
- Preliminarna analiza bolnički lečenih pedijatrijskih bolesnika, njih 531, pokazuje da su najčešće korišteni antivirusni lijekovi (37,7%), interferon-A (36,5%) i antibiotici (20,1%) , uz potpornu terapiju



© UNICEF/UN0270632/REINIER

kod svih pacijenata bez obzira na težinu bolesti (9). Trenutno ne postoji dovoljno dokaza u prilog nekoj određenoj terapiji za decu ili odrasle. SZO preporučuje da se lekovi koji se još ispituju, uključujući antivirusne lijekove, imunomodulatore i ostale dodatne lekove ne primenjuju osim u kliničkim ispitivanjima u kontekstu COVID-19 infekcije.

Multisistemski upalni sindrom (MIS-C) kod dece i adolescenata u kontekstu COVID-19 infekcije

Kratak istorijski pregled

Dana 6. maja 2020, Riphagen i sar. u Ujedinjenom Kraljevstvu dali su prikaz 8 dece sa slikom multisistemskog upalnog sindroma koja se preklapa sa znacima atipične Kavasakijeve bolesti (KD) i sindromom toksičnog šoka (TSS) (35). Prema Evropskom centru za kontrolu bolesti, do 15. maja prijavljeno je 230 slučajeva sumnjivih na MIS-C sindrom koji je povezan sa COVID-19 infekcijom (36). U SAD-u, nakon što je u New Yorku prijavljeno prvih 15 slučajeva MIS-C sindroma povezanih sa COVID-19 infekcijom, Ministarstvo zdravlja Države Njujork je do 12. maja identifikovalo 102 pacijenta sa sličnom kliničkom slikom, od kojih mnogi imaju RT-PCR ili serološki dokaz nedavne ili trenutne infekcije uzrokovane SARS-CoV-2 (teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (37). U državama sa niskim ili srednje visokim dohotkom objavljena su dva prikaza MIS-C slučaja u Indiji (38, 39), a postoje i neobjavljeni podaci o slučajevima u Pakistanu (Karači i Lahore), Brazilu, Ekvadoru i Meksiku. Premda stvarna učestalost MIS-C sindroma nije poznata, dosadašnji izveštaji govore da se radi o retkoj pojavi.

Ovi bolesnici generalno imaju hiperinflamatorno stanje i dele kliničku sliku sa drugim pedijatrijskim upalnim stanjima kao što je Kavasakijeva bolest, sindrom toksičnog šoka, sepsa i sindrom aktivacije makrofaga. Međutim, razlika u kliničkim (dobna grupa, etnička pripadnost) i laboratorijskim nalazima MIS-C sindroma u odnosu na ostala multisistemiska upalna stanja, kao što je Kavasakijeva bolest, može sugerisati drugačiji mehanizam. Patofiziologija MIS-C sindroma još uvek nije dovoljno razjašnjena i predstavlja prioritarno polje istraživanja. Whittaker i sar. su proučavali kliničke i

laboratorijske karakteristike 58 dece i njihovu podudarnost sa definicijom pedijatrijskog inflamatornog multisistemskog sindroma prolazno povezanog sa SARS-CoV-2 infekcijom (PIMS-TS) objavljenoj u Ujedinjenom Kraljevstvu, SAD-u i SZO-u, te su našli širok spektar znakova i simptoma uključujući povišenu temperaturu, gastrointestinalne simptome i osip, uz tešku bolest koja je uključivala oštećenje miokarda, šok i razvoj aneurizme koronarnih arterija. Poređenjem sa decom obolelom od Kavasakijeve bolesti (KD), KD sindromom šoka i sindromom toksičnog šoka (TSS), serija PIMS-TS slučajeva pokazuje određene razlike, uključujući stariju dob i veći nivo upalnih markera (40). Pluća u većini slučajeva do sada nisu značajnije bila zahvaćena; a kada su prisutni respiratorni simptomi (tahipneja, otežano disanje), oni su uglavnom posledica teškog šoka.

Uopšteno, težina MIS-C sindroma povezanog sa COVID-19 infekcijom može se klasifikovati na osnovu kliničkih simptoma, vitalnih znakova (tahipneja, hipertermija ili hipotermija), poremećaja oksigenacije; hipotenzije, promenjenog mentalnog stanja, bradikardije ili tahikardije, produženog vremena kapilarnog punjenja ili slabog pulsa, ljubičastog mrežolikog osipa na koži ili hladne kože ili petehijalnog ili purpurnog osipa; diureze; i laboratorijskih rezultata (npr. visoke vrijednosti laktata) (37, 41-43). Pacijentima kojima je dijagnosticiran MIS-C sindrom povezan sa COVID-19 infekcijom često je potrebna intenzivna nega i agresivno lečenje, ali većina ih ima povoljan ishod i veoma nisku stopu smrtnosti. Međutim, dugoročan ishod MIS-C sindroma, poput posledica nakon aneurizme koronarnih arterija, za sada ostaje nepoznat.

Definicija slučajeva od strane SZO-a

S obzirom na nedovoljan broj podataka još uvek ne postoji međunarodno usaglašena definicija slučaja. SZO je razvila preliminarnu definiciju slučaja (42) kao i formular za "multisistemski upalni sindrom kod dece i adolescenata prolazno povezan sa COVID-19 infekcijom". SZO definicijom su obuhvaćena deca od 0 do 19 godina sa kliničkim znakovima perzistentne povišene temperaturfe uz kliničku zahvaćenost 2 ili više sistema (mukokutani, cirkulatorni, kardijalni, hematološki, gastrointestinalni), povišenim upalnim markerima, i bez drugog očiglednog mikrobnog uzroka upale i dokazom o

postojanju COVID-19 infekcije (RT-PCR, antigenski testovi ili pozitivni serološki testovi), ili verovatnim kontaktom sa pacijentima koji imaju COVID-19. Čak i ako svi kriterijumi iz definicije slučaja nisu zadovoljeni, sve sumnjive slučajeve potrebno je adekvatno tretirati i prijaviti na standardizovanom formularu SZO za prijavu slučaja (44).

Smernice za lečenje

Trenutno ne postoje uspostavljeni protokoli ni smernice za specifično lečenje ovog stanja. U laboratorijskoj obradi preporučuje se u tim slučajevima uraditi markere upale, kompletnu krvnu sliku sa diferencijalnom krvom slikom, koagulacijske testove uključujući D-dimere, feritin, citokine, testove renalne i jetrene funkcije i markere oštećenja srca (troponin, BNP/NT-proBNP) u slučaju indikacije, kao i serijsku ehokardiografiju (35, 36, 39). U slučaju sumnje ili potvrđene MIS-C dijagnoze, potrebno je rano formirati multidisciplinarni tim stručnjaka, uključujući pedijatrijskog infektologa, imunologa/reumatologa sa timom pedijatrijske jedinice intenzivnog lečenja koji koordinira lečenje. U većini prijavljenih slučajeva MIS-C sindroma kod pacijenata je primenjen standardni protokol za Kavasakijevu bolest, uključujući primenu intravenskih imunoglobulina (IVIG), sa ili bez aspirina. Od ostalih lijekova spominju se kortikosteroidi, imunomodulatorni lijekovi uključujući infliksimab (anti TNF), tocilizumab (IL-6 antagonist) i anakinra (IL-1R antagonist). Odabir lekova zavisi od preferenci ordinirajućih lekara i njihovoj dostupnosti (35, 36, 38, 40).

Za doktore i istraživače je važno da doprinesu boljem razumijevanju epidemiologije i patofiziologije ove bolesti, uključujući i kroz prijavljivanje slučajeva upotrebom SZO formulara – što će pomoći u lečenju i pružanja odgovora u domenu javnog zdravlja i imati potencijalno značajne implikacije kada je u pitanju širi kontekst lečenja COVID-19 infekcije i buduće strategije vakcinacije odraslih i dece protiv COVID-19 infekcije.

Globalna platforma kliničkih podataka o COVID-19 infekciji

SZO je uspostavila platformu za standardizovane, anonimne kliničke podatke. Podatke je moguće uneti u web platformu SZO – COVID 19 Platforma kliničkih podataka - koja objedinjuje sve COVID-19 varijable navedene u formularu za prijavu slučaja. Korišćenjem SZO platforme olakšano je grupisanje, tabelarni prikaz i analiza podataka iz različitih izvora širom sveta i

platforma predstavlja sigurnu, lozinkom zaštićenu elektronsku bazu podataka sa ograničenim pristupom koja se nalazi na sigurnom serveru SZO-a. SZO će preduzeti odgovarajuće tehničke i organizaciono-sigurnosne mere zaštite poverljivosti i sprečavanja neovlašćenog objavljivanja anonimnih COVID-19 podataka. Za doprinos bazi podataka, potrebno je poslati poruku na elektronsku poštu: COVID_ClinPlatform@who.int uz zahtev za akreditovani pristup i prijavu.



Sumarni prikaz indirektnih učinaka COVID-19 infekcije na decu i adolescente

Pandemija COVID-19 i mere za njeno suzbijanje imali su značajan indirektni uticaj na decu širom sveta (45):

- Oko 86 miliona dece moglo bi se naći u stanju ekstremnog siromaštva zbog ovogodišnje pandemije, čime bi se uvećala ranija procena od 386 miliona dece koja su već u 2019. godini živela u ekstremnom siromaštvu (46).
- U 188 država uvedene su mere zatvaranja škola, što se odrazilo na preko 1,5 milijardi dece i mladih (47). Nacionalnim platformama za učenje na daljinu koje su uvedene u više od dve trećine zemalja obuhvaćeno je manje od polovine učeničke populacije u državama sa niskim dohotkom.

- Pored toga, 368,5 miliona dece u 143 države koja su zavisila od obroka u školi kao dnevnom izvoru hrane sada moraju pronaći alternativne izvore ishrane (48). Međutim, prema sadašnjim istraživanjima modela načina prenosa COVID-19 infekcije, prenos infekcije u školama je minimalan, s obzirom da se deca ne smatraju glavnim prenosnicima infekcije (49).
- Postojeći odnos između ekonomije i smrtnosti mogao bi za posledicu imati stotine hiljada novih smrti dece u 2020. godini, sa teškim ekonomskim prilikama za porodice kao rezultat globalne ekonomske krize.



- U nedavnoj analizi 118 država sa nižim srednjim nivoom dohotka data su tri hipotetička scenarija u kojima se obuhvat osnovne zdravstvene zaštite dece i majki smanjuje za 9,8–51,9%, a prevalencija neuhranjenosti povećava za 10–50%, što bi odražavalo stvarno stanje u svetu. Analiza je pokazala rast smrtnosti na mesečnom nivou za 9,8–44,7% kod dece ispod 5 godina starosti, pa rast smrtnosti majki takođe na mesečnom nivou za 8,3–38,6%. Analiza pokazuje da poremećaj u dostupnosti zdravstvene zaštite i smanjen pristup hrani dovodi do znatnog rasta smrtnosti dece i majki (50).
- Podaci prikupljeni u aprilu 2020. godine od strane SZO-a, UNICEF-a, Saveza za imunizaciju “Gavi” i Instituta za vakcinaciju “Sabin” pokazuju značajne prepreke u najmanje 68 zemalja kada je u pitanju redovno vakcinisanje, što se odražava na oko 80

miliona dece dobi ispod jedne godine koja žive u tim zemljama (51) i povećava rizik obolevanja od bolesti koje se mogu sprečiti vakcinama. Što duže traje poremećaj imunizacije, veći će biti rizik od izbijanja epidemije. Ranije procene UNICEF-a govore da je zbog zaustavljanja kampanja, oko 117 miliona dece širom sveta izloženo riziku nevakcinisanja protiv malih boginja (52). Različit je učinak pandemije na vakcinisanje, gde je u nekim zemljama došlo do prekida vakcinisanja za vreme pandemije, dok se u drugim zemljama vakcinisanje nastavilo bez prekida. Prekidi su nastali uglavnom kao posledica nedovoljnih kapaciteta i preusmeravanja pažnje i resursa na pružanje hitnog odgovora na COVID-19. Sa druge strane, čak i u slučaju postojanja usluga vakcinacije, ljudi nisu mogli ostvariti pristup uslugama (zbog poremećaja u saobraćaju i ograničenja kretanja) ili nisu želeli (zbog straha od dolaska u kontakt sa osobama zaraženim virusom COVID-19). Pored toga, i sami zdravstveni radnici su zabrinuti za svoje zdravlje, posebno ako se ima u vidu nedostatak opreme za ličnu zaštitu.

- Sa merama ograničenja kretanja takođe se povećava rizik od toga da deca budu svedoci ili žrtve nasilja i zlostavljanja. Javlja se povećan rizik za sigurnost i dobrobit dece u konfliktom pogođenim sredinama, kao i za decu koja žive u nesanitarnim i prenaseljenim uslovima kao što su izbeglički kampovi i neformalna naselja.

Zaključci i poziv na akciju

Za razliku od odraslih, deca su izložena manjem riziku teškog oboljenja usljed COVID-19 infekcije; međutim, postoji rizik da upravo oni postanu njene najveće žrtve zbog kolateralnih učinaka i mera za njeno suzbijanje. Izrazito je važno da se odluke o merama prevencije i kontrole stalno preispituju sa aspekta sagledavanja s njima povezanih rizika i koristi, kako bi se ograničilo širenje infekcije COVID-19 i kako bi se sprečili i minimizovali kolateralni učinci poput sekundarnog morbiditeta i smrtnosti. Međunarodna pedijatrijska asocijacija (53) je dala preporuke za zdravstvenu zaštitu dece za vreme krize, dajući smernice

pedijatrima i pedijatrijskim udruženjima za zadovoljenje zdravstvenih potreba dece sa fokusom na jednakost pristupa u vreme kada su škole i dečiji vrtići zatvoreni i fokusom na fizičku distancu. Međunarodna pedijatrijska asocijacija i UNICEF pozivaju pedijatre i lekare koji brinu za zdravlje dece i adolescenata u kontekstu COVID-19 infekcije da preduzmu sledeće mere:

- Zdravstveni radnici treba da se zalažu za neodvajanje majki od njihove odojčadi, osim ako je majka previše bolesna, pa treba da podstiču majke da započnu i nastave sa dojenjem nezavisno od njihovog COVID-19 statusa. Odluka o izvođenju carskog reza treba da bude doneta u skladu sa medicinskim stanjem majke, a ne u zavisnosti od njenog COVID-19 statusa (25).
- Lekari treba da podstiču porodice na veću respiratornu higijenu i higijenu ruku, fizičko distanciranje i rano traženje medicinskog saveta u slučaju pojave simptoma za COVID-19, a mere prevencije i kontrole infekcije u skladu sa preporukama SZO-a treba strogo sprovesti u svim zdravstvenim ustanovama.
- Zdravstveni radnici se pozivaju da prikupljaju podatke o COVID-19 infekciji kod dece i trudnica u svrhu donošenja boljih odluka na području javnog zdravstva i pružanja boljeg kliničkog odgovora, uključujući i podatke o MIS-C sindromu putem platforme za kliničke podatke Svetske zdravstvene organizacije, čime se omogućava analiza zbirnih podataka u svrhu premošćivanja nepoznanica o navedenom stanju.



© UNICEF/UNI333569/DEJONGH

- Lekari koji rade u školskom zdravstvenom sistemu se podstiču na saradnju sa lokalnim telima javnog zdravstva i školstva na planiranju ponovnog otvaranja škola uzimajući u obzir lokalnu dinamiku prenosa infekcije kao i druge faktore, osiguravajući adekvatnu higijenu ruku i respiratornu higijenu kao i prilagođeno fizičko distanciranje u školama, kao preduslove za sigurno otvaranje škola. Smernice Svetske zdravstvene organizacije i međuresorne smernice o otvaranju škola i privremene smernice Međuresornog stalnog odbora za prevenciju i kontrolu COVID-19 infekcije u školama mogu se koristiti u planiranju i pripremi za ponovno otvaranje škola i njihov siguran rad (54-56).
- Zdravstveni radnici treba da sarađuju sa organima javnog zdravstva na pronalaženju načina za očuvanje ishrane dece koja zavise od školskog obroka, i da pružaju on-line podršku za zaštitu mentalnog zdravlja u cilju upravljanja stresom u porodicama u kojima je došlo do poremećaja svakodnevne porodične rutine.
- Ključno je dopreti do dece u ugroženim sredinama kroz pružanje osnovnih zdravstvenih usluga i prevenciju COVID-19 infekcije u državama sa niskim i srednje visokim dohotkom, kao i u nestabilnim okruženjima. Važno je naglasiti donošenje odluka uzimajući u obzir rizike u kontekstu mera zaštite javnog zdravlja, primereno lokalnom kontekstu, sa posebnim fokusom na angažman u zajednici.
- Pružati praktičnu podršku roditeljima i staraocima u cilju naglašavanja važnosti prilagođene i podsticajne nege u zaštiti mentalnog zdravlja i dobrobiti dece.
- Pedijatrijska udruženja treba da zagovaraju i rade zajedno sa telima nadležnim za javno zdravstvo kako bi ublažili otežan pristup i manju potražnju za rutinskim zdravstvenim uslugama i vakcinisanju zbog ograničenja kretanja i straha od infekcije u zdravstvenim ustanovama. Oni bi takođe trebalo da stave naglasak na nastavak imunizacije kao prioritetne mere, uključujući nadoknadu zaostalih vakcina nakon ukidanja restrikcija kada to bude izvodljivo, uz sprovođenje prilagođenih

komunikacijskih kampanja.

- Pedijatrijska udruženja bi trebalo da rade zajedno sa telima nadležnim za javno zdravstvo na pružanju tačnih informacija zdravstvenim radnicima i javnosti o strategijama prevencije i lečenja i ublažavanju kolateralnog učinka na zdravlje i dobrobit dece, daju uputstva roditeljima upućujući ih na proverene izvore gde mogu rešiti bilo kakve nesporazume i jačaju poverenje u zdravstveni sistem.
- Zdravstveni radnici koji rade s decom trebalo bi da sarađuju sa SZO-om, UNICEF-om, nacionalnim stručnim savetodavnim telima za imunizaciju

(NITAGs), i vladama na praćenju propuštene i prekinute vakcinacije, bilo kakvog prekida redovnih zdravstvenih usluga, eventualne nedostupnosti kada su u pitanju posebne potrebe dece sa poteškoćama u razvoju za vreme pandemije COVID-19 i da predlože planove za dostizanje ciljeva, zavisno od njihove lokalne situacije i situacije na nivou države.

- Zdravstveni radnici se podstiču na saradnju sa telima nadležnim za javno zdravstvo u cilju razvijanja politika i programa razvoja digitalnih platformi u svrhu podsticanja i prebacivanja nekih kliničkih aktivnosti u sferu pružanja telemedicinskih usluga onda kada je to moguće.

Literatura

1. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak situation. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
2. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard 2020 [Available from: <https://covid19.who.int/>].
3. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report -162 2020 [cited 2020 29 June]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200629-covid-19-sitrep-161.pdf?sfvrsn=74fde64e_2.
4. Dong Y MX, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020; doi: 10.1542/peds.2020-0702.
5. CC-R T. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(14):422-6. Epub 2020/04/10.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 cases 2020 [Available from: <https://qap.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/COVID-19.html>].
7. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica*. 2020 Jun;109(6):1088-95.
8. World Health Organization. Key Messages and Actions for COVID-19 Prevention and Control in Schools 2020 [cited 2020 25 June]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/key-messages-and-actions-for-covid-19-prevention-and-control-in-schools-march-2020.pdf?sfvrsn=ba81d52_4.
9. Irfan O, Tang K, Lassi Z, Bhutta Z. Systematic review of clinical characteristics, treatment modalities and outcomes of SARS-Cov-2 infection in newborns, infants, children and adolescents as per the infection severity. *Systematic Review in progress. PROSPERO 2020 CRD42020183134*. Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020183134. 2020.
10. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020; 382: 1663-5.
11. Posfay Barbe C WN, Gauthey M, Moussaoui D, Loevy N, Diana A, L'Huillier A. . COVID-19 in Children and the Dynamics of Infection in Families. *Pediatrics*. 2020:e20201576.
12. National Centre for Immunisation Research and Surveillance (NCIRS). COVID-19 in schools – the experience in NSW. 2020. http://ncirs.org.au/sites/default/files/2020-04/NCIRS%20NSW%20Schools%20COVID_Summary_FINAL%20public_26%20April%202020.pdf.
13. Danis K, Epaulard O, Bénét T, Gaymard A, Campoy S, Bothelo-Nevers E, et al. Cluster of coronavirus disease 2019 (Covid-19) in the French Alps, 2020. *Clin Infect Dis*. 2020:ciaa424.
14. Davies NG KP, Liu Y, et al. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics [published online ahead of print, 2020 Jun 16]. *Nat Med*. 2020;10.1038/s41591-020-0962-9. doi:10.1038/s41591-020-0962-9. 2020.
15. Monteleone PA, Nakano M, Lazar V, Gomes AP, de Martin H, Bonetti TC. A review of initial data on pregnancy during the COVID-19 outbreak: implications for assisted reproductive treatments. *JBRA Assisted Reproduction*. 2020 Apr;24(2):219.
16. Elshafeey F MR, Hindi N, et al. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;150(1):47-52. doi:10.1002/ijgo.13182.
17. Lassi Z, Ali A, Das J, Salam R, Irfan O, Bhutta Z. A systematic analysis of pregnant women with COVID-19: clinical presentation, and pregnancy and neonatal outcomes as per COVID-19 severity. *Systematic Review in progress. PROSPERO 2020 CRD42020182048*. Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020182048.
18. Yan J, Guo J, Fan C, Juan J, Yu X, Li J, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(1):111.e1-.e14.
19. Chen L LQ, Zheng D, et al. Clinical Characteristics of Pregnant Women with Covid-19 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020;382(25):e100. doi:10.1056/NEJMc2009226. 2020.
20. Juan J GM, Rong Z, Zhang Y, Yang H, Poon LC. Effects of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcomes: a systematic review [published online ahead of print, 2020 May 19]. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;10.1002/uog.22088. doi:10.1002/uog.22088.
21. Penfield C BS, Limaye M et al. . Detection of severe acute respiratory syndromecoronavirus 2 in placental and fetal membranesamples. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020 May 8;100133. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100133.
22. Patanè L, Morotti D, Giunta MR, Sigismondi C, Piccoli MG, Frigerio L, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with coronavirus disease 2019–positive mothers and neonates at birth. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. 2020:100145.
23. Dumpa V, Kamity R, Vinci AN, Noyola E, Noor A. Neonatal Coronavirus 2019 (COVID-19) Infection: A Case Report and Review

- of Literature. *Cureus*. 2020;12(5):e8165. Published 2020 May 17. doi:10.7759/cureus.8165.
24. Groß R CC, Müller JA, et al. Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk. *Lancet*. 2020;395(10239):1757-1758. doi:10.1016/S0140-6736(20)31181-8.
 25. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. World Health Organization; 2020.
 26. Jones TC MB, Veith T, Zuchowski M, Hofmann J, Stein A, Edelmann A, Corman VM, Drosten C. An analysis of SARS-CoV-2 viral load by patient age. German Research network Zoonotic Infectious Diseases website. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.08.20125484>.
 27. Lu Y LY, Deng W, Liu M, He Y, Huang L, Lv M, Li J, Du H. . Symptomatic infection is associated with prolonged duration of viral shedding in mild coronavirus disease 2019: a retrospective study of 110 children in Wuhan. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020 Jul 1;39(7):e95-9.
 28. Parri N LM, Buonsenso D. Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy [published online ahead of print, 2020 May 1]. *N Engl J Med*. 2020;NEJMc2007617. doi:10.1056/NEJMc2007617.
 29. de Souza TH, Nadal JA, Nogueira RJ, Pereira RM, Brandao MB. Clinical Manifestations of Children with COVID-19: a Systematic Review. *Pediatric Pulmonology*. 2020 June 3. <https://doi.org/10.1002/ppul.24885>.
 30. Chen A, Huang J, Liao Y, Liu Z, Chen D, Yang C, et al. Differences in clinical and imaging presentation of pediatric patients with COVID-19 in comparison with adults. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020;2(2):e200117.
 31. Shekerdeman LS MN, Wolfe KK, et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units [published online ahead of print, 2020 May 11]. *JAMA Pediatr*. 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1948.
 32. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-associated Organ Dysfunction in Children. *Intensive Care Med*. 2020;46(Suppl 1):10-67. Epub 2020/02/08.
 33. Ledford H. Coronavirus breakthrough: dexamethasone is first drug shown to save lives. *Nature*. 2020;582(7813):469.
 34. WHO. News release: WHO welcomes preliminary results about dexamethasone use in treating critically ill COVID-19 patients 2020 [Available from: <https://www.who.int/news-room/detail/16-06-2020-who-welcomes-preliminary-results-about-dexamethasone-use-in-treating-critically-ill-covid-19-patients>]
 35. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020. Epub 2020/05/11.
 36. European Centre for Disease Prevention and Control. Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children – 15 May 2020. ECDC: Stockholm; 2020.
 37. CDC U. Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>.
 38. Rauf A VA, John ST, Krishnan R, Latheef A. Multisystem Inflammatory Syndrome with Features of Atypical Kawasaki Disease during COVID-19 Pandemic [published online ahead of print, 2020 May 28]. *Indian J Pediatr*. 2020;10.1007/s12098-020-03357-1. doi:10.1007/s12098-020-03357-1.
 39. Balasubramanian S NT, Ramachandran B, Ramanan AV. Hyperinflammatory Syndrome in a Child With COVID-19 Treated Successfully With Intravenous Immunoglobulin and Tocilizumab [published online ahead of print, 2020 May 10]. *Indian Pediatr*. 2020;S097475591600180.
 40. Whittaker E BA, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. Published online June 08, 2020. doi:10.1001/jama.2020.1036.
 41. CDC U. Severe outcomes among patients with COVID-19—United States, Feb 12-March 16, 2020. *MMWR*.
 42. “Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19: Scientific brief”. www.who.int. World Health Organization. Archived from the original on 15 May 2020.
 43. Health RCoPaC. Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS). 2020 [Available from: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>].
 44. WHO. Global COVID-19 clinical platform: case report form for suspected cases of multisystem inflammatory syndrome (MIS) in children and adolescents temporally related to COVID-19. World Health Organization, 2020.
 45. UN Policy Brief: The Impact of COVID-19 on children. April 15, 2020. https://unsdg.un.org/sites/default/files/2020-04/160420_Covid_Children_Policy_Brief.pdf.
 46. UNICEF. <https://www.unicef.org/press-releases/covid-19-number-children-living-household-poverty-soar-86-million-end-year>. 27 May 2020.
 47. UNESCO. Education: From disruption to recovery <https://en.unesco.org/covid19/educationresponse>.
 48. Programme WF. 2020 – Global Report on Food Crises.
 49. Viner RM, Russell SJ, Croker H, et al. School closure and management practices during coronavirus outbreaks including COVID-19: a rapid systematic review. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(5):397-404. doi:10.1016/S2352-4642(20)30095-X.
 50. Robertson T CE, Chou VB, Stegmuller AR, Jackson BD, Tam Y, Sawadogo-Lewis T, Walker N. . Early estimates of the indirect effects of the COVID-19 pandemic on maternal and child mortality in low-income and middle-income countries: a modelling study. *The Lancet Global Health*. 2020 May 12.
 51. WHO. News release 22 May 2020. <https://www.who.int/news-room/detail/22-05-2020-at-least-80-million-children-under-one-at-risk-of-diseases-such-as-diphtheria-measles-and-polio-as-covid-19-disrupts-routine-vaccination-efforts-warn-gavi-who-and-unicef>.
 52. Statement by the Measles & Rubella Initiative: American Red Cross, U.S. CDC, UNICEF, UN Foundation and WHO 13 April 2020. <https://www.unicef.org/press-releases/more-117-million-children-risk-missing-out-measles-vaccines-covid-19-surges>.
 53. Klein JD, Koletzko B, El-Shabrawi MH, Hadjipanayis A, Thacker N, Bhutta Z. Promoting and supporting children’s health and health-care during COVID-19 – International Paediatric Association Position Statement. *Arch Dis Child*. 2020;105(7):620-624. doi:10.1136/archdischild-2020-319370.
 54. WHO. Considerations for school-related public health measures in the context of COVID-19 2020 [Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/considerations-for-school-related-public-health-measures-in-the-context-of-covid-19>].
 55. UNICEF W, IFRC. Interim Guidance for COVID-19 Prevention and Control in Schools 2020 [Available from: <https://interagencystandingcommittee.org/other/interim-guidance-covid-19-prevention-and-control-schools-jointly-developed-ifrc-unicef-and>].
 56. UNESCO U, the World Bank, the World Food Programme and UNHCR. Framework for Reopening Schools 2020 [Available from: <https://www.unicef.org/documents/framework-reopening-schools>].