

Pregled | Review



COVID-19 i djeca

COVID-19 and children

Mario Blekić^{1,3,4} , Blaženka Miškić^{2,3,4}, Blaženka Kljaić Bukvić^{1,3,4}¹ Odjel za pedijatriju Opće bolnice „Dr. Josip Benčević“, Slavonski Brod² Služba za internističke djelatnosti Opće bolnice „Dr. Josip Benčević“, Slavonski Brod³ Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek Sveučilišta Josip Juraj Strossmayer u Osijeku, Osijek⁴ Medicinski fakultet Osijek Sveučilišta Josip Juraj Strossmayer u Osijeku, Osijek

Deskriptori

INFEKCIJE KORONAVIRUSOM – dijagnoza, epidemiologija, liječenje;
 VIRUSNA PNEUMONIJA – dijagnoza, liječenje;
 DJECA; PANDEMIJA; BETAKORONAVIRUS;
 ANGIOTENZIN KONVERTIRAJUĆI ENZIM;
 VIRUSNA RNK; VERTIKALNI PRIJENOS INFEKCIJE;
 INFEKTIVNE KOMPLIKACIJE U TRUDNOĆI

Descriptors

CORONAVIRUS INFECTIONS – diagnosis, epidemiology, therapy; PNEUMONIA, VIRAL – diagnosis, therapy;
 CHILD; PANDEMICS; BETACORONAVIRUS;
 RNK, VIRAL; PEPTIDYL-DIPEPTIDASE A;
 INFECTIOUS DISEASE TRANSMISSION, VERTICAL;
 PREGNANCY COMPLICATIONS, INFECTIOUS

SAŽETAK. Novi koronavirus, nazvan virus teškog respiratornog sindroma (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*, SARS-CoV-2), identificiran je u prosincu 2019. godine. U sljedećim mjesecima, zahvaljujući obilježima brzog i lakog prijenosa infekcije među ljudima, SARS-CoV-2 doveo je do pandemije s više od 2.000.000 oboljelih i više od 100.000 smrti. Bolest uzrokovana virusom SARS-CoV-2 nazvana je koronavirusna bolest 2019 (engl. *Coronavirus disease 2019*, COVID-19), a obilježena je općim simptomima infekcije koji su praćeni upalnim promjenama donjih dišnih putova. U manjeg broja inficiranih, ponajprije osoba starije životne dobi s komorbiditetima, bolest napreduje ka akutnom respiratornom distresu, višestrukom zatajenju organa i letalnom ishodu. Epidemiološka izvješća prikazuju mali postotak djece među oboljelim osobama ($\leq 5\%$). Djeca imaju laboratorijske dokaze infekcije virusom ili blaže do umjereno teške kliničke slike, s nešto blažim radiološki potvrđenim upalnim promjenama u plućima nego odrasli i rijetkim letalnim ishodima. Uočeno je kako su jednako osjetljiva na infekciju kao i odrasle osobe, ali nije do kraja razjašnjeno zašto ostaju asimptomatski odnosno imaju blage do umjereno teške oblike COVID-19. Uzroci se traže u međudjelovanju između domaćinovitih imunoloških snaga i patogenetskih mehanizama virusa. Dječja dob je obilježena virusnim infekcijama i cijepjenjem koji pružaju križnu imunost odnosno reaktivnost prema drugim patogenima, povećanim brojem limfocita te povećanom ekspresijom angiotenzin konvertirajućeg enzima 2 (engl. *angiotensin converting enzyme 2*, ACE2). Smatra se kako bi navedena obilježja dječje dobi mogla pružiti zaštitu od težih i letalnih oblika COVID-19. I u novorođenačkoj dobi postoji mogućnost infekcije i razvoja različitih oblika bolesti. Detaljnim analizama amnionske tekućine, krvi iz pupkovine i majčinog mlijeka za sada nije dokazan vertikalni prijenos infekcije s majke na dijete. Novorođenčad i dojenčad, posebice s komorbiditetima, zbog imunološke nezrelosti i nedostatka križne imunosti ugroženija su razvojem koronavirusne bolesti. U tijeku trajanja pandemije neophodno je strogo provoditi protektivne mjere protiv širenja infekcije, tražiti prve znakove bolesti kako bi se što ranije započelo primjereno liječenje.

SUMMARY. The new coronavirus, called the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), was identified in December 2019. In the following months SARS-CoV-2 has led to a pandemic with over 2,000,000 confirmed cases and 100,000 deaths. The disease caused by SARS-CoV-2, called the coronavirus disease 2019 (COVID-19), is characterized by general symptoms of infection, which are accompanied with inflammatory changes in the lower respiratory tract. In a small number of infected people, most notably the elderly with comorbidities, the disease progresses to acute respiratory distress and multiple organ failure with lethal outcome. Epidemiological reports, however, show a small percentage of children among the sick: up to 5%. Children tend to have laboratory evidence of virus infection or mild to moderately severe clinical presentations, with slightly milder radiological changes in the lungs than adults, and with rare lethal outcomes. It has been observed that children are as susceptible to infection as adults, but it is not fully understood why they remain asymptomatic, or have mild forms of COVID-19. The causes for that are sought in the interaction between the host immune forces and the pathogenic mechanisms of the virus. Childhood is characterized by viral infections and vaccinations that provide cross-immunity and reactivity to other pathogens, increased lymphocyte counts and increased expression of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2). It is considered that the characteristics mentioned above could provide protection against the more severe forms of COVID-19. When it comes to the newborns, analyses of amniotic fluid, cord blood and breast milk have not yet demonstrated the vertical transmission of infection from mother to child. While the pandemic lasts, it is necessary to implement strict protective measures against the spreading of the disease, and to look for the first signs of the disease in order to start the appropriate treatment as soon as possible.

Porodicu *Coronaviridae* čine veliki virusi ovijeni lipidnom ovojnicom koji sadrže jednolančanu ribonukleinsku kiselinu (RNK), a mogu se podijeliti u 4 podskupine: alfa (α), beta (β), delta (δ) i gama (γ). Na vanjskoj površini virusa nalaze se proteinski šiljci pa izgledom podsjećaju na krunu, po čemu su i dobili naziv.

✉ Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Mario Blekić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-2779-4651>
 Odjel za pedijatriju Opće bolnice „Dr. Josip Benčević“,
 Ul. Andrije Štampara 42, 35000 Slavonski Brod,
 e-pošta: blekic1978@yahoo.com

Primljeno 23. travnja 2020., prihvaćeno 20. svibnja 2020.

Poznato je da infekcije u ljudi uzrokuju α i β koronavirusi, stoga ih i nazivamo ljudskim koronavirusima (engl. *Human Coronaviruses*, HCoV^s)¹. Prvi put su identificirani sredinom 1960-ih. Četiri HCoV-a (HCoV 229E [α], NL63 [α], OC43 [β] i HKU1 [β]) su endemični širom svijeta i čine kod odraslih 10% do 30% infekcija gornjih dišnih putova². Iako se zbog njihovih blagih kliničkih slika kod ljudi HCoV-e dugo smatralo bezopasnim patogenima, u početku 21. stoljeća, kroz dvije velike epidemije s alarmantnim morbiditetom i mortalitetom koje su bile uzrokovane s još dva tipa β koronavirusa (2002./2003. teški akutni respiratorni sindrom (engl. *Severe acute respiratory syndrome*, SARS-CoV) i 2012. bliskoistočni respiratorni sindrom (engl. *Middle East respiratory syndrome*, MERS-CoV) to mišljenje se promijenilo. Od prosinca 2019. do veljače 2020. godine još je jedan, novi, sedmi, vrlo visoko patogen koronavirus iz podskupine β ³, nazvan novi koronavirus 2019 (2019-nCoV, od engl. *novel coronavirus*), prouzročivao desetke tisuća bolesti i tisuće smrti. Međunarodni odbor za taksonomiju virusa nazvao je ovaj virus SARS-CoV-2, zbog činjenice da je virus varijanta virusa koji je uzročivao SARS. Njegovo širenje među ljudima još je u tijeku i brzo se razvija, a upitan je konačan opseg pandemije. Bolest povezanu s infekcijom SARS-CoV-2 Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) imenovala je 11. veljače 2020. kao koronavirusna bolest 2019 (engl. *Coronavirus disease 2019*, COVID-19). Pojava SARS-CoV-2 privukla je globalnu pažnju, a SZO je proglasila COVID-19 javnozdravstvenom hitnošću od međunarodne važnosti (engl. *public health emergency of international concern* – PHEIC)⁴. Unatoč širenju virusa u cijelom svijetu, i dalje su, posebno među djecom, još nedovoljno jasni epidemiološki obrasci i klinička slika COVID-19. U Tablici 1 naveden je popis stručnih radova (prikazi djece oboljele od COVID-19) objavljenih u medicinskoj bibliografskoj bazi podataka PubMed do 1. travnja 2020. godine.

Epidemiologija

Podatci o učestalosti COVID-19 u dječjoj populaciji dostupni su iz epidemioloških izvještaja zemalja s najvećim brojem oboljelih. U izvješćima se uočava mali udio djece svih dobi među njima. U Kini su djeca do 18 godina činila 2–5% ukupnog broja bolesnika s COVID-19^{5,6}, u Italiji 1,2%⁷, a u Sjedinjenim Američkim Državama 2%⁸. U Republici Hrvatskoj, prema prvim izvještajima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ, 5. travnja 2020.), među oboljelima je bilo 2,2% djece do 10 godina, a djece i mladih do 20 godina bilo je 5%.⁹ Prema najvećoj retrospektivnoj studiji, koja je provedena u Kini, nije uočena razlika među spolovima u djece.¹⁰ Prema procjenama SZO-a smrtnost od COVID-19 iznosi 3,4%¹¹, dok se kod djece opisuju po-

jedinačni slučajevi^{10,12}. Mortalitet od COVID-19 u odraslih, kao pokazatelj težine bolesti, razlikuje se među državama jer metodologija prijavljivanja mortaliteta od COVID-19 u odraslih nije do kraja definirana i uniformirana među različitim zemljama, precizniji podatci se očekuju kada se retrospektivno proanaliziraju podatci na kraju pandemije^{13,14}. Izostanak pedijatrijskih bolesnika s COVID-19 u usporedbi s brojem oboljelih odraslih osoba zbunjuje kliničare, epidemiologe i znanstvenike, a zbog relativno malog broja pedijatrijskih bolesnika s COVID-19 problemi nisu jasno definirani i nedostaju strategije zbrinjavanja bolesne djece.

Način prijenosa i dijagnostika virusa

Infekcija SARS-CoV-2 može uzrokovati niz respiratornih simptoma, što ukazuje kako virus najvjerojatnije inficira respiratorne epitelne stanice i širi se uglavnom dišnim putovima s čovjeka na čovjeka. Širenje virusa se događa uskim kontaktom s zaraženom osobom kada je ta osoba izložena kašljanju, kihanju (respiratornim kapljicama ili aerosolu). Aerosol može prodrijeti u ljudsko tijelo (pluća) udisanjem kroz nos ili usta te kroz epitel konjunktive^{15–17}. Virus SARS-CoV-2, poput drugih β koronavirusa, koristi angiotenzin konvertirajući enzim 2 (engl. *angiotensin converting enzyme 2*, ACE2) za ulazak u stanicu. ACE2 je membranski protein, eksprimiran u više različitih stanica, poput stanica crijeva, vaskularnog endotela i bubrega, a blokada ove molekule razmatra se u kontroli infekcije i težine bolesti uzrokovane virusom SARS-CoV-2 (bez receptora nema ni ulaska u stanicu).¹⁸

Dijagnostika infekcije koronavirusom temelji se na traženju genetskog koda virusa primjenom lančane reakcije polimeraze u realnom vremenu s reverznom transkripcijom (engl. *real-time reverse transcription polymerase chain reaction*, rRT-PCR). Kod detekcije SARS-CoV-2 pacijentu se uzima uzorak brisom nazofarinksa i/ili orofarinksa, koji se zajedno stavljaju u tekući medij (Hanks ili sterilna fiziološka otopina), zatim se u laboratoriju izoliraju RNK molekule virusa koje se prvo pretvaraju u DNK pomoću enzima reverzne transkriptaze, a zatim umnožavaju putem lančane reakcije polimeraze.

Kod ljudi oboljelih od COVID-19 nalaz virusnog nukleokapsidnog proteina (NP) u citoplazmi glandularnog epitela želuca, dvanaesnika i rektuma te postojanje receptora za virus (ACE2) dokaz su i za gastrointestinalnu infekciju SARS-CoV-2 i uz kapljični put prijenosa mogući fekalno-oralni put prijenosa.¹⁹

Srednja vrijednost razdoblja inkubacije između izloženosti djeteta simptomatskoj odrasloj osobi u kućanstvu i pojave simptoma je 6,5 dana, dulje nego između odraslih (5,4 dana)²⁰. Ta razlika može upućivati na dulje razdoblje inkubacije za SARS-CoV-2 infekciju u

TABLE 1. LIST OF PROFESSIONAL PAPERS (CASE REPORTS /SERIAL OF CHILDREN CASES WITH COVID-19) IN THE MEDICAL BIBLIOGRAPHIC DATABASE PUBMED PUBLISHED BY 1ST OF APRIL, 2020

Datum objave / Date of publication	Država /State	Broj djece /Number of children	Prvi autor /First author	Časopis /Journal	Doi	Dob djece /Age of children	Naslov /Title
1. 4. 2020.	Iran	1	Kamali Aghdam, M	Infectious Diseases	10.1080/23744235.2020.1747634	novorođenče /newborn child	Novel coronavirus in a 15-day-old neonate with clinical signs of sepsis, a case report.
26. 3. 2020.	Kina /China	1	Dong, L	JAMA	10.1001/jama.2020.4621	novorođenče /newborn child	Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn
26. 3. 2020.	Kina /China	3	Zeng, L	JAMA Pediatrics	10.1001/jamapediatrics.2020.0878	novorođenče /newborn child	Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China
25. 3. 2020.	Kina /China	36	Qui, H	Lancet: Infectious Diseases	10.1016/S1473-3099(20)30198-5	1-16 godina /year	Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study
25. 3. 2020.	Kina /China	9	Su, L	Emerging Microbes and Infections	10.1080/22221751.2020.1744483	11 mj./mo -9 g./y	The different clinical characteristics of corona virus disease cases between children and their families in China – the character of children with COVID-19
24. 3. 2020.	Kina /China	3	Yu, N	Lancet: Infectious Diseases	10.1016/S1473-3099(20)30176-6	novorođenče /newborn child	Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study
24. 3. 2020.	UK	NA	Davies, N	MedRxiv	10.1101/2020.03.24.20043018	/	Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics
24. 3. 2020.	Kina /China	25	Zheng, F	Current Medical Science	10.1007/s11596-020-2172-6	1 mj./mo -14 g./y	Clinical Characteristics of Children with Coronavirus Disease 2019 in Hubei, China
22. 3. 2020.	Kina /China	3	Lou, X	Journal of Paediatrics and Child Health	10.1111/jpc.14871	6 mj./mo -8 g./y	Three children who recovered from novel coronavirus 2019 pneumonia
21. 3. 2020.	Kina /China	4	Liu H	Journal of Infection	10.1016/j.jinf.2020.03.007	11 mj./mo -9 g./y	Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: Focus on pregnant women and children
20. 3. 2020.	Italija /Italy	3	D'Antiga, L	Liver transplantation	10.1002/lt.25756	/	Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic
18. 3. 2020.	SAD	123	Bialke, S	CDC + Morb Mortal Wkly Rep	10.15585/mmwr.mm6912e2	0-19 g./y	Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020
18. 3. 2020.	Kina /China	171	Lu, X	NEJM	10.1056/NEJMc2005073	1 dan/day -15 g./y	SARS-CoV-2 Infection in Children
17. 3. 2020.	Kina /China	1	Cui, Y	Journal of Infectious Diseases	10.1093/infdis/jiaa113	55 dana/years	A 55-Day-Old Female Infant Infected With 2019 Novel Coronavirus Disease: Presenting With Pneumonia, Liver Injury, and Heart Damage

TABLE 1. NASTAVAK
TABLE 1. CONTINUED

Datum objave / Date of publication	Država / State	Broj djece / Number of children	Prvi autor / First author	Časopis / Journal	Doi	Dob djece / Age of children	Naslov / Title
17. 3. 2020.	Italija / Italy	250	Livingston	Lancet	10.1001/jama.2020.4344	0–18 g./y	Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy
17. 3. 2020.	Kina / China	2	Fan, C	Clinical Infectious Diseases	10.1093/cid/ciaa226	novorođenč / newborn child	Perinatal Transmission of COVID-19 Associated SARS-CoV-2: Should We Worry?
16. 3. 2020.	Kina / China	2	Ji, L	World Journal of Pediatrics	10.1007/s12519-020-00356-2	9–15 g./y	Clinical features of pediatric patients with COVID-19: a report of two family cluster
16. 3. 2020.	Kina / China	34	Zhang, C	MedRxIV	10.1101/2020.03.12.20034686	1–144 mj./mo	Clinical Characteristics of 34 Children with Coronavirus Disease-2019 in the West of China: a Multiple-center Case Series
16. 3. 2020.	Kina / China	3	Chen, Y	Frontiers in Paediatrics: Neonatology	10.3389/fped.2020.00104	novorođenč / newborn child	Infants Born to Mothers With a New Coronavirus (COVID-19)
15. 3. 2020.	Južna Koreja / South Korea	480	Choe, Y	MedRxIV	10.1101/2020.03.15.20036368	0–19 g./y	Coronavirus disease-19: The First 7,755 Cases in the Republic of Korea
13. 3. 2020.	Kina / China	3	Xing, Y	MedRxIV	10.1101/2020.03.11.20033159	1.5–6 g./y	Prolonged presence of SARS-CoV-2 in feces of pediatric patients during the convalescent phase
13. 3. 2020.	Kina / China	10	Xu, Y	Nature Medicine	10.1038/s41591-020-0817-4	2–188 mj./mo	Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding
13. 3. 2020.	Japan	7	Mizumoto, K	MedRxIV	10.1101/2020.03.09.20033142	0–19 g./y	Age specificity of cases and attack rate of novel coronavirus disease (COVID-19)
13. 3. 2020.	Kina / China	17	Li, N	MedRxIV	10.1101/2020.03.10.20033605	novorođenč / newborn child	Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 pneumonia: a case-control study
12. 3. 2020.	Kina / China	1	Wang, S	Clinical Infectious Diseases	10.1093/cid/ciaa225	novorođenč / newborn child	A Case Report of Neonatal 2019 Coronavirus Disease in China
12. 3. 2020.	Kina / China	6	Liu, W	NEJM	10.1056/NEJMc2003717	1–7 g./y	Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China
11. 3. 2020.	Kina / China	5	Li, W	Pediatric Radiology	10.1007/s00247-020-04656-7	10 mj./mo –6 g./y	Chest computed tomography in children with COVID-19 respiratory infection
5. 3. 2020.	Kina / China	20	Xia, W	Pediatric Pulmonology	10.1002/ppul.24718	1 dan/day –14 g./y i 7 mj./mo	Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults
1. 3. 2020.	Kina / China	2143	Dong, Y	Pediatrics	10.1542/peds.2020-0702	0–18 g./y	Epidemiology of COVID-19 Among Children in China

TABLE 1. NASTAVAK
TABLE 1. CONTINUED

Datum objave / Date of publication	Država /State	Broj djece /Number of children	Prvi autor /First author	Časopis /Journal	Doi	Dob djece /Age of children	Naslov /Title
28. 2. 2020.	Kina /China	10	Cai, J	Clinical Infectious Diseases	10.1093/cid/ciaa198	3–131 mj./mo	A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features
28. 2. 2020.	Singapur /Singapore	1	Kai-qian, K	Clinical Infectious Diseases	10.1093/cid/ciaa201	6 mj./mo	A Well Infant With Coronavirus Disease 2019 With High Viral Load
28. 2. 2020.	Kina /China	1	Wang, X	Clinical Infectious Diseases	10.1093/cid/ciaa200	novorođenče /newborn child	A Case of 2019 Novel Coronavirus in a Pregnant Woman With Preterm Delivery
25. 2. 2020.	Kina /China	31	Chen, C	Lancet	10.2139/ssrn.3546071	1.5–17 g./y	Coronavirus Disease-19 Among Children Outside Wuhan, China
24. 2. 2020.	Kina /China	20	Bi, Q	MedRxIV	10.1101/2020.03.03.20028423	0–19 g./y	Epidemiology and Transmission of COVID-19 in Shenzhen China: Analysis of 391 cases and 1,286 of their close contacts
24. 2. 2020.	Kina /China	965	Wu, Z	JAMA	10.1001/jama.2020.2648	0–19 g./y	Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China
19. 2. 2020.	Kina /China	2	Xu, XW	BMJ	10.1136/bmj.m606	10–11 g./y	Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series
19. 2. 2020.	Kina /China	1	Pan, X	Lancet: Infectious Diseases	10.1016/S1473-3099(20)30114-6	3 g./y	Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection.
14. 2. 2020.	Kina /China	9	Wei, M	JAMA	10.1001/jama.2020.2131	1–11 mj./mo	Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China
12. 2. 2020.	Kina /China	9	Chen, H	Lancet	10.1016/S0140-6736(20)30360-3	novorođenče /newborn child	Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records
10. 2. 2020.	Kina /China	10	Zhu, H	Translational Paediatrics	10.21037/tp.2020.02.06	novorođenče /newborn child	Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia
24. 1. 2020.	Kina /China	1	Fuk-Woo Chan, J	Lancet	10.1016/S0140-6736(20)30154-9	10 g./y	A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster

djece. Prosječno vrijeme od početka bolesti do dijagnoze je 2 dana (raspon: 0 do 42 dana)^{10,20}. Većina bolesnika dijagnosticirana je u prvom tjednu nakon pojave bolesti¹⁰.

Simptomi

Infekcija SARS-Cov-2 u djece može imati klinički asimptomatski tijek, čime su ova djeca izvori infekcije za okolinu ili se pojavljuju opći simptomi infekcije (vrućica, umor, inapetencija) uz simptome infekcije dišnih organa različite težine (od kašlja do akutnog respiratornog distres sindroma). Različita istraživanja pokazuju kako je vrućica dominantan simptom, pa je tako 41,5–80% bolesnika imalo vrućicu^{12,20}, koja je nastala 1–16 dana nakon početka (medijan 3 dana)¹². U djece s vrućicom, 9,4% djece imalo je tjelesnu temperaturu 37,5–38,0°C; 22,8% djece 38,1–39,0°C; 9,4% djece >39,0°C.¹² Javljaju se i simptomi zahvaćenosti dišnih putova, pa je tako 48,5%–60% bolesne djece kašljalo^{12,20}, 40% djece boljelo je grlo, 5,3–30% imalo je neprohodan nos zbog sekreta^{12,20}, a kihanje/rinoreju 7,6–20%^{12,20}. Proljev je imalo 0–8,8%^{12,20}, umor 7,6%¹², povraćanje 0–6,4%^{12,20}, tahipneju kod prijema 28,7%¹², tahikardiju kod prijema 42,1%¹², a saturaciju hemoglobina kisikom <92% tijekom hospitalizacije njih 2,3%.¹²

Laboratorijska obrada

Oskudni su podaci o laboratorijskim nalazima u djece s COVID-19. Laboratorijski nalazi pokazali su (medijan): broj bijelih krvnih stanica $7,35 \times 10^9 / L$, C-reaktivni protein 7,5 mg / L, prokalcitonin 0,07 ng / dL, kreatin kinaza-MB 23 U / L, alanin aminotransferaza 18,5 U / L, aspartat aminotransferaza 27,7 U / L, urea 3,1 mmol / L, kreatinin 35,5 $\mu\text{mol} / L$, laktat dehidrogenaza 25 U / L i D-dimer 0,45 $\mu\text{g} / \text{mL}$ ²⁰. Izvješća pokazuju kako 2/3 djece ima broj leukocita unutar referentnih vrijednosti za dob, uz rijetku pojavu neutrofilije (4,6%) i neutropenije (6%). Limfopenija (broj limfocita, $<1,2 \times 10^9 / L$) bila je prisutna u 3,5%¹². C-reaktivni protein i prokalcitonin bili su povišeni u 13,6% i 10,6% bolesnika, dok je porast sedimentacije eritrocita zabilježen u 32,3% bolesnika²¹. U većeg broja bolesne djece zabilježen je porast laktat dehidrogenaze (38,7% bolesnika)²¹.

Radiološka obrada

Najčešći radiološki nalaz je pneumonija koja je uočena kod 40–64,9% djece s COVID-19^{12,20}, a čak 7% asimptomatskih bolesnika imalo je radiološke značajke upale pluća¹². U studiji koja je na 5 djece analizirala visokorezolutnu kompjuteriziranu tomografiju (engl. *high resolution computed tomography*, HRCT) pluća uočeno je da za razliku od odraslih pacijenata, gdje radiološki nalazi izgledom pokazuju veliku raznolikost

upalnih promjena, kod djece HRCT pluća pokazuje uglavnom opacitete mliječnog stakla (32,7%)¹² s konsolidacijama ili bez njih²². Kod djece su upalne promjene zahvaćale manje plućnih režnjeva²² nego kod odraslih. Lezije na snimkama pluća kod odraslih su se resorbirale kroz 2 tjedna, dok su se u ovoj studiji kod djece resorbirale za 1 tjedan²².

Težina bolesti

Dosadašnja izvješća iznose kako infekcija SARS-Cov-2 najčešće prolazi asimptomatski ili kao blaga do umjereno teška bolest (94,1%–100% bolesnika bilo je ili bez simptoma ili su imali blagu do umjereno tešku bolest)^{6,10}. Teška bolest karakterizirana je s tri stadija: viralni, dišni i završna faza obilježena snažnim upalnim odgovorom, akutnim respiratornim distres sindromom (ARDS-om), višestrukim zatajenjem organa i mogućim letalnim ishodom. Kada se bolesnici grupiraju prema težini bolesti, 4,4%–28% djece bilo je asimptomatsko^{6,10,12}, 51% djece imalo je blagu bolest¹⁰ i 38,8% djece imalo je umjerenu bolest¹⁰. Tešku bolest definiranu kao hipoksija imalo je 5,6%¹⁰, a 0,2–0,6% djece razvilo je ARDS ili multiorgansko zatajenje^{10,12}. Neki od njih su imali koegzistirajuća stanja (hidronefrozu, leukemiju [zbog kojih je bolesnik primao kemoterapiju] i intususcepciju).¹² U istraživanju umjereno teško do teško bolesne djece s COVID-19 infekcijom iz Kine²³ trajanje hospitalizacije bilo je u rasponu od 5 do 13 dana, medijan 7,5 dana.

U svojoj dobnoj skupini 10,6% dojenčadi, 7,3% djece 1–5 godina, 4,2% djece 6–10 godina, 4,1% djece 11–15 godina i 3% djece ≥ 16 godina imali su tešku ili kritično tešku bolest.¹⁰ U djece se opisuju pojedinačni letalni ishodi (do sada je iz literature registrirano <5 slučajeva u svijetu)^{10,12}. Sadašnja izvješća upućuju kako je dojenačka dob rizični čimbenik za težu bolest, dok druge bolesti ili stanja koja bi činila djecu rizičnijom za teže infekcije nisu do kraja definirana. Za djecu koja su imunosuprimirana nema dovoljno podataka, tj. jedini podaci objavljeni su iz Jedinice za transplantaciju jetre u Lombardiji u Italiji za troje imunosuprimirane djece zaražene virusom SARS-Cov-2. Imali su vrlo blage simptome bolesti.²⁴

Zašto djeca imaju blaže kliničke oblike COVID-19?

Znanstvena zajednica prikupila je u kratkom vremenu brojne informacije o virusu, prijenosu infekcije, kliničkim i laboratorijskim pokazateljima bolesti. Iz toga je jasno kako su djeca jednako kao i odrasli osjetljiva za infekciju, međutim nije u cijelosti razjašnjeno zašto djeca inficirana SARS-Cov-2 imaju blaže kliničke oblike bolesti. Smatra se kako virusološka i epidemiološka obilježja dječje dobi, imunološki sustav u

sazrijevanju, potom obilježja sustava renin-angiotenzin u dječjoj dobi, ali i kraće djelovanje onečišćivača zraka na dišni sustav u odnosu na odraslu populaciju, isprepletenu mogu imati zaštitni utjecaj od razvoja teških kliničkih oblika COVID-19, ARDS-a i letalnih ishoda.

Virusološka i epidemiološka obilježja pokazuju kako djeca češće imaju i druge viruse na sluznici dišnog sustava, koji interakcijom virus-virus i međusobnom kompeticijom ograničavaju replikaciju SARS-CoV-2.²⁵

Prirodna imunost ima značajnu ulogu u protuupalnom odgovoru na infekciju, ali i u pojavi „citokinske oluje“ s posljedičnim oštećenjem tkiva, dok stečena imunost s aktivacijom CD4+, CD8+ i limfocita B omogućava razvoj protutijela specifičnih za virus. Imunološki odgovor na infekciju obilježen je razlikama od dječje do odrasle dobi, a uočen je brzi pomak od pojačanog kapaciteta sekrecije IL-10 pri rođenju prema uravnoteženoj razini citokina IL-10 / Th1 / Th2 / Th17 već u dojenačkoj dobi. Ravnoteža omogućava obranu od infekcije, ali u isto vrijeme i štiti od pretjerane upalne reakcije koja bi mogla ugroziti domaćina.²⁶ Dječja dob obilježena je čestim virusnim infekcijama i obveznim programom cijepljenja, što poboljšava aktivaciju prirodne imunosti, a može pružiti i križnu imunost prema drugim patogenima. Stečena imunost aktivirana je kroz Th1 i B limfocite. Uočeno je kako je COVID-19 povezan s limfopenijom i sniženjem CD4+ limfocita, a dojenačku dob obilježava veći broj CD4+ limfocita, pogotovo stanica prirodnih ubojica (engl. *natural killer cells*, NK stanica) što im moguće pruža zaštitu.²⁷ Odrastanjem djeteta, povezano s razvojem i atrofijom timusa, broj limfocita CD4+ pada.²⁸

Nadalje, u istraživanjima se naglašava i važnost djelovanja molekula u sustavu renin-angiotenzin (RAS) koje bi mogli biti ključni čimbenici u kontroli težine razvijajućeg ARDS-a. Naime, poznato je kako je za ulazak virusa SARS-Cov-2 važan membranski protein ACE2 koji je eksprimiran u stanicama organa poput pluća, srca, crijeva i bubrega. Homolog je ACE, koji regulira djelovanje RAS-a, uravnotežavanjem ACE-a. Povećanjem ACE-a uz smanjenu ekspresiju ACE2 narušava se homeostaza RAS, vodi ka hipertenziji, zatajenju srca i oštećenju pluća (ARDS). SARS-CoV-2 vežući se za ACE2 oslabljuje njegov zaštitni učinak.²⁹ Važnost interakcije SARS-CoV-2 i ACE2 u infekciji i razvoju bolesti razmatra se i u mogućnostima liječenja. Istražuje se učinkovitost dodavanja topljivog ACE2 koji bi se vezao za SARS-CoV-2, kao i blokada ACE2 receptora s ciljem inhibicije vezanja virusa i ulaska u stanicu domaćina.³⁰ Iako istraživači nastoje potkrijepiti dokazima moguću zaštitnu ulogu ACE2 na pojavu težih oblika COVID-19 u djece, za sada je njegova uloga još nerazjašnjena. Naime, povlače se

korelacije s ARDS-om uzrokovanim respiratornim sincicijskim virusom (RSV). Uočeno je kako ACE2 štiti od oštećenja pluća tijekom infekcije RSV i kako rekombinantni ACE2 smanjuje težinu oštećenja pluća tijekom RSV infekcije. Traže se objašnjenja i u opažanjima kako je rana dječja dob obilježena višim koncentracijama ACE zbog razvoja plućnog endotela, a razmatra se i oslabljena aktivnost ACE u dječjoj dobi.²⁸ Navedena istraživanja upućuju na to kako povišena koncentracija ACE2 u plućima djece može imati zaštitni učinak na razvoj težih kliničkih oblika COVID-19. Međutim, za donošenje konačnih zaključaka neophodna su daljnja istraživanja o mogućim protektivnim čimbenicima dječje dobi na razvoj težih oblika COVID-19. Mali broj inficirane i oboljele djece ograničava osmišljavanje kvalitetne imunološke studije, što ostavlja mogućnost i dalje nerazjašnjenog pitanja koji mehanizmi štite djecu od težih oblika COVID-19.

Praćenje bolesnika

Za prisutnosti infekcije SARS-CoV-2 uzimani su uzorci iz gornjih dijelova dišnog sustava te uzorci stolice. U brisevima nazofarinksa/grla 6–22 dana (srednja vrijednost: 12 dana) nakon početka bolesti nije bilo moguće detektirati SARS-CoV-2.²⁰ Uzorci stolice testirani na SARS-CoV-2 RNK u roku od 3–13 dana nakon početka bolesti u 83,3% bili su pozitivni. Ti pacijenti su 18–30 dana nakon početka bolesti i dalje imali SARS-CoV-2 RNK otkriven u stolici i praćenje tih pacijenata je nastavljeno.²⁰ Druga studija¹⁹ učinjena kod djece i odraslih (raspon dobi od 10 mjeseci do 78 godina) pokazala je da 53% pacijenata s COVID-19 infekcijom imaju pozitivan test SARS-CoV-2 RNK u stolici. Vrijeme trajanja pozitivne stolice bilo je od 1 do 12 dana. 23% tih pacijenata ostalo je pozitivno na SARS-CoV-2 u stolici nakon što su se pokazali negativni uzorci iz respiratornog trakta. Prema trenutnim smjernicama, prestanak praćenja hospitaliziranih bolesnika sa SARS-CoV-2 temelji se na najmanje 2 uzastopna negativna rezultata rRT-PCR ispitivanja uzoraka dišnih putova sakupljenih u razmaku od ≥ 24 sata.³¹ Međutim, podatak da je kod više od 20% bolesnika virusna RNK SARS-CoV-2 ostala pozitivna u stolici čak i nakon negativnog nalaza virusne RNK u respiratornom traktu ukazuje na virusnu gastrointestinalnu infekciju i da može zaostati potencijalni fekalno-oralni prijenos infekcije i nakon virusnog klirensa u respiratornom traktu. Navedena istraživanja nameću potrebu rutinskog izvođenja rRT-PCR za SARS-CoV-2 iz stolice i upućuju da mjere opreza treba nastaviti ako su rRT-PCR testovi stolice pozitivni. U istraživanju iz Njemačke usprkos otkrivenoj virusnoj RNK nije se uspjelo pronaći živ virus u stolici koji je moguće kultivirati. Smatraju da se u stolici nalaze fragmenti virusa, a ne aktivni virus.³² Bit će potrebne daljnje studije kako bi se ovo dodatno razjasnilo.

Nadalje, u praćenju djece potreban je i probir na influencu da bi se isključila moguća koinfekcija s obzirom na sezonsko preklapanje između gripe i COVID-19.²⁰

Liječenje

Važno je prepoznati čimbenike rizika, kategorizirati djecu prema težini bolesti i osigurati rano praćenje i liječenje. Trenutno ne postoje antivirusni lijekovi koje američka Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) preporučuje, odnosno koji su registrirani za liječenje COVID-19.⁸ U preporukama za liječenje nema posebnih upozorenja za liječenje djece.

U većini istraživanja djeca su liječena simptomatski. Budući da je najčešći simptom COVID-19 vrućica i kako su potrebne antipiretske mjere, u širim znanstvenim i neznanstvenim krugovima propituje se može li primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova poput ibuprofena pogoršati razvoj bolesti COVID-19. Trenutačno ne postoje znanstveni dokazi koji povezuju primjenu ibuprofena i pogoršanje bolesti COVID-19.³³

Autori u jednoj studiji²⁰ ne preporučuju upotrebu antivirusnih sredstava za liječenje samoograničenih, ne-teških oblika COVID-19 jer nijedan dokaz nije pokazao djelotvornost trenutno dostupnih antivirusnih lijekova. Empirijsko davanje antibiotika ne preporučuje se za liječenje ne-teških oblika pneumonija povezanih sa SARS-CoV-2 bez dokaza bakterijske superinfekcije.²⁰

U drugoj studiji⁶ svoj djeci s COVID-19 primijenjeno je antivirusno liječenje koje se sastojalo od aerosoliziranog interferona alfa svoj djeci, sirupa lopinavir-ritonavir dva puta dnevno tijekom 14 dana u 14 djece (39%), uz suportivnu primjenu kisika (u šestoro djece [17%]), antipiretika i nadoknadu tekućine i elektrolita⁶.

U trećoj studiji³⁴ 48% bolesnika primalo je antivirusnu terapiju (interferon, arbidol, oseltamivir, lopinavir/litonavir). Antivirusnu terapiju interferonom dobilo je najviše bolesnika (48%). 56% bolesnika liječeno je empirijski antibioticima i kod jednog pacijenta antibiotik se pokazao učinkovitim. U dvaju kritično teških bolesnika (8%) primijenjena je invazivna mehanička ventilacija, sistemni glukokortikoidi i intravenski imunoglobulini. Jednom od dvaju kritičnih bolesnika ordinirana je hemodijaliza i izmjena plazme. Do objave istog članka jedan se pacijent potpuno oporavio i otpušten je iz bolnice.

Upotreba uređaja s visokim protokom kisika i neinvazivne ventilacije s nazalnim nastavcima nije preporučljiva zbog velike šanse za stvaranje i širenje inficiranog aerosola.³⁵ S obzirom na navedeno, a da je primjena neinvazivne ventilacije i visokih protoka vrlo zanimljiva u dječjoj dobi, razmatrale su se druge opcije.

Neinvazivna ventilacija uz pomoć kaciga mogla bi smanjiti rizik od nozokomijalne infekcije – u ovom slučaju kaciga zamjenjuje masku za lice kao način isporuke kisika. Kaciga se sastoji od plastičnog zvona koje se stavlja na glavu i pričvršćuje gumenim ovratnikom za vrat. Njihov potencijal u trenutnoj pandemiji demonstriran je u televizijskim snimkama na kojima se vidi soba puna odraslih talijanskih pacijenata COVID-19 koji nose uređaje u jedinicama intenzivnog liječenja. Talijanska verzija naprednija je od one koja je dostupna drugdje – dizajnirana je s virusnim filterom kako bi se spriječila aerosolizacija i prilagođena je korisnicima, s dodatnim priključcima za medicinsko osoblje.³⁶ Ipak, nije odobrena od FDA, iako su testirane od strane Američkog nacionalnog instituta za zdravlje. Talijanska vlada zabranila je izvoz kaciga dok se bori protiv vlastite krize COVID-19. Američke bolnice se stoga okreću lokalnim proizvođačima kaciga, a tvrtke bilježe ogromna povećanja narudžbi.³⁶ Bez obzira na to, u vezi s kacigama postoje neke napomene opreza.³⁶ *Smjernice European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) opisuju ih kao „atraktivnu opciju“, jer je „pokazano da smanjuju disperziju zraka pri izdisaju“, ali autori naglašavaju kako „nisu sigurni“ u pogledu njihove sigurnosti ili učinkovitosti u COVID-19 i stoga ne mogu dati preporuku u vezi s upotrebom kaciga umjesto maski kod neinvazivne ventilacije pozitivnim tlakom (engl. *non-invasive positive pressure ventilation*, NIPPV).³⁷

Kod daljnjeg negativnoga kliničkog slijeda bitna je rana intubacija i mehanička ventilacija za sprječavanje komplikacija i pogoršanja, posebno u situaciji ograničenih resursa i s vrlo malo centara dovoljno stručnih za liječenje kritičnih slučajeva.³⁵ Strategije upravljanja ARDS-om u COVID-19 uključuju ventilaciju s malim tidal volumenom i liberalnom sedacijom – analgezijom.³⁵ U isto vrijeme izuzetno je važna prevencija prenošenja virusa zdravstvenim radnicima u ustanovama s intenzivnom njegom koje se skrbe o teškim bolesnicima i gdje se primjenjuju postupci koji dovode do stvaranja aerosola.³⁵ Uz hidrofobni virusni filter u ventilatorskom krugu minimizira se šansa za prijenos virusa.³⁵

Trudnice i novorođenčad

Za procjenu kliničkih karakteristika COVID-19 u trudnoći i intrauterinog vertikalnoga prijenosnog potencijala infekcije SARS-CoV-2 nema istraživanja s većim brojem ispitanika. U jednoj studiji³⁸ analizirano je devet trudnica s radiološki potvrđenom pneumonijom uz dokaz infekcije SARS-CoV-2. Kliničke karakteristike COVID-19 pneumonije u trudnica bile su slične opisanim kliničkim slikama COVID-19 za ostale odrasle pacijente. Sedam pacijentica imalo je vrućicu. Uočeni su i drugi simptomi, uključujući kašalj (kod

četiri od devet trudnica), mialgiju (u tri), grlobolju (u dvije) i nelagodu (u dvije). Fetalni distress praćen je kod dvije pacijentice. Pet od devet pacijentica imalo je limfopeniju. Tri su imale povećane koncentracije aminotransferaza. Nijedna pacijentica nije razvila tešku COVID-19 upalu pluća ili umrla. U svih devet pacijentica trudnoća je dovršena planiranim carskim rezom u trećem tromjesečju, s porodom živorođene djece. Sva novorođenčad je imala Apgar-ov rezultat u prvoj minuti 8–9 i u 5. minuti 9–10, te nisu pokazivali znakove perinatalne asfiksije. Za dokaz intrauterinoga vertikalnog prijenosa SARS-CoV-2 ispitani su uzorci amniotske tekućine, krv iz pupkovine, neonatalni bris grla i uzorci majčinog mlijeka nakon prve laktacije. Analizirani su uzorci od 6 pacijenata, a u njima nije dokazan SARS-CoV-2. Nalazi iz ove male skupine slučajeva sugeriraju da trenutno nema dokaza za intrauterinu infekciju uzrokovanu vertikalnim prijenosom kod žena koje u kasnoj trudnoći razvijaju COVID-19 pneumoniju. U drugoj studiji³⁹ retrospektivno su analizirane kliničke osobine i laboratorijski nalazi desetero novorođenčadi (uključujući jedan par blizanaca) rođenih od majki s potvrđenom infekcijom SARS-CoV-2. Među ovih 9 trudnica klinički simptomi pojavili su se prije poroda u 4 slučaja, na dan poroda u 2 slučaja, a nakon poroda u 3 slučaja. U većine trudnica vrućica i kašalj bili su prvi simptomi, a jedna pacijentica je imala proljev. Četiri novorođenčeta rođena su u terminu, a 6 se rodilo preuranjeno; dva su bila mala djeca za gestacijsku dob, a jedno novorođenče bilo je veliko za gestacijsku dob. Šestero novorođenčadi pokazivalo je znakove ozbiljne promjene zdravstvenog stanja. Klinički, prvi simptom kod novorođenčadi bila je dispneja (n = 6), a zabilježeni su i vrućica (n = 2), trombocitopenija popraćena poremećenom funkcijom jetre (n = 2), tahikardija (n = 1), povraćanje (n = 1) i pneumotoraks (n = 1). Do objave tog istraživanja petoro novorođenčadi je izliječeno i otpušteno, jedno dijete je umrlo, a četiri novorođenčeta su ostala u bolnici u stabilnom stanju. Faringealni brisevi prikupljeni su za 9 novorođenčadi od 1. do 9. dana nakon rođenja i u njima nije potvrđen SARS-CoV-2. Zaključeno je kako perinatalna SARS-CoV-2 infekcija može imati štetne učinke na novorođenčad, uzrokujući probleme poput fetalnog distressa, prijevremenog porođaja, respiratornog distress sindroma, trombocitopenije, pa čak i smrt. Međutim, vertikalni prijenos SARS-CoV-2 nije potvrđen. U trećem⁴⁰, kohortnom istraživanju, opisana su 33 novorođenčeta regrutirana iz dječje bolnice Wuhan, provincija Hubei, Kina, čije su majke imale obilježja COVID-19. Autori opisuju 3 zaražena novorođenčeta. Prvi pacijent koji se opisuje rođen je u 40. tjednu gestacije, porođaj je obavljen carskim rezom zbog majčinske COVID-19 upale pluća i znakova fetalne patnje (mekonijska plodna voda). U drugom danu života no-

vorodenče je pokazivalo znakove letargije i vrućicu. Radiološka slika prsnog koša pokazala je upalu pluća, dok su ostali laboratorijski testovi (osim prokalcitonina) bili normalni. Nazofaringealni i analni brisevi bili su pozitivni na SARS-CoV-2 u 2. i 4. danu života i negativni u 6. danu. Drugi pacijent kojega opisuju rođen je carskim rezom u 40. tjednu gestacije zbog potvrđene upale pluća COVID-19 kod majke. Prezentirao se letargijom, povraćanjem i vrućicom. Laboratorijski testovi pokazali su leukocitozu, limfopeniju i povišenu MB podjedinicu kreatin kinaze, a rendgenska slika prsnog koša pokazala je upalu pluća. Nazofaringealni i analni brisevi bili su pozitivni na SARS-CoV-2 u 2. i 4. danu života i negativni na 6. dan. Treći pacijent kojeg opisuju u radu rođen je u 31. tjednu gestacije carskim rezom zbog distressa fetusa i potvrđene upale pluća COVID-19 kod majke. Neposredno nakon poroda pristupljeno je oživljavanju novorođenčeta, s Apgar rezultatima 3, 4 i 5 u 1., 5. i 10. minuti nakon rođenja. Neonatalni respiratorni distress sindrom i pneumonija (potvrđena radiološkom slikom prsnog koša prilikom prijema) nestali su 14. dana života nakon liječenja neinvazivnom ventilacijom, kofeinom i antibioticima. Tijekom liječenja također se sumnjalo na sepsu uzrokovanu *Enterobacter agglomerates* (pozitivna hemokultura, leukocitoza, trombocitopenija i koagulopatija) koja je liječena antibioticima. Nazofaringealni i analni brisevi bili su pozitivni na SARS-CoV-2 u 2. i 4. danu života i negativni na 7. dan. U skladu s prethodnim studijama, klinički simptomi kod 33 novorođenčeta s rizikom od COVID-19 bili su blagi, a ishodi povoljni.^{6,10,41} Od 3 novorođenčeta sa simptomatskim COVID-19 najteže bolesno novorođenče vjerojatnije je imalo opisane simptome zbog nedonešenosti, asfiksije i sepse, nego zbog SARS-CoV-2 infekcije. U ovoj skupini 3 od 33 novorođenčadi (9%) oboljelo je od rane bolesti SARS-CoV-2 infekcijom. Budući da su tijekom porođaja primijenjeni strogi postupci kontrole i prevencije infekcije, vjerojatno je da su nalazi SARS-CoV-2 u gornjim dišnim putevima ili anusu novorođenčeta bili majčinog podrijetla. Iako su dvije prethodne studije^{39,42} pokazale kako nema dokaza za vertikalni prijenos SARS-CoV-2, autori ovog članka ne isključuju upravo ovaj način prijenosa infekcije s majke na fetus. Stoga je ključno pregledavati trudnice i provoditi stroge mjere suzbijanja infekcije, karantenu zaraženih majki i pažljivo praćenje novorođenčadi u riziku od COVID-19.

LITERATURA

1. de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host Factors in Coronavirus Replication. U: Tripp RA, Tompkins SM, ur. Roles of Host Gene and Non-coding RNA Expression in Virus Infection. Cham: Springer International Publishing; 2018, str. 1–42.

2. Paules C, Marston H, Fauci A. Coronavirus Infections – More Than Just the Common Cold. *JAMA* 2020;323(8):707–708.
3. Zhu N, Zhang D, Wang W *i sur.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382(8):727–33.
4. COVID-19 Public Health Emergency of International Concern (PHEIC). WHO official web page [Global research and innovation forum]. Dostupno na: [https://www.who.int/who-documents-detail/covid-19-public-health-emergency-of-international-concern-\(pheic\)-global-research-and-innovation-forum](https://www.who.int/who-documents-detail/covid-19-public-health-emergency-of-international-concern-(pheic)-global-research-and-innovation-forum). Pristupljeno 8. 4. 2020.
5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239–42.
6. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020;S1473-3099(20): 30198–5.
7. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. 2020;323(14):1335.
8. Burden of COVID-19 Among Children. CDC official web page. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/pediatric-hcp.html>. Pristupljeno 8. 4. 2020.
9. Koronavirus u Hrvatskoj. 5. travanj 2020. – 1182 oboljelih u Hrvatskoj. Dioptrijski.hr – centralni portal za oftalmologiju i optometriju [Izvještaj predstavnika HZJZ] 2020 Apr 5. Dostupno na: <https://www.dioptrijski.hr/zdravlje/zastita-od-korona-virusa-uloga-ociju-u-zarazi/>. Pristupljeno 8. 4. 2020.
10. Dong Y, Mo X, Hu Y *i sur.* Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics* 2020;16(10):2020–0702.
11. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 3 March 2020. WHO official web page [WHO Director-General's statement] 2020 Mar 3. Dostupno na: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--3-march-2020>. Pristupljeno 8. 4. 2020.
12. Lu X, Zhang L, Du H *i sur.* SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med* 2020;382(17):1663–1665.
13. Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Pomar L, Favre G. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis* 2020 Mar 12;S1473-3099(20)30195-X.
14. Kim D-H, Choe YJ, Jeong J-Y. Understanding and Interpretation of Case Fatality Rate of Coronavirus Disease 2019. *J Korean Med Sci* 2020;35(12):e137.
15. Riou J, Althaus CL. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(4): 2000058.
16. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome – coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr* 2020; 63(4):119–24.
17. Sungnak W, Huang N, Bécavin C *i sur.* SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med* 2020;26(5):681–7.
18. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol.* 2020;94(7):e00127–20.
19. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;3(20):30282–1.
20. Cai J, Xu J, Lin D *i sur.* A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis* 2020;28(5766430).
21. Chen C, Cao M, Peng L *i sur.* Coronavirus Disease-19 Among Children Outside Wuhan, China. *Lancet Child and Adolescent medicine* [preprints with the Lancet]. Dostupno na: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3546071. Pristupljeno 8. 4. 2020.
22. Liu M, Song Z, Xiao K. High-Resolution Computed Tomography Manifestations of 5 Pediatric Patients With 2019 Novel Coronavirus. *Journal of Computer Assisted Tomography; P J Comput Assist Tomogr* 2020;44(3):311–13.
23. Liu W, Zhang Q, Chen J *i sur.* Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med* 2020;382(14):1370–1.
24. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl* 2020;20 (10):25756.
25. Nickbakhsh S, Mair C, Matthews L *i sur.* Virus-virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019;116(52): 27142–50.
26. Jeljeli M, Guerin-El Khourouj V, Pedron B, Gressens P, Sibony O, Sterkers G. Ontogeny of cytokine responses to PHA from birth to adulthood. *Pediatr Res* 2019;86(1):63–70.
27. Cristiani L, Mancino E, Matera L *i sur.* Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. *Eur Respir J* 2020;55 (4):2000749.
28. Zhu L, Lu X, Chen L. Possible causes for decreased susceptibility of children to coronavirus. *Pediatr Res* 2020;8(10): 020–0892.
29. Imai Y, Kuba K, Ohto-Nakanishi T, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in disease pathogenesis. *Circ J* 2010;74(3):405–10.
30. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020;46(4):586–90.
31. Interim Guidance: Healthcare Professionals 2019-nCoV. Centers for Disease Control and Prevention official web page. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-criteria.html>. Pristupljeno 7. 4. 2020.
32. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W *i sur.* Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020. Online ahead of print. Dostupno na: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.
33. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19. European Medicines Agency official web page 2020 Mar 18. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>. Pristupljeno 9. 4. 2020.
34. Zheng F, Liao C, Fan Q-h *i sur.* Clinical Characteristics of Children with Coronavirus Disease 2019 in Hubei, China. *Curr Med Sci* 2020;40(2):275–80.
35. Sundaram M, Ravikumar N, Bansal A *i sur.* Novel Coronavirus 2019 (2019-nCoV) Infection: Part II – Respiratory Sup-

- port in the Pediatric Intensive Care Unit in Resource-limited Settings. *Indian Pediatr* 2020;57(4):335–42.
36. *Noninvasive Ventilatory Support in COVID-19: Friend or Foe?*. Medscape Pediatrics official web page [Medscape Medical News] 2020 Apr 7. Dostupno na: https://www.medscape.com/viewarticle/928259#vp_1. Pristupljeno 7. 4. 2020.
 37. *Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM i sur.* Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020;28:1–34.
 38. *Chen H, Guo J, Wang C i sur.* Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020;395(10226):809–15.
 39. *Zhu H, Wang L, Fang C i sur.* Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr* 2020;9(1):51–60.
 40. *Zeng L, Xia S, Yuan W i sur.* Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr* 2020;26(2763787).
 41. *Lu Q, Shi Y.* Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. *J Med Virol* 2020;1(10): 25740.
 42. *Li Y, Zhao R, Zheng S i sur.* Lack of Vertical Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, China. *Emerg Infect Dis.* Online ahead of print. 2020;26(6).



**SMJERNICE ZA HIGIJENU RUKU U ZDRAVSTVENIM USTANOVAMA
GUIDELINES ON HAND HYGIENE IN HEALTH CARE INSTITUTIONS**

<https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/lijecnicki-vjesnik/smjernice-za-higijenu-ruku-u-zdravstvenim-ustanovama/>

**PREPORUKE DRUŠTAVA HLZ-a
ZA VRIJEME TRAJANJA KORONAVIRUSNE BOLESTI COVID-19
RECOMMENDATIONS OF HLZ SOCIETIES
DURING THE COURSE OF CORONAVIRUS DISEASE COVID-19**

<https://www.hlz.hr/category/covid-19/>