

М.М. Шмаров^{1,2}, А.Э. Никонова¹, Е.С. Седова¹, Д.Ю. Логунов^{1,2}**РЕКОМБИНАНТНЫЕ АДЕНОВИРУСЫ ЧЕЛОВЕКА КАК ПЛАТФОРМА ДЛЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЭФФЕКТИВНЫХ И БЕЗОПАСНЫХ ВАКЦИН**¹ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ, ²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), г. Москва, РФ

Согласно официальным данным в России ежегодно регистрируются до 40 млн случаев инфекционных заболеваний, из них около половины у детей. Вакцинация позволяет существенно снизить заболеваемость различными инфекционными заболеваниями, такими как дифтерия, корь, столбняк, полиомиелит и др. Однако на сегодняшний день актуальна разработка новых безопасных и эффективных вакцинных препаратов. Одним из подходов в их разработке являются вакцины на базе различных вирусных векторов, в том числе на базе рекомбинантных аденовирусов человека. Такие препараты показали свою безопасность и эффективность в рамках доклинических и клинических испытаний, в том числе и в Российской Федерации.

Ключевые слова: рекомбинантный аденовирусный вектор, вакцины, доклинические и клинические испытания.

Цит.: М.М. Шмаров, А.Э. Никонова, Е.С. Седова, Д.Ю. Логунов. Рекомбинантные аденовирусы человека как платформа для создания новых эффективных и безопасных вакцин. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99 (6): 52–56.

М.М. Shmarov^{1,2}, A.E. Nikonova¹, E.S. Sedova¹, D.Y. Logunov^{1,2}**RECOMBINANT HUMAN ADENOVIRUSES AS A PLATFORM FOR THE CREATION OF NEW EFFECTIVE AND SAFE VACCINES**¹National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya, ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

According to official data, up to 40 million cases of infectious diseases are registered in Russia annually, half of them in children. Vaccination can significantly reduce the incidence of various infectious diseases, such as diphtheria, measles, tetanus, poliomyelitis, etc. However, development of new safe and effective vaccine preparations is still relevant. One of the approaches to their development is vaccines based on various viral vectors, including recombinant human adenoviruses. Such vaccines have shown their safety and effectiveness in preclinical and clinical trials, including trials in the Russian Federation.

Keywords: recombinant adenoviral vector, vaccines, preclinical and clinical trials.

Quote: M.M. Shmarov, A.E. Nikonova, E.S. Sedova, D.Y. Logunov. Recombinant human adenoviruses as a platform for the creation of new effective and safe vaccines. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2020; 99 (6): 52–56.

Важным маркером здорового развития современного общества являются показатели инфекционной заболеваемости и смертности. Согласно

официальным данным в России ежегодно регистрируется до 40 млн случаев инфекционных заболеваний, из них около половины – у детей.

Контактная информация:

Шмаров Максим Михайлович – д.б.н., зав. лабораторией молекулярной биотехнологии ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ, доц. каф. инфектологии и вирусологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) МЗ РФ
Адрес: Россия, 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, 18
Тел.: (499) 193-30-01, **E-mail:** mmshmarov@gmail.com
Статья поступила 9.10.20, принята к печати 24.11.20.

Contact Information:

Shmarov Maxim Mikhailovich – Doctor of Biological Sciences; head of the Laboratory of Molecular Biotechnology, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya; associate prof. of the Infectology and Virology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Address: Russia, 123098, Moscow, ul. Gamalei, 18
Phone: (499) 193-30-01,
E-mail: mmshmarov@gmail.com
Received on Oct. 9, 2020, submitted for publication on Nov. 24, 2020.

Лидирующие позиции сегодня занимают ОРВИ, острые кишечные инфекции, ветряная оспа [1]. В структуре смертности от инфекционных болезней взрослого населения ВИЧ-инфекция составляет свыше 50%, туберкулез – 32%, вирусные гепатиты, сепсис, менингококковая инфекция – свыше 5%. В то же время у детей на первом месте в структуре летальных исходов находятся внебольничные пневмонии – до 35% и менингококковая инфекция – до 25% [2]. Наиболее распространенная патология, на долю которой приходится до 90% всех инфекционных болезней, – острые респираторно-вирусные инфекции (ОРВИ). Из всех случаев ОРВИ 12–15% приходится на грипп. С этим вирусом связан целый ряд медицинских и социально-экономических проблем. Ежегодно во всем мире происходят сезонные эпидемии вируса гриппа, в результате которых обычно наблюдается примерно от 3 до 5 млн тяжелых случаев заболевания и от 250 000 до 500 000 летальных исходов [3]. В конце декабря 2019 г. в Китае (Ухань) было впервые зарегистрировано заболевание, вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2 и протекающее в виде острой респираторной инфекции. Течение болезни может быть от бессимптомного до тяжелого, во многих случаях с летальным исходом. 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о начале пандемии заболевания COVID-19. На 20 сентября 2020 г. во всем мире подтверждено 30,6 млн случаев заболевания и 950 000 смертей [4].

Как известно, первая попытка предотвращения инфекционного заболевания путем вакцинации была предпринята в XVII веке, когда Эдвард Дженнер привил ребенку коровью оспу, предотвратив последующее заражение оспой человека. С момента этого открытия был создан целый ряд вакцинных препаратов против многих опасных и распространенных инфекций. Именно с введением вакцинации в медицинскую практику связывают снижение заболеваемости дифтерией, корью, столбняком, туляремией, полиомиелитом и исчезновение такой опасной инфекции, как оспа [5]. Так, с началом проведения вакцинации в Советском Союзе отмечалось резкое падение заболеваемости корью в 500 раз, дифтерией в 200 раз, эпидемическим паротитом в 150 раз, коклюшем в 40 раз, столбняком в 50 раз. Отмечено сокращение заболеваемости гепатитом в первые годы вакцинации более чем в 4 раза [2].

Однако существующие на сегодняшний день вакцинные препараты против различных инфекционных заболеваний не лишены недостатков. Живые аттенуированные препараты способны вызывать наиболее сбалансированный иммунный ответ, включающий как гуморальное, так и клеточное звено иммунитета, однако они могут обладать остаточной вирулентностью. Кроме того, для некоторых вирусов, таких как вирус гриппа, не исключена возможность reassortации в клетках вакцинированного индивидуума вакцинного штамма и штамма вируса «дикого

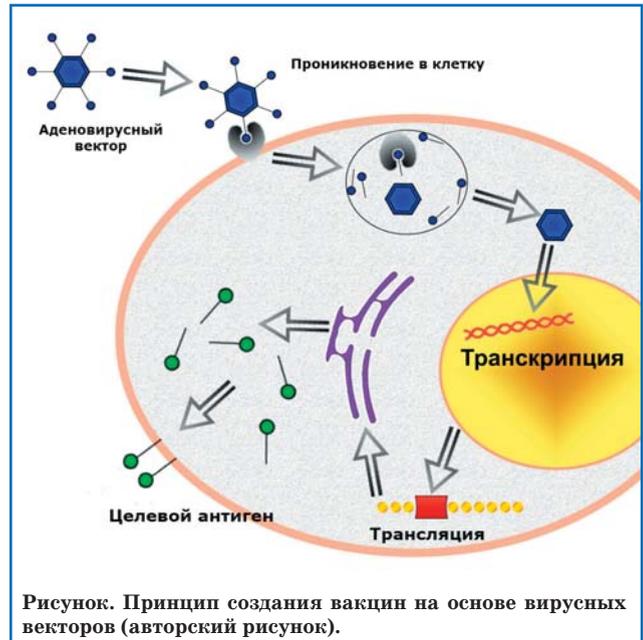


Рисунок. Принцип создания вакцин на основе вирусных векторов (авторский рисунок).

типа», что накладывает серьезные ограничения на вакцинацию во время эпидемического сезона. Инактивированные и субъединичные препараты более безопасны, однако все равно могут обладать реактогенностью, а кроме того, вызывают в основном только гуморальный иммунный ответ и почти не активируют Т-клеточное звено иммунитета. Многие препараты получают путем наращивания в эмбрионах птиц или первичных культурах клеток животных, что делает их не подходящими для иммунизации лиц с аллергиями на белки этих птиц и животных. Таким образом, на сегодняшний день актуальна разработка новых безопасных и эффективных вакцинных препаратов против различных инфекционных заболеваний.

Вакцины на основе вирусных векторов

Новым подходом в разработке современных вакцинных препаратов стали вакцины на базе различных вирусных векторов [6]. Принцип их создания заключается в том, что определенный ген или участок генома патогена встраивается в вектор-носитель, который затем используется для вакцинации. Такие препараты обеспечивают попадание генетического материала в клетки хозяина и экспрессию в них генов белков патогена. В результате экспрессируемые клетками организма антигены патогена распознаются иммунной системой, что приводит к индукции как гуморального, так и клеточного иммунного ответа [7]. Таким образом, подобные вакцины способны имитировать инфекцию для иммунной системы, но при этом не способны вызывать заболевание (см. рисунок).

Рекомбинантные аденовирусы человека

Одна из наиболее популярных платформ для создания векторных вакцин – рекомбинантные аденовирусы человека [8]. Основой для них служат аденовирусы человека различных серотипов, геном которых лишен области, ответствен-

ной за репликацию аденовируса. Вместо этого в геном аденовируса включена экспрессирующая кассета, несущая ген антигена целевого патогена. Применяемые для создания векторных вакцин аденовирусы человека хорошо изучены, их механизм проникновения в клетку естественный и обеспечивает длительную экспрессию клеткой целевого трансгена. Вакцины, созданные на платформе рекомбинантных аденовирусов, подходят как для инъекционного, так и для интраназального введения. Кроме того, в составе аденовирусов присутствуют молекулярные патоген-ассоциированные структуры, индуцирующие врожденный иммунитет и оказывающие дополнительное иммуностимулирующее действие [9].

Согласно данным сайта ClinicalTrials.gov в настоящее время клинические испытания (фаза 1–4) прошли или проходят более сотни вакцин на основе аденовирусных векторов. На сегодняшний день прошли первую фазу клинических испытаний (то есть доказали свою безопасность) такие препараты на основе рекомбинантных аденовирусов, как противогриппозные вакцины (содержат гены различных антигенов вирусов гриппа А и В), вакцины против малярии, лихорадки Эбола, туберкулеза, респираторно-синциального вируса и др. [10].

Преимущественным способом введения вакцин и кандидатных вакцин на основе рекомбинантных аденовекторов является внутримышечная иммунизация, в более редких случаях – внутрикожная и подкожная. Однако эффективность использования парентерального способа для введения вакцинных препаратов не всегда позволяет достичь необходимой напряженности иммунитета и/или приводит к индукции только IgG-ответа, что не всегда достаточно для эффективной защиты. Поэтому для вакцин против респираторных инфекций, таких как грипп [11], часто используется интраназальное введение в виде спрея или аэрозоля, а также пероральное введение в виде кишечнорастворимых капель [12]. Этот способ введения предпочтителен при вакцинации от заболеваний респираторного тракта. Ведущая роль в реализации защиты от всех респираторных инфекций принадлежит местному секреторному иммунитету, формирующемуся в слизистой оболочке верхних дыхательных путей. После интраназального введения экспрессия генов целевых антигенов в клетках верхних дыхательных путей имитирует естественный инфекционный процесс и стимулирует иммунный ответ. При течении респираторных инфекций, а также при интраназальном или пероральном введении живых аттенуированных и рекомбинантных векторных вакцин на слизистой оболочке активно вырабатываются секреторные антитела класса IgA, которые затем нейтрализуют вирусные частицы, подавляя их репродукцию в случае попадания вируса гриппа в носоглотку, что препятствует дальнейшему развитию инфекции [13]. Дополнительные пре-

имущества мукозальных вакцин – низкий риск случайного заражения во время иммунизации и низкая реактогенность [14]. Кроме того, интраназальный способ введения не требует прокалывания кожи и безболезнен, что является его несомненным преимуществом перед инъекционным, особенно при иммунизации детей.

Российские вакцины на основе рекомбинантных аденовирусов человека

В России в 2015 г. были зарегистрированы два вакцинных препарата против вируса лихорадки Эбола на основе вирусных векторов: Гам-Эвак и Гам-Эвак Комби [15]. В состав вакцина Гам-Эвак входят рекомбинантный аденовирус человека 5-го серотипа, экспрессирующий ген GP вируса лихорадки Эбола, и рекомбинантный аденовирус человека 5-го серотипа, экспрессирующий ген нуклеопротеина вируса лихорадки Эбола. В состав вакцины Гам-Эвак Комби входят рекомбинантные частицы на основе вируса везикулярного стоматита и рекомбинантный аденовирус человека 5-го серотипа, экспрессирующие ген GP вируса Эбола. Оба препарата показали свою безопасность и эффективность в клинических испытаниях. При проведении клинических испытаний вакцина Гам-Эвак Комби [15] вызвала сильный гуморальный и клеточный иммунный ответ у здоровых добровольцев. В частности, вакцина вызвала выработку высоких титров антител к вирусу Эбола у всех добровольцев уже через 28 дней после вакцинации, причем к 42-му дню наблюдалось повышение титров. При этом нейтрализующие антитела были обнаружены у 93% добровольцев. Вакцина показала себя безопасной для здоровых взрослых добровольцев, во время клинического испытания не зарегистрировано серьезных побочных эффектов, а также значительных изменений в показателях крови, мочи и в иммунных показателях. В результате клинических испытаний был сделан вывод о хорошей ее переносимости.

Первую фазу клинических испытаний окончил вакцинный препарат на базе рекомбинантного аденовируса человека 5-го серотипа против вирусов гриппа А широкого спектра действия, содержащий рекомбинантные аденовирусы человека 5-го серотипа, несущие гены консервативных антигенов вируса гриппа – ионного канала M2 и нуклеопротеина, а также консенсусного между различными субтипами вируса гриппа А гемагглютинаина, предназначенный для интраназального введения. Вакцина показала высокую иммуногенность и способность индуцировать клеточный иммунный ответ в доклинических исследованиях на животных [12]. При проведении первой фазы клинических испытаний случаев развития серьезных нежелательных явлений и непредвиденных нежелательных явлений не зарегистрировано. Нежелательные реакции, выявленные в ходе данного исследования, были легкой или средней степени тяжести. Изменения в показателях лабораторных тестов

не потребовали дополнительных лечебных мероприятий для их купирования. Переносимость исследуемого препарата, кроме случаев индивидуальной непереносимости, была расценена как хорошая. В результате предварительного изучения иммуногенности противогриппозной вакцины показана индукция антигенспецифического гуморального и клеточного иммунного ответа.

Кроме того, в Российской Федерации были успешно проведены доклинические исследования и первая фаза клинических испытаний вакцины на базе рекомбинантного аденовируса человека 5-го серотипа против коронавируса ближневосточного респираторного синдрома (БВРС-КоВ) [16]. В доклинических исследованиях показано, что у животных, вакцинированных препаратом против БВРС-КоВ, развивался мощный антителый и Т-клеточный иммунный ответ, в том числе происходила выработка вируснейтрализующих антител. При этом у грызунов и приматов напряженный гуморальный ответ к БВРС-КоВ сохранялся не менее 18 месяцев и животные были на 100% защищены от заражения даже через 7 месяцев после вакцинации [17]. В ходе первой фазы клинических испытаний показана ее безопасность. Переносимость исследуемого препарата, кроме случаев индивидуальной непереносимости, была расценена как хорошая.

В 2020 г. в России впервые в мире были зарегистрированы вакцинные препараты против нового коронавируса SARS-CoV-2 на базе рекомбинантных аденовирусов человека 5-го и 26-го серотипов, несущих ген спайк-белка коронавируса [18]. 11 августа 2020 г. (регистрационный номер LP-006395) был зарегистрирован препарат Гам-КОВИД-Вак (жидкая форма) и 26 августа 2020 г. (регистрационный № LP-006423) Гам-КОВИД-Вак-Лио (лиофилизированная форма). В доклинических испытаниях вакцины были продемонстрированы устойчивые гуморальные и клеточные иммунные ответы у нечеловекообразных приматов, обеспечивающие защиту от инфекции SARS-CoV-2. Также вакцина показала 100% защиту сирийских хомячков с ослабленным иммунным ответом против летальной дозы вируса SARS-CoV-2. При проведении клинических испытаний иммунизированные добровольцы показали схожие (или выше) уровни антител к вирусу SARS-CoV-2 с уровнями антител у людей, перенесших заболевание. Т-клеточный ответ у здоровых взрослых добровольцев после вакцинации был изучен путем оценки пролиферации CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток в ответ на стимуля-

цию антигеном и с помощью измерения уровня интерферона γ , продуцируемого в культуральную среду периферическими мононуклеарными клетками крови. Показано, что у добровольцев индуцировался значимый уровень Т-клеточного ответа на целевые антигены SARS-CoV-2. Также в результате клинических испытаний было показано, что вакцинный препарат хорошо переносится и не вызывает серьезных побочных эффектов у здоровых взрослых добровольцев.

Заключение

Таким образом, в доклинических испытаниях на животных различных вакцин на основе рекомбинантных аденовирусов человека продемонстрированы их высокая иммуногенность, способность индуцировать Т-клеточное звено иммунитета и протективные свойства. Клинические испытания показывают их безопасность и хорошую переносимость, а также способность индуцировать высокие уровни гуморального и клеточного иммунного ответа на целевой патоген у добровольцев. Можно сделать вывод, что рекомбинантные аденовирусы человека, несущие гены различных патогенов, показали себя многообещающей платформой для создания новых безопасных и эффективных вакцин, в том числе не требующих инъекционного введения.

Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Финансирование: все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

Конфликт интересов: все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

Примечание издателя: ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

Authors contribution: all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

Funding: all authors received no financial support for this manuscript.

Competing interests: the authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note: Pediatra LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Shmarov M.M.  0000-0002-5268-1296

Nikonova A.E.  0000-0002-7606-3310

Sedova E.S.  0000-0001-6959-9988

Logunov D.Y.  0000-0003-4035-6581

Литература

1. Мазанкова Л.Н., Горбунов С.Г. Инфекционные болезни у детей: актуальность и междисциплинарные аспекты подготовки педиатров в системе последипломного образования врачей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012; 57 (1): 4–7.

2. Любзин Ю.В. Управляемые и социально значимые

инфекции: проблемы и пути решения. Бюллетень медицинской науки. 2019; 3 (15): 39–43.

3. Емельянова А.Н., Елифанцева Н.В., Емельянов А.С., Чупрова Г.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа в пандемический период. Современные тенденции развития науки и технологий. 2016; 11 (5): 33–37.

4. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ). URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/> (дата обращения: 23.09.2020).
5. Логунов Д.Ю., Народицкий Б.С., Гинцбург А.Л., Воробьев А.А. Генетические вакцины. Вестник Российской Академии медицинских наук. 2005; 1: 14–19.
6. Hefferon KL. Virus expression vectors. Pharm. Pat. Anal. 2014; 2 (2): 249–260.
7. Седова Е.С., Щербинин Д.Н., Мигунов А.И., Смирнов Ю.А., Логунов Д.Ю., Шмаров М.М. и др. Гриппозные рекомбинантные вакцины. Acta Naturae. 2012; 4 (15): 17–27.
8. Wold WS, Toth K. Adenovirus vectors for gene therapy, vaccination and cancer gene therapy. Curr. Gene Ther. 2013; 13 (6): 421–433.
9. Atasheva S, Yao J, Shayakhmetov DM. Innate immunity to adenovirus: lessons from mice. FEBS Lett. 2019; 593 (24): 3461–3483.
10. Черенова Л.В., Каштиго Т.В., Саядян Х.С., Шмаров М.М. Разработка вакцин на основе аденовирусных векторов: обзор зарубежных клинических исследований (часть 2). Медицинская иммунология. 2017; 19 (4): 329–358.
11. Tutykhina I, Esmagambetov I, Bagaev A, Pichugin A, Lysenko A, Shcherbinin D, et al. Vaccination potential of B and T epitope-enriched NP and M2 against Influenza A viruses from different clades and hosts. PLoS ONE. 2018; 13 (1): e0191574.
12. Черенова Л.В., Каштиго Т.В., Саядян Х.С., Шмаров М.М. Разработка вакцин на основе аденовирусных векторов: обзор зарубежных клинических исследований (часть 1). Медицинская иммунология. 2017; 19 (2): 111–126.
13. Дорошенко Е.М., Григорьева Е.П. Безопасность, им-

муногенность и эффективность живых гриппозных аттенуированных интраназальных вакцин – опыт многолетнего применения в различных возрастных группах. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013; 4 (71): 67–73.

14. Lobaina Mato Y. Nasal route for vaccine and drug delivery: Features and current opportunities. Int. J. Pharm. 2019; 572: 118813.

15. Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, Dzharullaeva AS, Tukhvatulina NM, Shcheblyakov DV, et al. Safety and immunogenicity of GamEvac-Combi, a heterologous VSV- and Ad5-vectored Ebola vaccine: An open phase I/II trial in healthy adults in Russia. Hum. Vaccin. Immunother. 2017; 13 (3): 613–620.

16. Ожаровская Т.А., Зубкова О.В., Должилова И.В., Громова А.С., Гроусова Д.М., Тухватулин А.И. и др. Иммуногенность различных форм гликопротеина S коронавируса ближневосточного респираторного синдрома. Acta Naturae. 2019; 11, 1 (40): 38–47.

17. Ковыришина А.В., Должилова И.В., Гроусова Д.М., Балясин М.В., Ботииков А.Г., Панина Л.В. и др. Комбинированная векторная вакцина для профилактики ближневосточного респираторного синдрома индуцирует формирование длительного протективного иммунного ответа к коронавирусу БВРС-КоВ. Иммунология. 2020; 41 (2): 135–143.

18. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. Lancet. 2020; S0140–6736(20)31866-3.

РЕФЕРАТЫ

СРАВНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ COVID-19 И ТЯЖЕЛОГО ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО СИНДРОМА 2003 У КИТАЙСКИХ ДЕТЕЙ

Задача исследования – сравнить клинические и лабораторные особенности тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) 2003 и коронавирусной инфекции COVID-19 в двух педиатрических когортах, учитывая, что возбудители и патогены биологически схожи. В исследование были включены пациенты с SARS ($n=43$) и COVID-19 ($n=244$), госпитализированные в детские больницы Гонконга и Уханя. Сравнялись демографические данные, продолжительность пребывания в больнице, клинические и лабораторные характеристики. Результаты: в целом, 97,7% пациентов с SARS и 85,2% пациентов с COVID-19 имели эпидемиологические ассоциации с известными случаями. У значительно большего числа пациентов с SARS, чем у пациентов с COVID-19, развились лихорадка, озноб, миалгия, недомогание, насморк, боль в горле, выделение мокроты, тошнота, головная боль и головокружение. На момент госпитализации ни у одного пациента с SARS не было симптомов, тогда как у 29,1 и 20,9% пациентов с COVID-19 не было симптомов при поступлении и на протяжении всего пребывания в больнице соответственно. Дополнительный кислород потребовался большему количеству пациентов с SARS, чем паци-

ентам с COVID-19 (18,6 против 4,7%; $p=0,004$). Лишь 1,6% пациентов с COVID-19 и 2,3% пациентов с SARS нуждались в ИВЛ. Лейкопения (37,2 против 18,6%; $p=0,008$), лимфопения (95,4 против 32,6%; $p<0,01$) и тромбоцитопения (41,9 против 3,8%; $p<0,001$) значительно чаще встречались у пациентов с SARS, чем у пациентов с COVID-19. Продолжительность между положительным и отрицательным результатом нозофарингеального аспирата и продолжительность пребывания в больнице у пациентов с COVID-19 были одинаковыми, независимо от того, протекали ли они бессимптомно или с симптомами, что предполагает аналогичную продолжительность выделения вируса. Заключение: у детей с COVID-19 симптомы были менее выраженными, а гематологические данные более благоприятными, чем у детей с SARS.

Xiaoli Xiong, Gilbert T. Chua, Shuiqing Chi, Mike Yat Wah Kwan, Wilfred Hing Sang Wong, Aifen Zhou, Chi Chiu Shek, Keith T.S. Tung, Huan Qin, Rosa S. Wong, Xue Li, Peng Chen, Shuai Li, Celine S. Chui, Winnie W.Y. Tso, Marco H.K. Ho, Ian C.K. Wong, Godfrey C.F. Chan, Yu Lung Lau, Kenneth K.Y. Wong, Patrick H.Y. Chung, Hui Li, Paul K.H. Tam, Shao-tao Tang, Patrick Ip. The Journal of Pediatrics. 2020; 224: 30–36.