

COVID инфекция у детей. Протоколы лечения и особенности течения

Колесников А.Н., д.мед.н., зав. каф.
анестезиологии, реаниматологии и
неонатологии ГОО ВПО ДОННМУ
ИМ. М. ГОРЬКОГО, г. Донецк

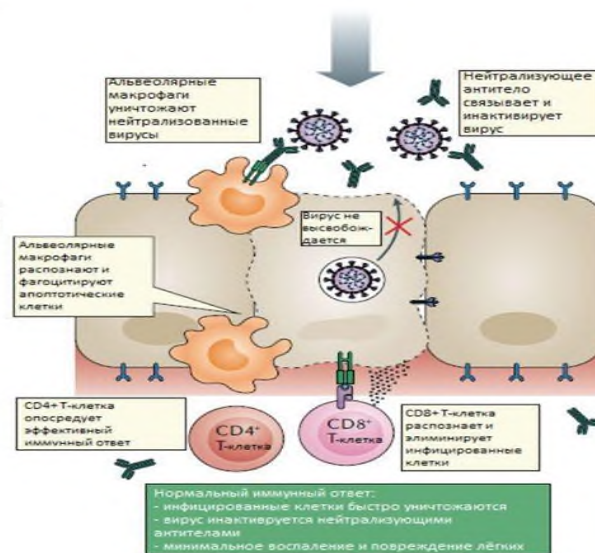
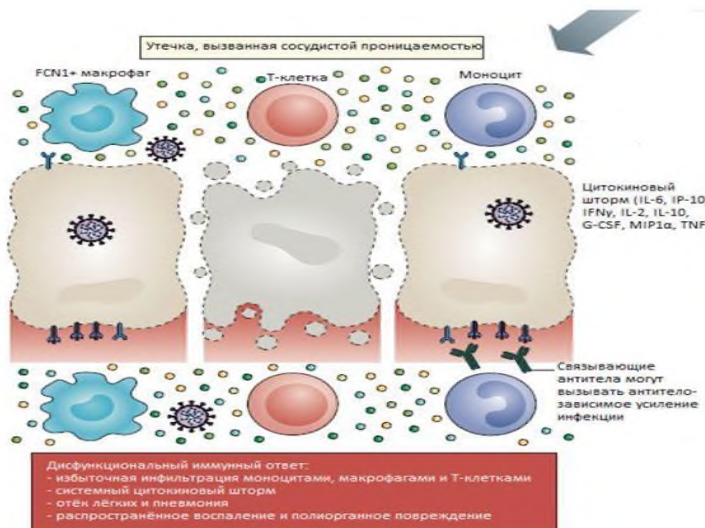
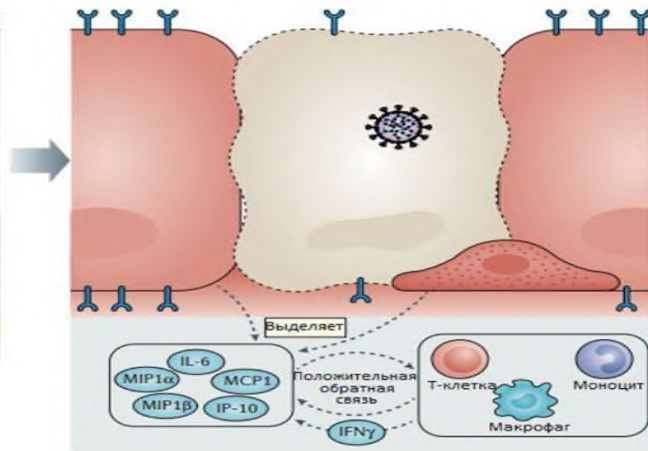
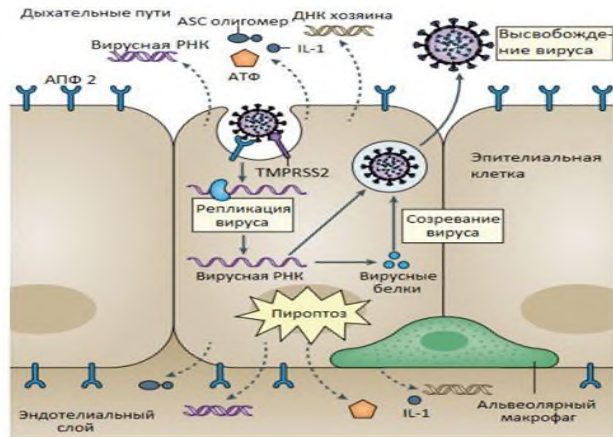
Поляхова Ю.В., врач-анестезиолог детский
ЦГКБ №1 г. Донецка

Донецк - 2021

Входные ворота возбудителя

Эпителий верхних дыхательных путей

Эпителиоциты желудка и кишечника

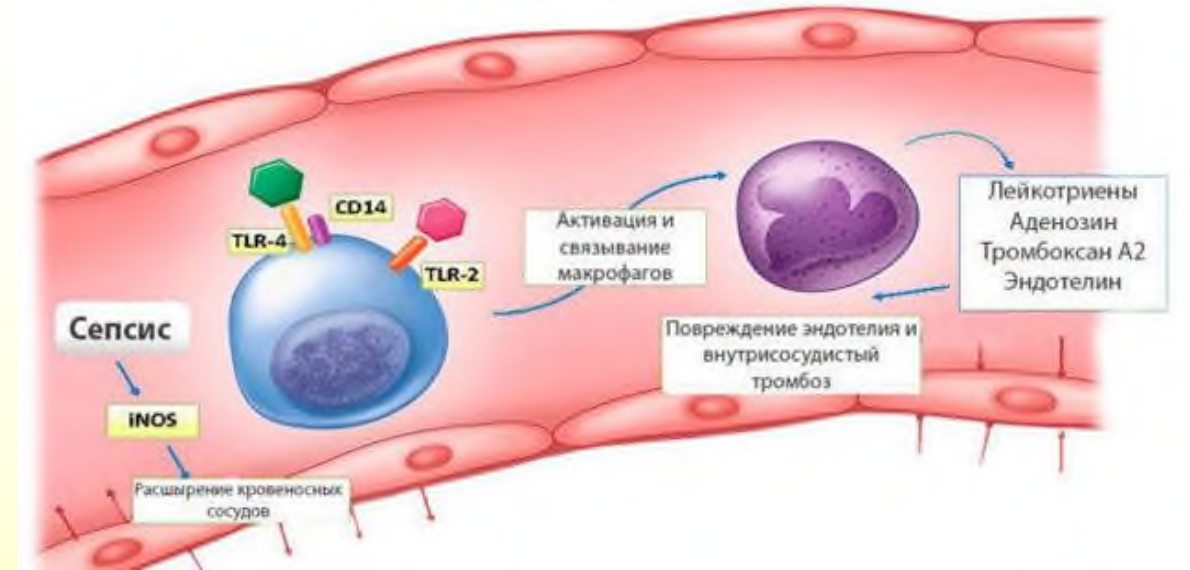


Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2).

АПФ2 располагается в цитоплазматической мембране многих типов клеток человека, в том числе в альвеолярных клетках II типа в легких и энтероцитах тонкого кишечника, эндотелиальных клетках артерий и вен, клетках гладкой мускулатуры артерий, макрофагов.

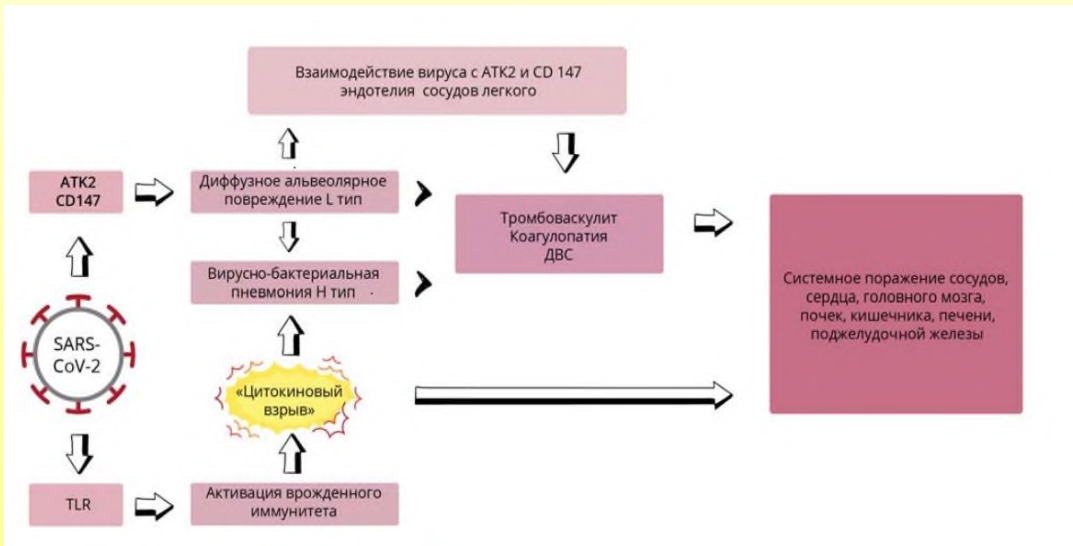
По имеющимся данным, дети болеют реже, имеют менее выраженную клиническую симптоматику, реже требуют госпитализации, заболевание у них протекает легче, но это не исключает случаев тяжелого течения

Изменения иммунокомпетентных органов изучены недостаточно, обсуждается возможность специфического поражения лимфоцитов с их апоптозом и пироптозом (лежит в основе характерной и прогностически неблагоприятной лимфопении), синдрома гиперактивности макрофагов и гемофагоцитарного синдрома, нетоза нейтрофильных лейкоцитов (как одной из причин синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС)).



Установлено, что диссеминация SARS-CoV-2 из системного кровотока или через пластинку решетчатой кости приводит к поражению головного мозга.

Изменение обоняния (аносмия) у больных на ранней стадии заболевания свидетельствует о поражении ЦНС вирусом через обонятельный нерв, а также о морфологически продемонстрированном вирусном поражении клеток слизистой оболочки носа.



ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

У ВЗРОСЛЫХ

- двусторонняя пневмония (вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией)
- 3-4% пациентов зарегистрировано развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС)
- гиперкоагуляционный синдром с тромбозами и тромбоэмболиями
- поражение других органов и систем (центральная нервная система, миокард, почки, печень, желудочно-кишечный тракт, эндокринная и иммунная системы)
- развитие сепсиса и септического шока.
- цитокиновый шторм с проявлениями подобными первичному и вторичному гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу (ГЛГ) или синдрому активации макрофагов (САМ).

У ДЕТЕЙ

- пневмония без дыхательной недостаточности
- пневмония с развитием острой дыхательной недостаточности
- острый респираторный дистресс синдром
- Мультисистемный воспалительный синдром (MIS-C), протекающий с симптоматикой неполного синдрома Кавасаки, а также гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом/ синдромом активации макрофагов.

ВАРИАНТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ

У ВЗРОСЛЫХ

Инкубационный период составляет от 2 до 14 суток, в среднем 5-7 суток

- Т тела < 38 °С
- Кашель
- Слабость
- Боли в горле
- Отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения.

У ДЕТЕЙ

Инкубационный период колеблется от 2 до 10 дней, чаще составляет 2 дня

Легкое течение

- Лихорадка < 38,5 °С
- Симптомы интоксикации (слабость, миалгия)
- Поражение верхних дыхательных путей (кашель, боль в горле, заложенность носа).
- Аускультативных изменений в легких нет.
- Может не быть лихорадки или наблюдаться только гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота, боль в животе и диарея) или только кожные высыпания.

Кожные проявления COVID-19

Возможны как у взрослых, так и у детей

Ангииты кожи:

- имеют инфекционно-аллергический генез
- Повреждение дермы циркулирующими иммунными комплексами в виде депозитов с вирусными антигенами.
- Особая форма, ассоциированная с COVID-19 - акроваскулиты.



Папуло-сквамозные сыпи и розовый лишай:

- инфекционно-аллергические поражения кожи
- Особенностью при короновирусной инфекции является отсутствие «материнской бляшки» (самого крупного элемента, возникающего первым).



Папуло-везикулезные высыпания (по типу милиарии или эккринной потницы):

- Возникают на фоне субфебрилитета с повышенным потоотделением у пациентов
- В отличие от милиарии высыпания при COVID-19 характеризуются обширностью поражений



Кореподобные сыпи и инфекционные эритемы:

- напоминают характерные для кори или других вирусных инфекций.



Артифициальные поражения:

- Следствие вынужденного длительного пребывания в пронопозиции с целью улучшения дыхательной функции.



Токсидермии:

- являются следствием индивидуальной непереносимости пациентами определенных лекарственных препаратов.



Крапивница:

- уртикарные высыпания могут быть предвестником начала COVID-19 или возникают вместе с ее первыми симптомами.
- Акральное расположение волдырей на фоне COVID-19



Среднетяжелое течение

У ВЗРОСЛЫХ

- Т тела > 38 °С, ЧДД > 22/мин
- Одышка при физических нагрузках
- Изменения при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения
- SpO₂ < 95%
- СРБ сыворотки крови >10 мг/л

У ДЕТЕЙ

- Лихорадка > 38,5 °С
- Кашель (сухой непродуктивный)
- Пневмония, но нет явных признаков дыхательной недостаточности (одышка)
- Гипоксемия, SpO₂ составляет > 93%
- На компьютерной томограмме (КТ) грудной клетки выявляются незначительные изменения в легких, типичные для вирусного поражения легких легкой или среднетяжёлой степени (КТ1-2)

Тяжелое течение

У ВЗРОСЛЫХ

- ЧДД > 30/мин
- SpO₂ ≤ 93%, PaO₂ /FiO₂ ≤ 300 мм рт.ст.
- Снижение уровня сознания, агитация
- Нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт.ст., диурез менее 20 мл/час)
- изменения в легких при КТ (RO), типичные для вирусного поражения
- лактат артериальной крови > 2 ммоль/л
- qSOFA > 2 баллов

У ДЕТЕЙ

- Симптомы ОРВИ, которые могут сопровождаться симптомами со стороны желудочнокишечного тракта (диарея)
- Дыхательная недостаточность (одышка с центральным цианозом)
- SpO₂ составляет 93%
- Признаки пневмонии на рентгенограмме и КТ органов грудной клетки, типичные для вирусного поражения легких тяжелой или критической степени (КТЗ-4)

Крайне тяжелое течение

У ВЗРОСЛЫХ

- Стойкая фебрильная лихорадка
- ОРДС
- ОДН с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляция легких)
- Септический шок
- Полиорганная недостаточность
- изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения критической степени или картина ОРДС

В случае критического течения COVID-19 развивается:

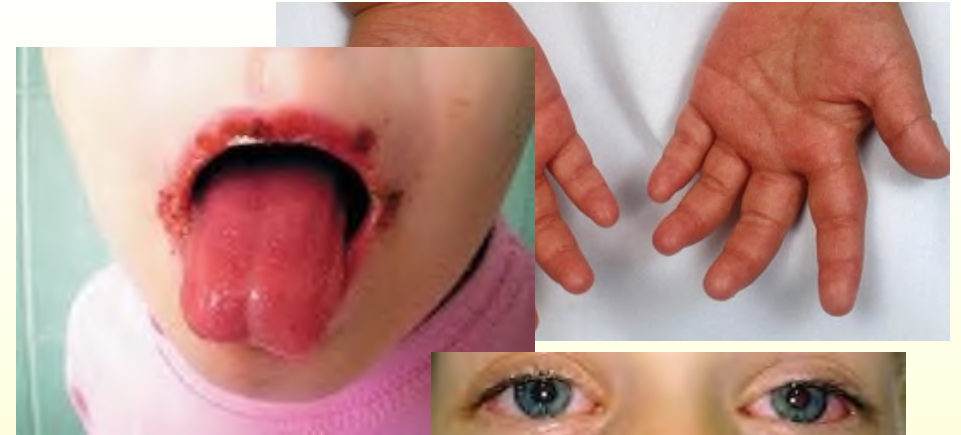
- васкулярная эндотелиальная дисфункция
- коагулопатия
- тромбозы с наличием антител к фосфолипидам, с клинической картиной, напоминающей катастрофический антифосфолипидный синдром.

У ДЕТЕЙ

- Критическая форма – **мультисистемный воспалительный синдром** (цитокиновый шторм, Кавасаки-подобный синдром)
- Лихорадка > 24 ч
- Мультисистемное (> 2) вовлечение различных органов (поражение сердца, почек, центральной нервной системы, респираторные симптомы, возможно развитие ОРДС, гастроинтестинальные симптомы, гематологические нарушения, кожные высыпания, миалгии, артралгии)
- Повышение различных лабораторных маркеров
- Гиперкоагуляция, ДВС-синдром
- Возможно развитие теплового вазоплегического шока, рефрактерного к коррекции объема циркулирующей крови, требующего введения норадреналина.

Мультисистемный воспалительный ответ у детей имеет симптомы присущие гипервоспалительным синдромам при болезни Кавасаки а именно:

- неэкссудативный конъюнктивит**
- поражения слизистой оболочки полости рта**
- кожные проявления (ладонная или подошвенная эритема, отек, шелушение, эритродермия)**
- шейная лимфаденопатия, артериальная гипотония**
- поражения почек, печени, костного мозга,**
- наличие острого респираторного дистресс-синдрома (возможно как проявление васкулита легочных сосудов)**
- некроз мягких тканей**



Лабораторная диагностика гипервоспалительного синдрома

У ВЗРОСЛЫХ

- **С-реактивный белок** - основной лабораторный маркер активности процесса в легких.
- Повышение **прокальцитонина** свидетельствует о присоединении бактериальной инфекции
- У большинства пациентов наблюдается нормальное число лейкоцитов, у одной трети обнаруживается лейкопения, лимфопения присутствует у 83,2% пациентов
- Возрастание **D-димера** в 3-4 раза более возрастной нормы и удлинение протромбинового времени
- Умеренная **тромбоцитопения**
- Контроль **тропонина**, как маркера миокардиального стресса

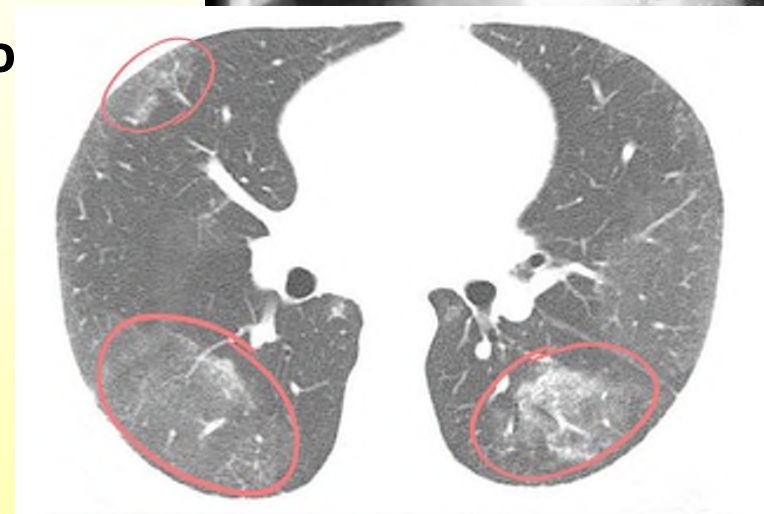
У ДЕТЕЙ

- Нейтрофильный лейкоцитоз с лимфопенией, **высокий нейтрофильно-лимфоцитарный индекс**
- Коагулопатия (тромбоцитопения, гипофибриногенемия и значительное повышение D-димера крови)
- Повышение белков острой фазы (в особенности С-реактивного белка и **ферритина**)
- Ускоренная СОЭ
- Повышение уровня печеночных трансаминаз (как следствие вовлечения в процесс гепатоцитов)
- Гипоальбуминемия.

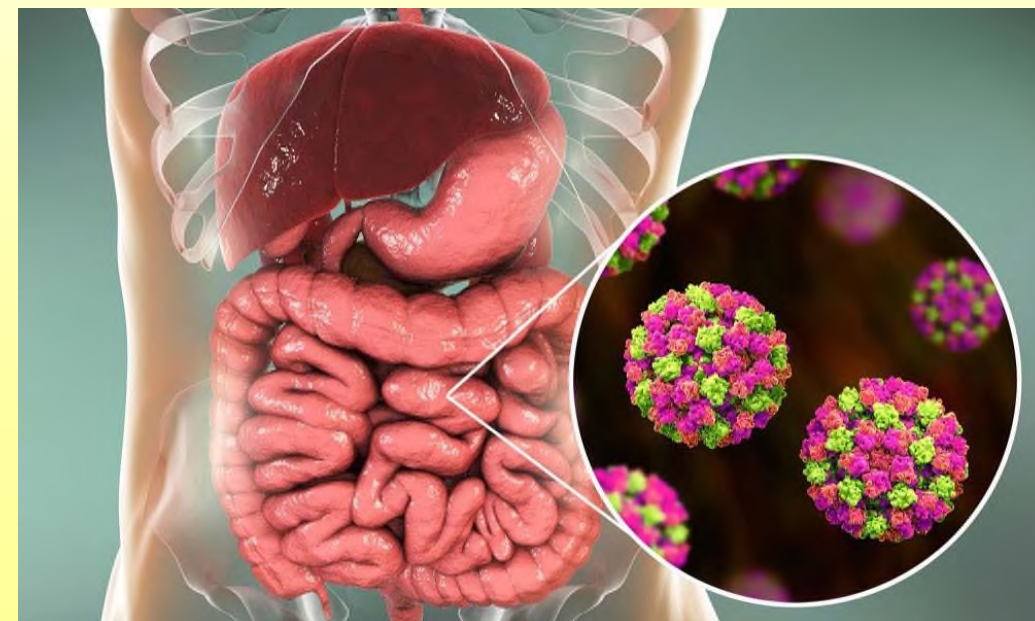
Личные наблюдения в детском отделении интенсивной терапии

Выборку составили 15 детей с подтвержденным диагнозом в возрасте от 1 до 15 лет.

- У 7 из 15 пациентов заболевание развилось остро, со стремительным ухудшением.
- У **100 % детей отмечалась фебрильная** лихорадка длительностью от 1 до 10 дней, а также нарушение общего состояния в виде слабости, ухудшения аппетита, головной боли, сонливости.
- У 11 из 15 (**73,3%**) детей наблюдались клинические **проявления бронхо-пневмонии**: одышка с участием вспомогательной мускулатуры, тахипное, снижение сатурации кислорода до 75-88%, цианоз носогубного треугольника, акроцианоз и «мраморный» рисунок на коже туловища и конечностей, непродуктивный кашель, перкуторные и аускультативные данные: локальное притупление легочного звука и/или коробочный оттенок звука при перкуссии, двусторонние крепитации, ослабление дыхания, свистящие хрипы.



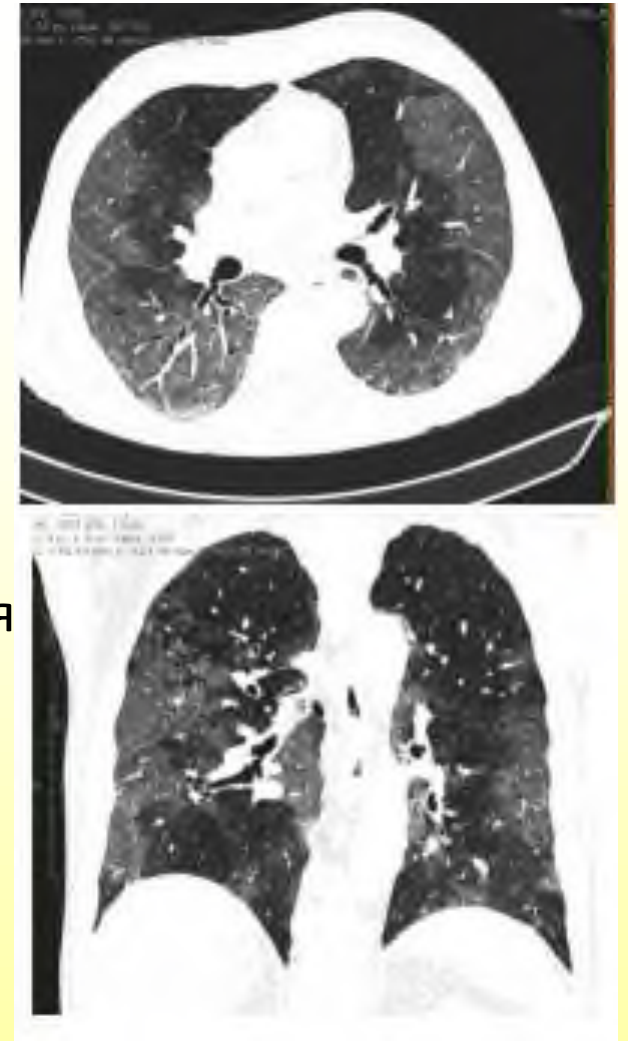
- У 5 из 11 (**45,5%**) детей диагноз двусторонней бронхопневмонии был **подтвержден результатами обзорной рентгенографии** органов грудной клетки.
- У 6 из 11 (**54,5%**) детей с клиникой пневмонии отмечалась **выраженная кислородозависимость** с необходимостью проведения постоянной респираторной поддержки увлажненным кислородом длительностью от 3 до 7 дней.
- Один ребенок нуждался в продленной искусственной вентиляции легких.
- У **4 детей с пневмонией** в разгар заболевания имели место нарушения работы желудочно-кишечного тракта: **рвота, диарея от 6 до 11 раз в сутки, абдоминальная боль** (инфицирование внутри отделения возбудителями ОКИ было исключено).



- **2 из 15 детей** с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 имели клиническую картину **лакунарной ангины** с выраженным интоксикационным синдромом.
- **Один ребенок** находился с ДЗ: «**Мультисистемный воспалительный синдром**, ассоциированный с COVID-19: с поражением слизистых, кожи, мышц, суставов, мозговых оболочек, печени».
- **Поражения кожи** и слизистых отмечались у 4 из 15 пациентов.
- Неврологические нарушения отмечались у 4 из 12 пациентов и не имели общих признаков.
- У одного из детей, поступившего с дыхательной недостаточностью, в дальнейшем развился **церебральный инфаркт** с последующими признаками субарахноидального кровоизлияния слева в височно-лобном отделе и гидроцефалией, грубое поражение головного мозга и развившийся в последствии аспалический синдром.
- Так же был отмечен случай развития **листериозного менингита** на фоне спровоцированного иммуниета во время течения COVID-19.

Инструментальная диагностика

- **Компьютерная томография (КТ)** органов грудной клетки рекомендуется всем пациентам с подозрением на пневмонию, вызванную инфекцией COVID-19
- При отсутствии возможности выполнения компьютерной томографии – **обзорная рентгенография органов грудной клетки** в передней прямой и боковой проекциях
- При рентгенографии грудной клетки основными проявлениями пневмонии являются двусторонние инфильтраты в виде **«матового стекла»** или консолидация легочной ткани, могут визуализироваться двусторонние сливные инфильтративные затемнения, имеющие преимущественное распространение в нижних и средних зонах легких.
- При развитии **мультисистемного воспалительного синдрома, вторичного гемофагоцитарного синдрома** возможно прогрессирующее поражение легких, развитие геморрагического альвеолита, альвеолярного и интерстициального отека легких по типу ОРДС, плеврита, оппортунистической интерстициальной пневмонии, бактериальной, грибковой пневмонии, тромбоэмболии легочной артерии, инфаркта легких.



Многочисленные выраженные двусторонние субплевральные уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла»

ЭТИОТРОПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

У ВЗРОСЛЫХ

Фавипиравир – синтетический противовирусный препарат, селективный ингибитор РНК-полимеразы, активный в отношении РНК-содержащих вирусов

Ремдесивир выступает в качестве аналога АТФ и конкурирует с природным АТФ-субстратом за включение в формирующиеся РНК-цепи с помощью РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса SARS-CoV-2, что приводит к задержанному обрыву цепи во время репликации вирусной РНК.



У ДЕТЕЙ

В настоящее время доказательная база по эффективности противовирусных препаратов для лечения инфекции COVID-19 у детей отсутствует.

Интраназальные формы ИФН- α и противовирусные препараты с широким спектром активности (умифеновир)

Искусственные моноклональные антитела обладают вируснейтрализующим действием в отношении SARS-CoV-2 - не зарегистрирован в РФ.



Антиковидная плазма от доноров-реконвалесцентов (лиц с подтвержденным случаем COVID-19 в стадии выздоровления) используется с целью лечения заболеваний, характеризующихся эпидемическими вспышками и отсутствием специфического лечения, основано на концепции пассивной иммунизации.

У детей применяется Иммуноглобулин человеческий нормальный при Кавасаки-подобной синдроме в дозе до 2 г/кг/массы тела.

У взрослых используются Препараты иммуноглобулина. Действующим началом препарата являются иммуноглобулины класса G (не менее 95%), обладающие активностью антител к SARS-CoV-2, полученные из пула плазмы доноров.



ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

У ВЗРОСЛЫХ

У ДЕТЕЙ

Глюкокортикостероиды

- В амбулаторных условиях – ингаляции **будесонида** (800 мкг 2 р/с)
- При тяжелом течении **дексаметазон** в дозе 16-24 мг/сутки в/в за 1-2 введения
- или **метилпреднизолон** в дозе 125 мг/введение/в/в каждые 6-12 ч или 250 мг/введение/в/в одномоментно.
- Максимальная доза ГКС применяется в течение 3-4 суток, а затем снижается при стабилизации состояния
- Доза ГКС снижается на 20-25% на введение каждые 1-2 суток, далее на 50% каждые 1-2 суток до полной отмены.

При MIS-C:

- **дексаметазон** в дозе 10 мг/м²/сутки в/в за 1 или 2 введения в течение 3-4 суток
- **метилпреднизолон** в дозе 0,5-1 мг/кг на введение внутривенно каждые 12 часов.
- В дальнейшем необходимость применения поддерживающей дозы метилпреднизолона в дозе 8-12 мг/сут.
- Метилпреднизолон/дексаметазон отменяются равномерно на каждое введение, доза препарата снижается на 15-20% каждые 1-2 суток в течение 3-4 суток и на 50% каждые 1-2 суток под контролем показателей активности мультисистемного воспаления

У ВЗРОСЛЫХ

С целью иммуносупрессии рекомендуется назначение

- **ингибиторов янус-киназ 1,2**
(тофацитиниба или барицитиниба)
- **ингибитора интерлейкина 17А** (нетакимаба)
- **антагониста рецептора ИЛ-6** левелимаба
- **блокатора ИЛ-6** олокизумаба

У ДЕТЕЙ

- **моноклональные антитела к ИЛ-6 рецептору**
(оцилизумаб в дозе 4-8 мг/кг внутривенно однократно)
- **блокаторы ИЛ-1**
- **ингибиторов янус-киназ 1,2**
(тофацитиниба или барицитиниба)
- **Ингибитор рецепторов ИЛ-1 β**
(канакинумаб в дозе 4-8 мг/кг)

Назначение вышеперечисленных генноинженерных биологических препаратов повышает риск развития вторичной бактериальной инфекции

Коагулопатия при COVID-19

У ВЗРОСЛЫХ

Больным со среднетяжёлой формой, которые лечатся амбулаторно и имеют высокий риск венозных тромбоэмболических осложнений, низкий риск кровотечений показаны:

профилактические дозы низкомолекулярного гепарина (НМГ)/фондапаринукса

При отсутствии НМГ/НФГ применяются прямые пероральные антикоагулянты:

ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в сутки

апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки.

В качестве препарата второй линии может идти **дабигатрана этексилат.**

У ДЕТЕЙ

Для профилактики в стационаре используют НМГ и отдают предпочтение

далтепарину натрия - Фрагмин (разовые дозы (стартовые) – с периода новорожденности до 1 года – 150 Ед /кг; 1г-12 лет – 125 Ед/кг > 12 лет 100 Ед/кг.)

При отсутствии НМГ или почечной недостаточности используют:

НМГ – гепарин (лечебная доза 150-200 ЕД/кг/разовая доза, вводится подкожно каждые 12 часов).

В случае тромбоцитоза дополнительно назначается антиагрегантная терапия

ацетилсалициловая кислота (3-5 мг/кг/сутки)

Препаратом выбора может служить **клопидогрел** (1-3 мг/кг/сутки).

У пациентов с иммунной тромбоцитопенией, вызванной гепарином, а также при исходно низком количестве тромбоцитов рекомендуется использовать фондапаринукс натрия.

Инфузионная терапия

У ВЗРОСЛЫХ

- суточная потребность в жидкости обеспечивается преимущественно за счет **пероральной регидратации** и рассчитывается с учетом пат.потерь
- соблюдать нулевой или отрицательный гидробаланс
- Объем инфузионной терапии должен составлять **10-15 мл/кг/сут.**
- **чем меньше скорость введения жидкости, тем безопаснее для пациента.**
- При снижении объема диуреза, повышении артериального давления, увеличении количества хрипов в легких, снижении гематокрита (ниже 0,35) объем парентерально вводимой жидкости должен быть уменьшен
- избыточные трансфузии жидкостей могут ухудшить насыщение крови кислородом, особенно в условиях ограниченных возможностей ИВЛ, а также спровоцировать или усугубить проявления ОРДС

У ДЕТЕЙ

- избегать позитивного водного баланса/гиперволемии.
- дегидратация I степени - **оральная регидратация** с помощью гипоосмолярных электролитных растворов
- дегидратация II и III степени - инфузионная терапия.
- Объем инфузионной терапии должен рассчитываться исходя из средней возрастной потребности в жидкости и пат.потери.
- При ДН и/или ОРДС целесообразно ограничить **объём вводимой жидкости до 60-50%** от физиологической потребности.
- При тяжелой гиповолемии - однократная волевическая нагрузка сбалансированным кристаллоидным раствором в объеме **20 мл/кг в течение 30 – 60 минут** с оценкой эффекта.

Симптоматическое лечение для взрослых и детей

Продуктивный кашель с вязкой мокротой - **ацетилцистеин, амброксол, карбоцистеин**

Бронхообструктивный синдром - **ингаляции сальбутамола, фенотерола, с применением комбинированных средств (ипратропия бромид+фенотерол)**

Применение препаратов экзогенного сурфактанта - один из перспективных методов лечения ОРДС, ассоциированного с COVID-19, является

Купирование лихорадки - жаропонижающие препараты, например, **парацетамол или ибупрофен**

Антибактериальная терапия

Подавляющее большинство пациентов с COVID-19, особенно при легком и среднетяжелом течении, НЕ НУЖДАЮТСЯ в назначении антибактериальной терапии.

Антибактериальная терапия назначается только при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции:

- **повышение ПКТ более 0,5 нг/мл, появление гнойной мокроты**
- **лейкоцитоз $> 12 \times 10^9$ /л (при отсутствии предшествующего применения глюкокортикоидов)**
- **повышение числа палочкоядерных нейтрофилов более 10%.**

При развитии бактериальной инфекции вне стационара или в первые 48 ч пребывания в стационаре антибактериальная терапия соответствует таковой при внебольничной пневмонии.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!