

COVID-19 у дітей



- Алла Волоха
- Зав. кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НУОЗУ імені П. Л. Шупика, проф., д.м.н.

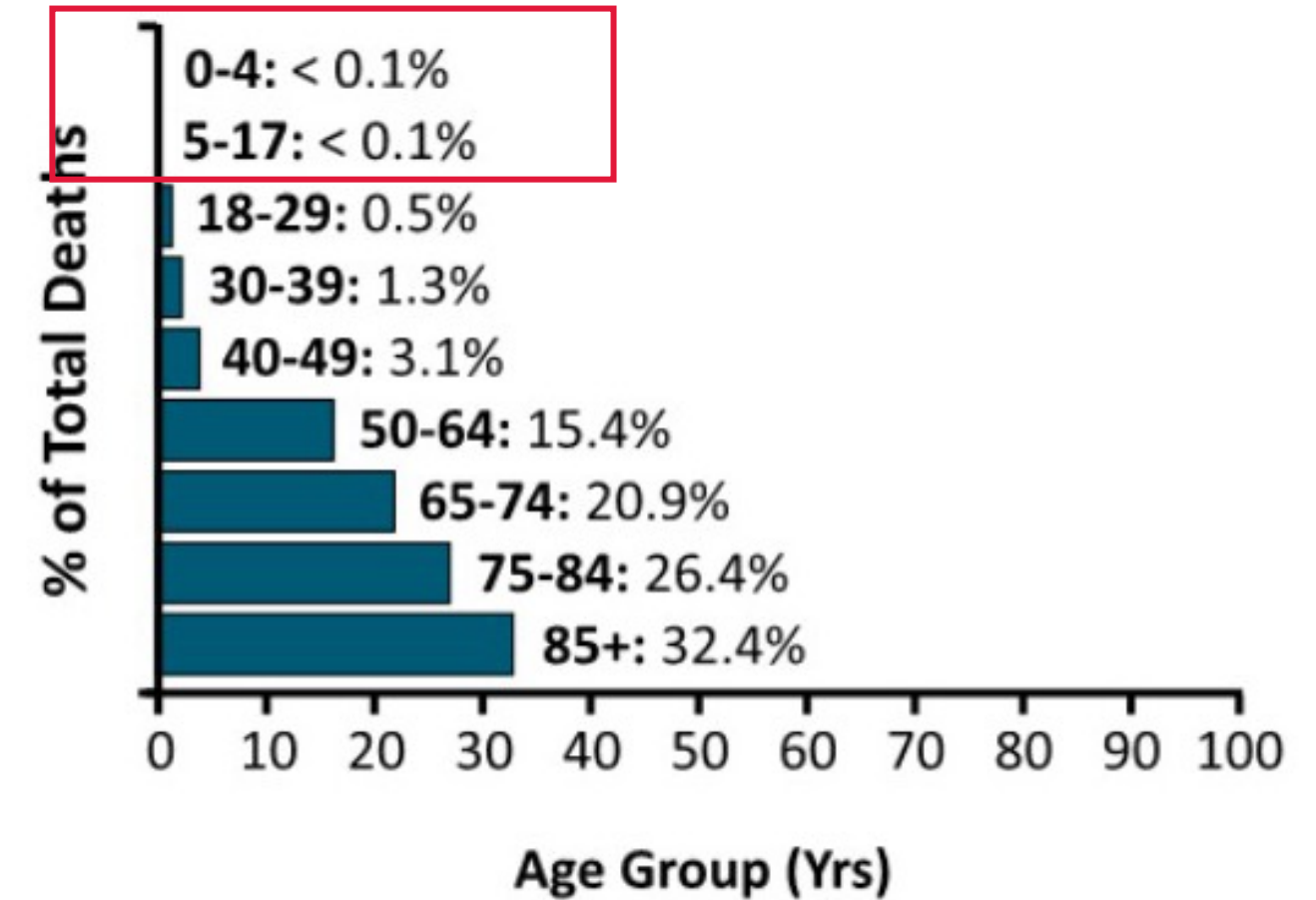
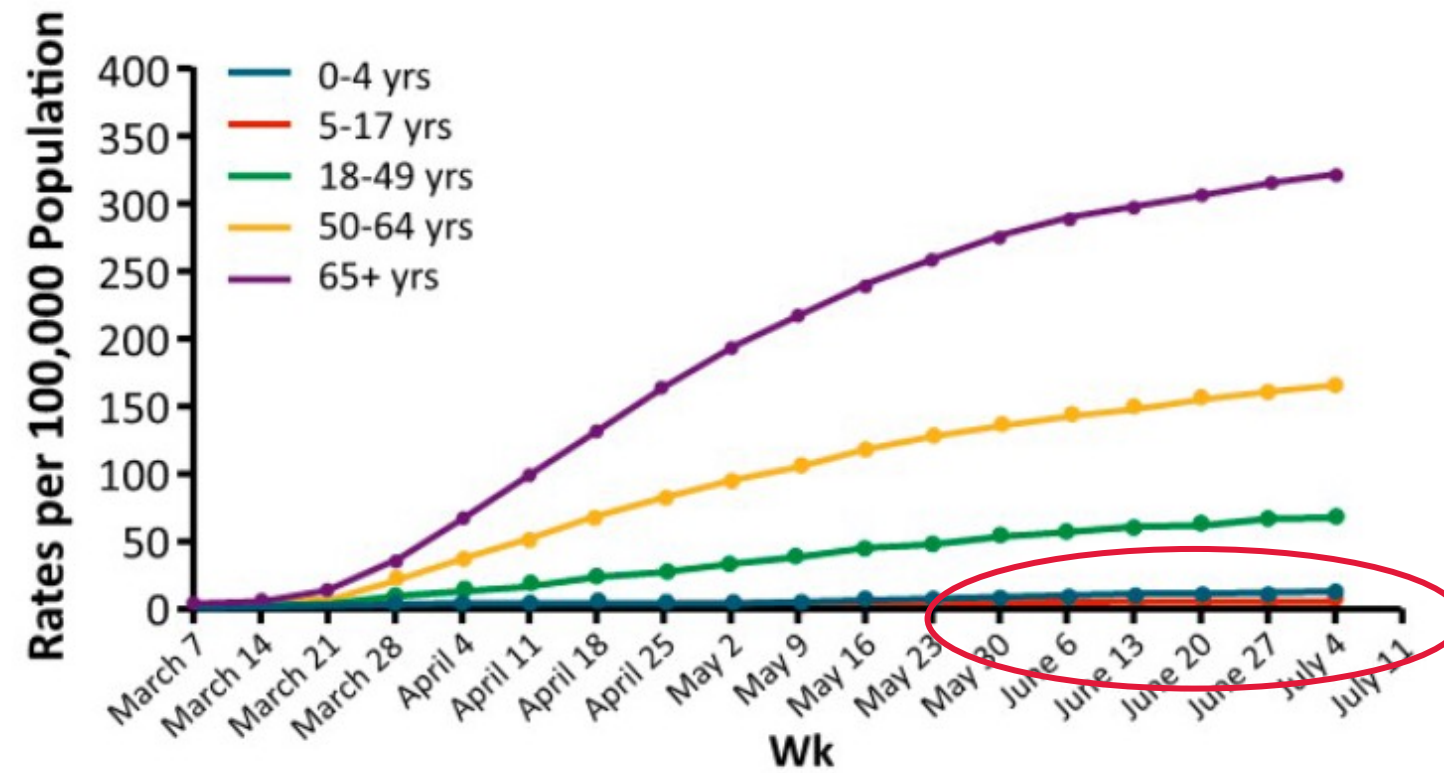
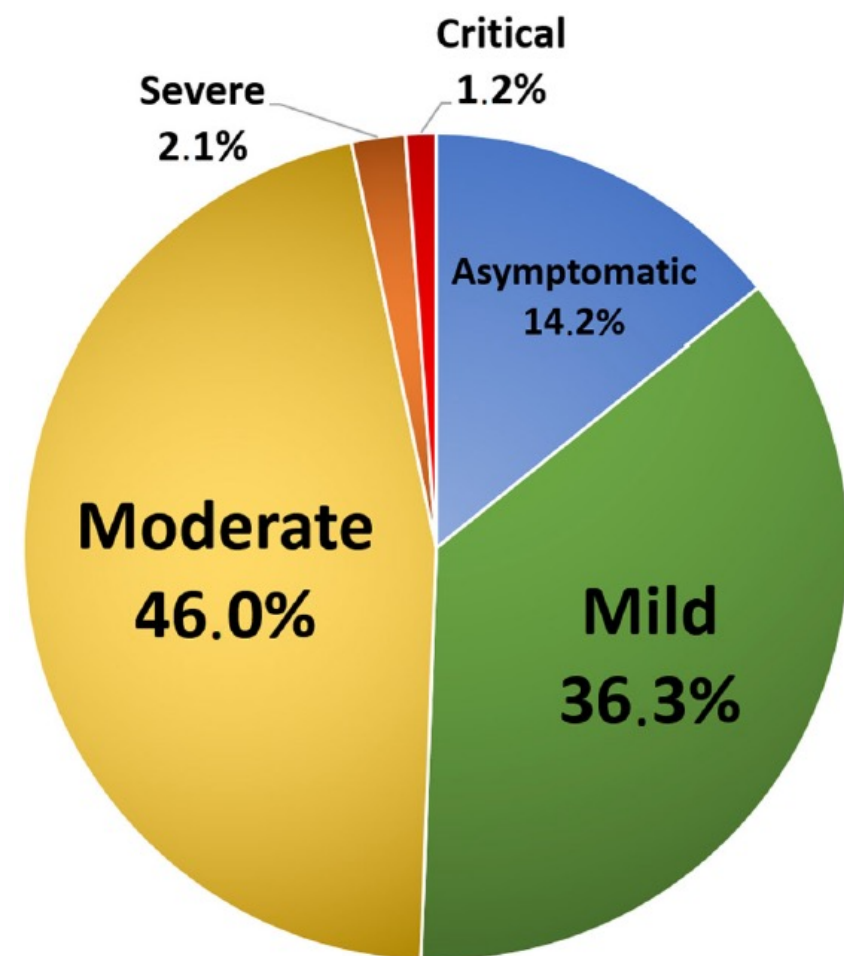
- COVID-19 у дітей

COVID-19 у дітей – план лекції

- COVID-19 у дітей
- Епідеміологічні особливості
- Особливості перебігу
- Лікування
- Постковідні стани у дітей
- Мультисистемний запальний синдром, асоційований з COVID-19
- Профілактика COVID-19 у дітей

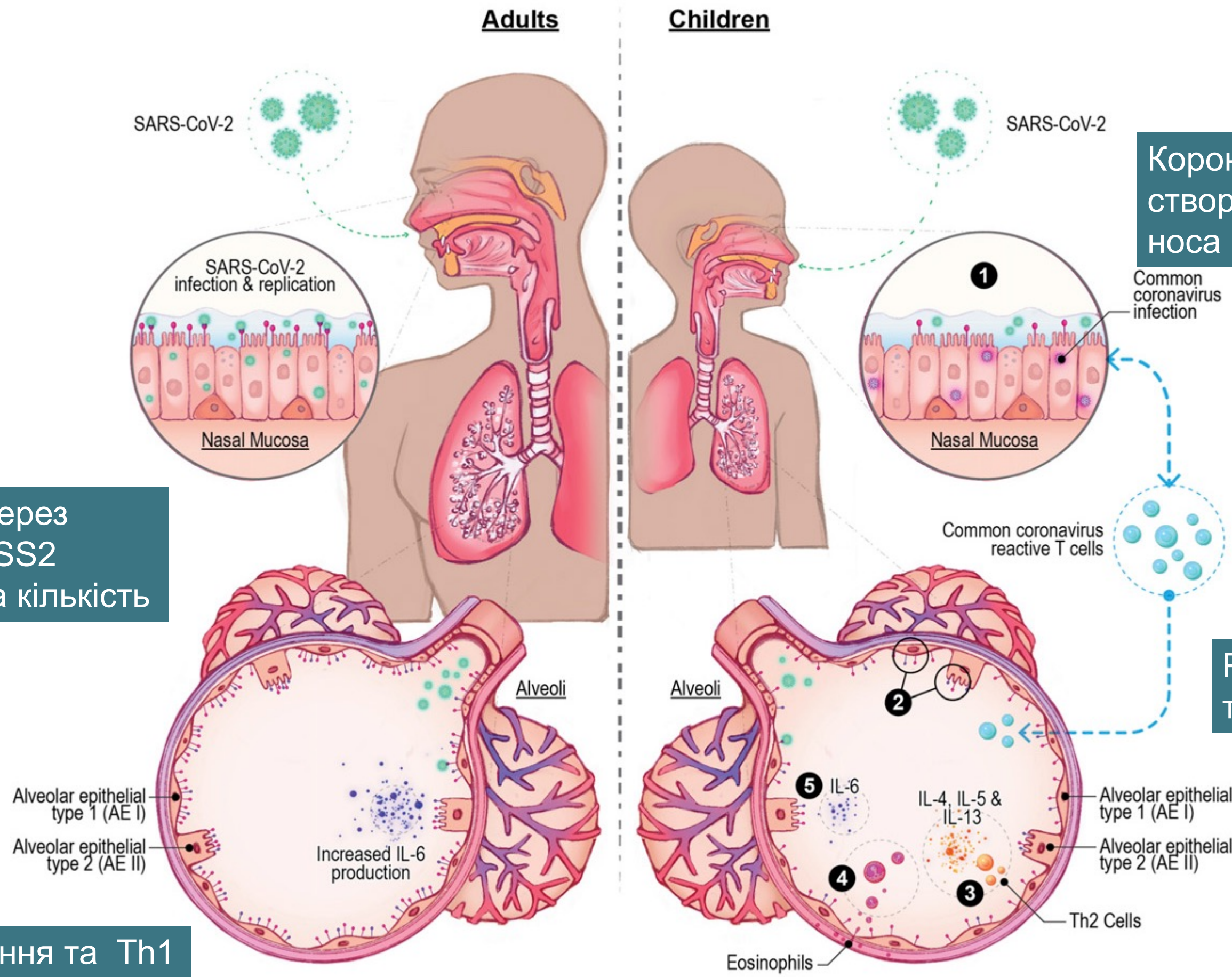
Особливості перебігу COVID19 у дітей

Severity of illness in children with COVID-19



- Важкий перебіг та смертельні випадки у дітей рідкісні
- Важкі форми <1% порівняно з 15% у літніх людей
- Важкі форми частіше у дітей <1 року та > 15 років
- 30-50% безсимптомні

COVID-19 у дітей



Коронавірусні інфекції у дітей створюють захист слизової оболонки носа (вроджений імунітет і Т-клітини)

Вірус проникає в клітини через рецептори ACE2 та TMPRSS2 рецептори – у дітей менша кількість

Різна імунна відповідь у дітей та дорослих: більше Th1, Treg

Менша активність запалення та Th1 (у дорослих більше IL-6)

У дітей більше еозинофілів (схильність до астми)

Jonathan Baruch Steinmana PNAS, 2020, 117, 40, 24620–24626

Фактори ризику у дорослих



1. Ендотелій і функція згортання

2. ACE2 рецептори та TMPRSS2 рецептори

3. Попередній імунітет (антитіло-залежне посилення імунної відповіді)

4. Старіння імунної системи та запалення

5. Коморбідності

6. Знижена кількість вітаміну D

Фактори захисту у дітей



1. Імунна система

2. Рецидивуючі та конкуруючі інфекції

3. Перехресна відповідь антитіл до коронавірусів та Т-клітин

4. Мікробіота (назофарингеальна, ротової порожнини, легень та гастроінтестинальна)

5. Більша активність мелатоніну

6. Ефект від живих вакцин – «тренування імунітету»

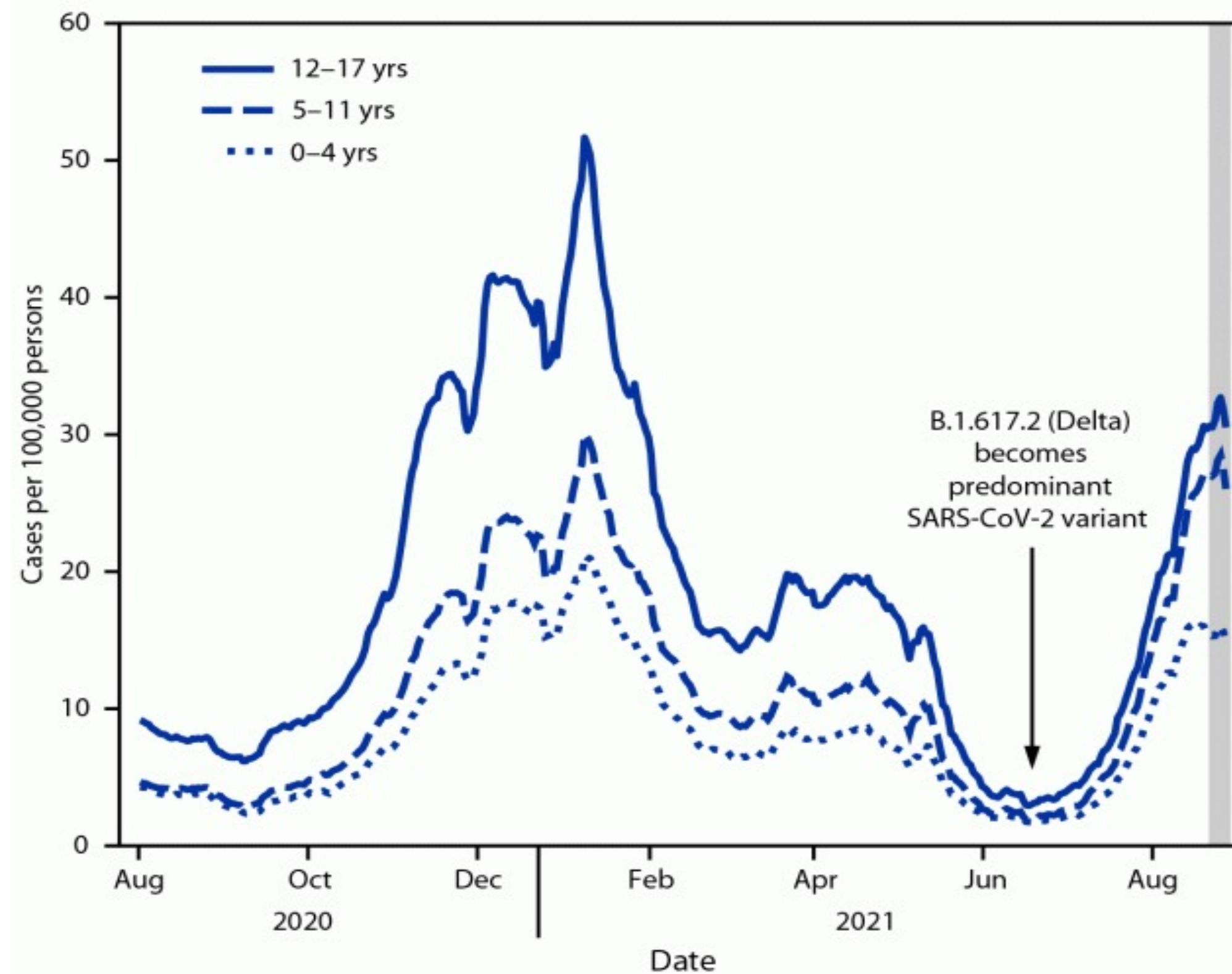
7. Менше експозиція вірусу

Особливості перебігу COVID19 у дітей

- **Діти і підлітки загалом мають менше симптомів і легший перебіг порівняно з дорослими**
 - Можливо недостатня кількість повідомлень або інші діагнози (наприклад, пневмонія, респіраторні інфекції)
- **Рівень смертності низький**
 - Особи віком 25 років налічують до 0,5% смертей, асоційованих з COVID-19, в глобальному масштабі
 - У Великобританії – 99,9% інфікованих дітей вижили
- **Однак, часом діти потребують госпіталізації і, навіть, ШВЛ**
 - Госпіталізація дітей зросла в США з серпня 2020 до серпня 2021, насамперед у дітей 4 років та 12-17 років
- **Інші ризики дітей – постковідні стани та MIS-C**
 - Long COVID можливий у дітей
 - MIS-C – рідкісне але тяжке ускладнення у дітей

COVID19 у дітей – хвиля «Дельта» варіанту

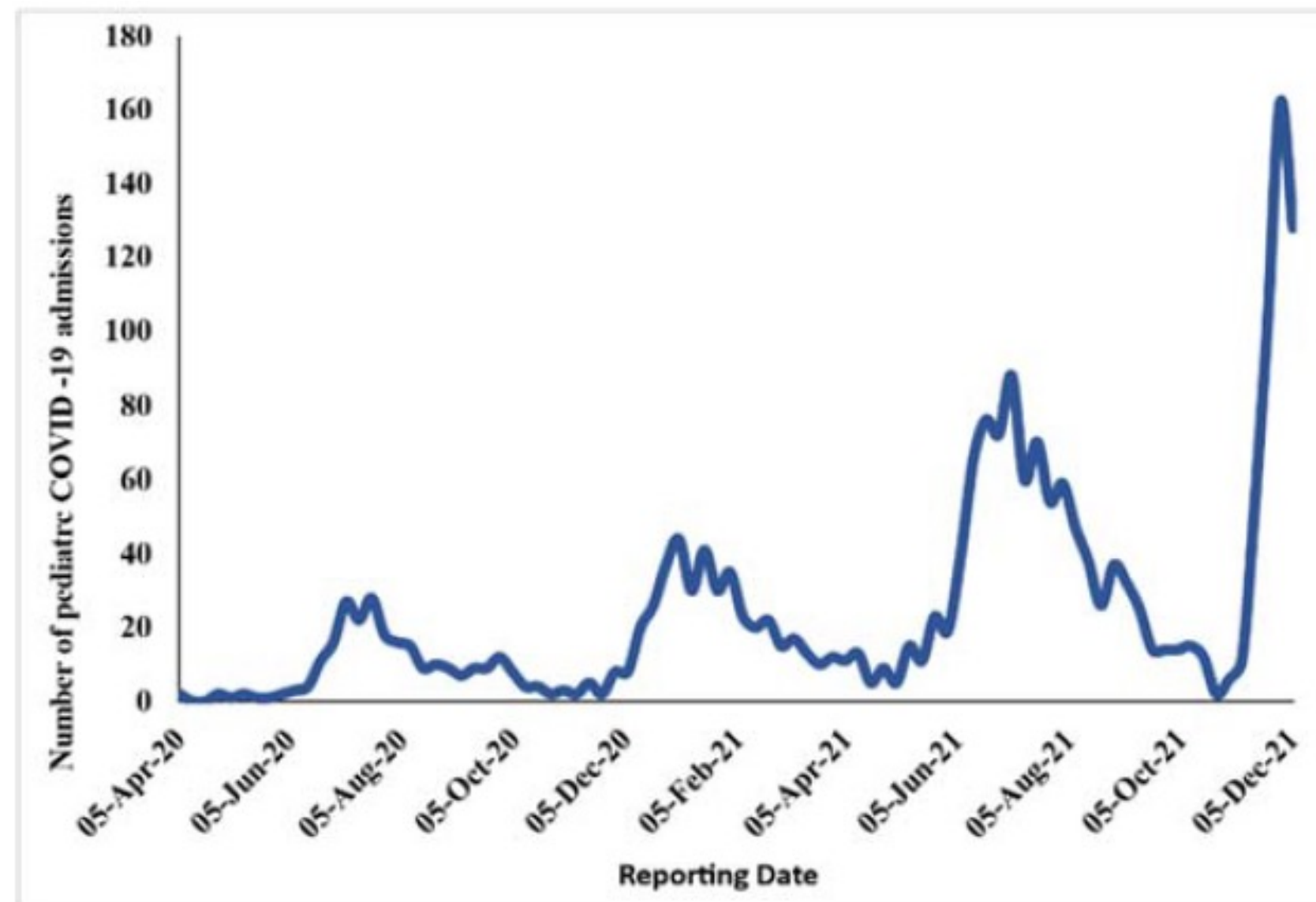
Average daily COVID-19 case incidence* among persons aged 0–17 years, by age group — United States, August 1, 2020–August 27, 2021



- COVID-19 у дітей

COVID19 у дітей – зростання захворюваності, штам «Омікрон»

Кількість госпіталізацій у дітей та підлітків віком ≤ 19 років (Tshwane District, ПАР)



COVID19 у дітей: систематичний огляд 131 дослідження, 2020 рік

Випадки COVID19, підтверджених ПЛР,
(n = 7880) у пацієнтів віком < 21 року

Характеристика	група	n (%)
Хлопчики,	4640	2582 (55,6)
Середній вік, років	4517	8,9 (0,5)
Контакт з членами сім'ї	1360	1028 (75,6)
Коморбідність:	655	233 (35,6)
• Імуносупресія	655	71 (30,5)
• Респіраторні прояви	655	49 (21,0)
• Кардіоваскулярні прояви	655	32 (13,7)
Коінфекція	1183	72 (5,6)
Безсимптомні	2367	456 (19,3)
Лихоманка	2445	456 (59,1)
Кашель	2445	1367 (55,9)

Прояви	група	П (%)
КТ грудної клітки	1115	
• Норма		367 (32,9)
• Незначні зміни		211 (18,9)
• Матове скло		117 (10,5)
• Консолідація		72 (6,5)
Госпіталізація у ВІТ	3564	116 (3,3)
Штучна вентиляція	7780	42 (0,54)
Ускладнення	7780	
• Шок		19 (0,24)
• Синдром внутрішньо-судинного згортання		9 (0,12)
• Гостра ниркова недостатність		9 (0,12)
• Серцева недостатність		8 (0,1)
• МЗС		11 (0,4)
Смерть	7780	7 (0,09)

COVID19 у дітей: найчастіші симптоми - 2020 рік

Діти віком від 0 до 9 років (n = 5128)

Лихоманка, кашель, задишка	63%
Лихоманка	46
Кашель	27
Задишка	7
Нежить	7
Біль в горлі	13
Міалгії	10
Головний біль	15
Нудота/блювота	10
Біль в животі	7
Діарея	14
Втрата смаку/нюху	1

Діти віком від 10 до 19 років (n =12689)

Лихоманка, кашель, задишка	60%
Лихоманка	35
Кашель	41
Задишка	13
Нежить	8
Біль в горлі	29
Міалгії	30
Головний біль	42
Нудота/блювота	10
Біль в животі	8
Діарея	14
Втрата смаку/нюху	10

A retrospective cohort study of 12,306 pediatric COVID-19 patients in the United States

Vibhu Parcha¹, Katherine S. Booker^{2,3}, Rajat Kalra⁴, Seth Kuranz⁵, Lorenzo Berra⁶, Garima Arora¹ & Pankaj Arora^{1,7}✉

Клінічні прояви COVID19 у дітей

- 16.5% - респіраторні симптоми (кашель, задишка),
- 13.9% - гастроінтестинальні симптоми (нудота, блювота, діарея, біль в животі),
- 8.1% - дерматологічні прояви (висипання),
- 4.8% - неврологічні симптоми (головний біль)
- 18.8% - неспецифічні симптоми (лихоманка, слабкість, міалгія, артралгія, порушення смаку і нюху).

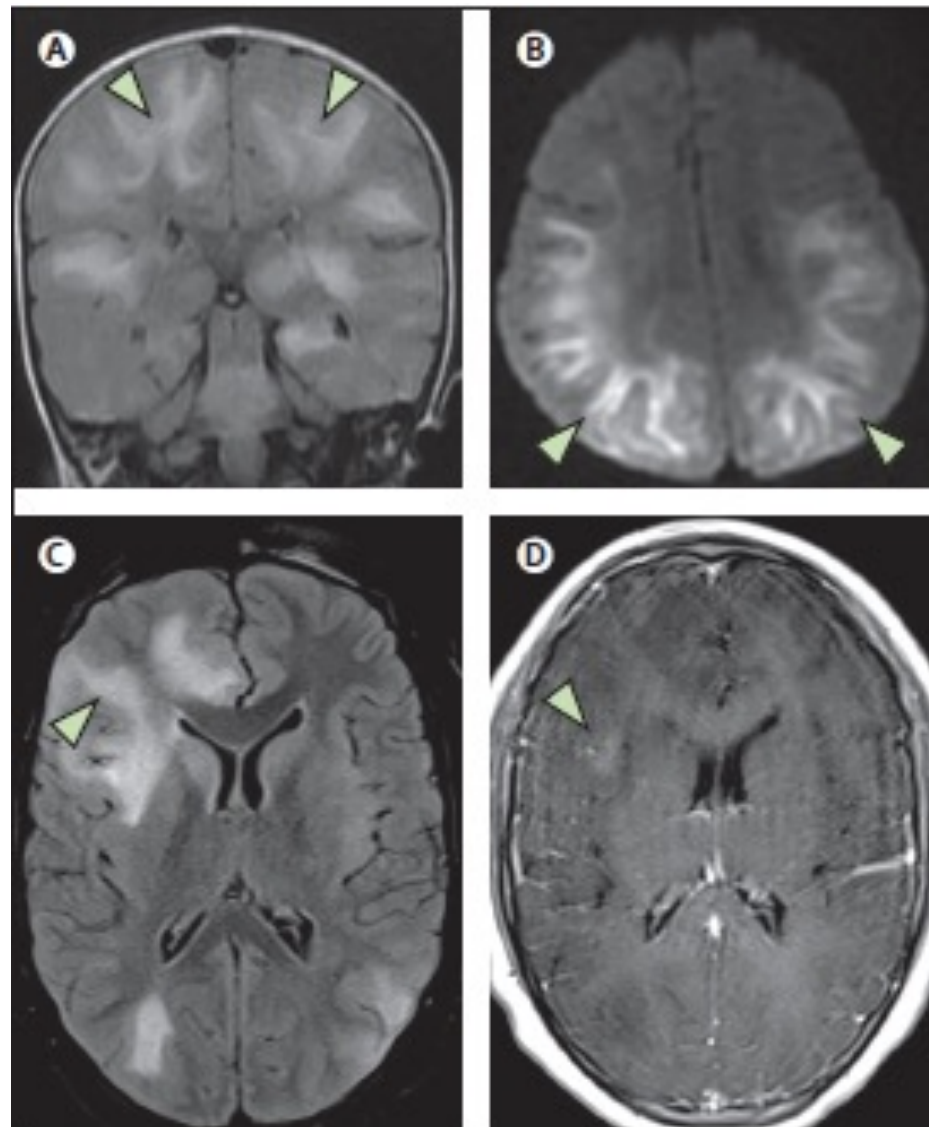
5,3% частота госпіталізації, серед них **17.6%** - в інтенсивну терапію
4.1% - потребували штучної вентиляції легень

Ураження шкіри у дітей з COVID19 – рідкісні повідомлення



- Макуллопапульозні, уртикарні та везикулярні висипання;
- транзиторний livedo reticularis;
- лущення шкіри на кінцівках
- COVID toys

Ураження нервової системи у дітей з COVID19



- 38 дітей з ураженням ЦНС
- Гострі ураження (енцефаліт, мієліт)
- Постінфекційні ураження аутоімунної природи: гострий розсіяний енцефаломієліт
- Рецидивуючий перебіг у частини дітей
- Віддалені наслідки ураження нервової системи: постковідний синдром

COVID-19 у дітей: тяжкість захворювання

Систематичний огляд COVID-19 у дітей і новонароджених (n = 1432)

- 15% безсимптомні,
- 42% легкі форми,
- 39% - середньої тяжкості** (клінічні або рентгенологічні дані про пневмонію без гіпоксемії),
- 2% важкі** (задишка, центральний ціаноз, гіпоксемія)
- 0,7% критичні** (гострий респіраторний дистрес-синдром, дихальна недостатність, шок)
- 0,08% смертей (6 випадків).

У 28,7% дітей з тяжкими формами SARS-COV-2 інфекції - коморбідність

Групи ризику

Цукровий діабет 1 типу

Вроджені вади серця

Недоношеність (для дітей віком 2 років)

Бронхіальна астма

Важкі неврологічні розлади

Психічні розлади (депресія)

Ожиріння ІМТ > 95‰ для віку

Імуносупресія (злоякісні новоутворення, імуносупресивна терапія)

Risk Factors for Severe COVID-19 in Children

Kelly Graff, MD, Christiana Smith, MD,* Lori Silveira, PhD,* Sarah Jung, PhD,† Shane Curran-Hays, MS,* Jane Jarjour, MD,* Lauren Carpenter, BS,‡ Kasey Pickard, BA,‡ Michael Mattiucci, MD,* JoEllen Fresia, BA,‡ Elizabeth J. McFarland, MD,* Samuel R. Dominguez, MD, PhD,*† and Lisa Abuogi, MD**



Pediatr Infect Dis J 2021;40:e137–e145

Предиктори тяжкого перебігу COVID-19

- 454 дітей, госпіталізованих з COVID-19 (березень-липень 2020 р., педіатрична клініка, США)
- Середній вік – 11 років, хлопчики – 57,9%
- Лабораторний маркер тяжкого перебігу – **С-реактивний білок** (рівень 17.7 мг/дл у хворих в критичному стані порівняно з 1.95 мг/дл)
- Вік 0-3 місяці
- Недоношеність
- Коморбідність:
 - Імунодефіцити
 - Хвороби ШКТ
 - Бронхіальна астма
 - Цукровий діабет

COVID19 у дітей: особливості ведення

- Госпіталізація дітей з тяжким і критичними **формами**
- Діти на імуносупресивній терапії – зниження дози імуносупресії
- Дітям з тяжкими формами розглядають застосування противірусного препарату **ремдесивір** (схвалений FDA, США дітям старше 12 років і вагою більше 40 кг)
 - 200 мг В/В 1-й день, потім 100 мг 1 раз в день
 - В невідкладних ситуаціях дітям > 3,5 кг (5 мг/кг В/В 1-й день, 2,5 мг/кг 1 раз в день
 - Тривалість лікування 5 днів, інколи до 10 днів
- **Кортикостероїди** внутрішньо або В/В – дітям з тяжкими формами
 - Дексаметазон 0,1-0,2 мг/кг (макс 6 мг)
 - Преднізолон 1-2 мг/кг (макс 40 мг)
 - Метилпреднізолон 0,8 мг/кг (макс 32 мг)

- COVID-19 у дітей

Постковідні стани у дітей

Мета-аналіз 3356 досліджень, дані 23 141 дітей та молодих людей

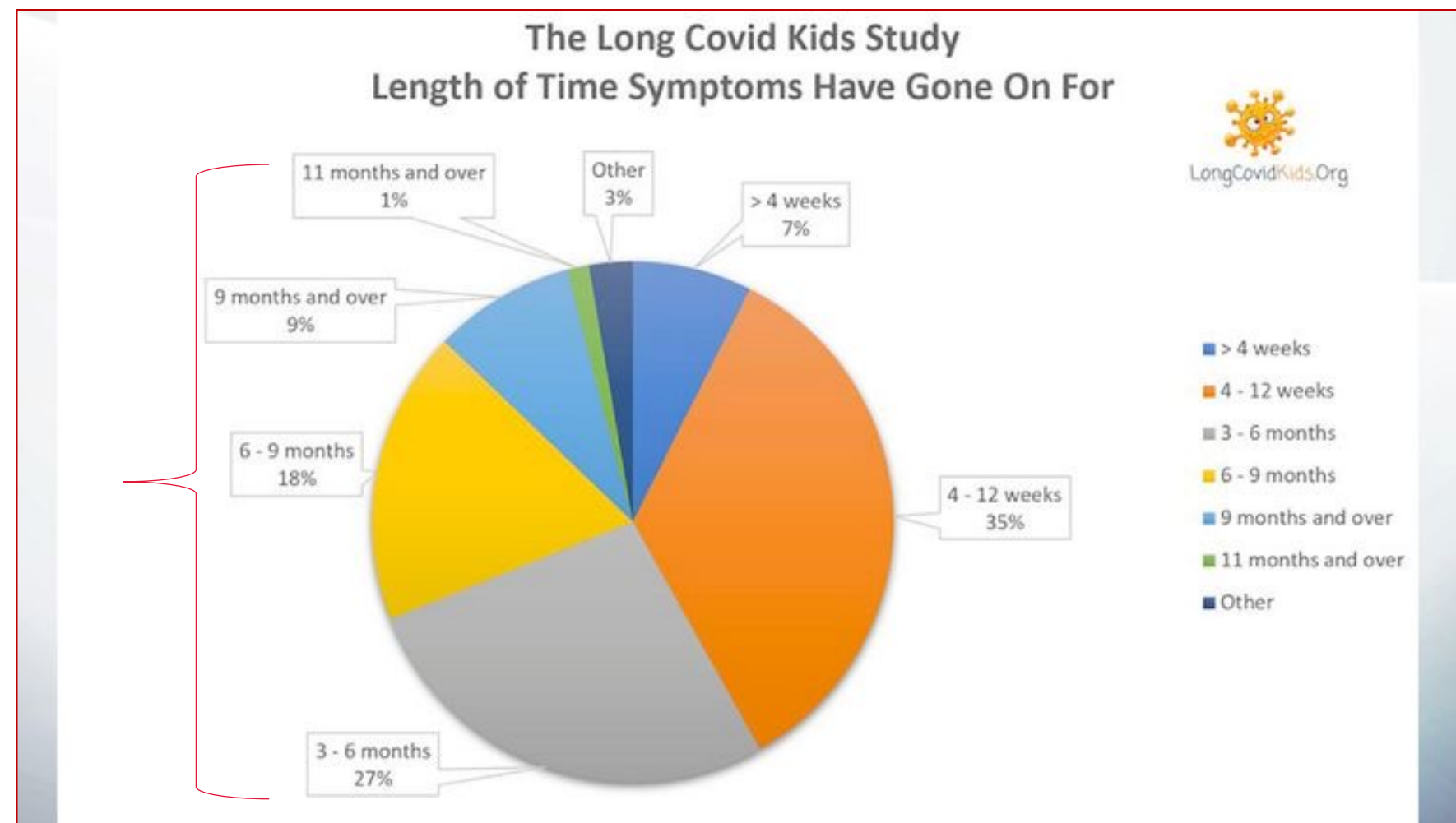
Частота більшості персистуючих симптомів у дітей була подібною у SARS-CoV2 позитивних випадках та групі контролю

- Суттєва різниця виявлена у частоті постковідних станів, порівняно з контролем:
- Когнітивні порушення
- Головний біль
- Втрата нюху
- Біль в горлі
- Ураження очей

- Не виявлено суттєвої різниці постковідних станів порівняно з контролем:
- Біль в животі, кашель, слабкість
- Міалгії, порушення сну, діарея
- Лихоманка, задишка

- COVID19 у дітей

Long COVID-19: постковідний синдром у дітей



- Опитування батьків 129 дітей, що перенесли COVID19, через 160 днів (Рим, Італія)
- 42% - повне одужання
- 53% - один або кілька симптомів через 120 днів, 36% - 1-2 симптоми через 160 днів
- Порушення сну (20%),
- Респіраторні симптоми (15%)
- втомлюваність 10%,
- Біль в суглобах 7%,
- Закладеність носа 10%

- Постковідні стани у дітей



Post-COVID-19 Conditions in Children and Adolescents

[Home](#) / [Critical Updates on COVID-19](#) / [COVID-19 Interim Guidance](#) / [Post-COVID-19 Conditions in Children and Adolescents](#)

Текст

- Ураження легень
- Ураження серця
- Неврологічні розлади
- Втомлюваність
- Ментальні/Психічні розлади

- Постковідні стани у дітей

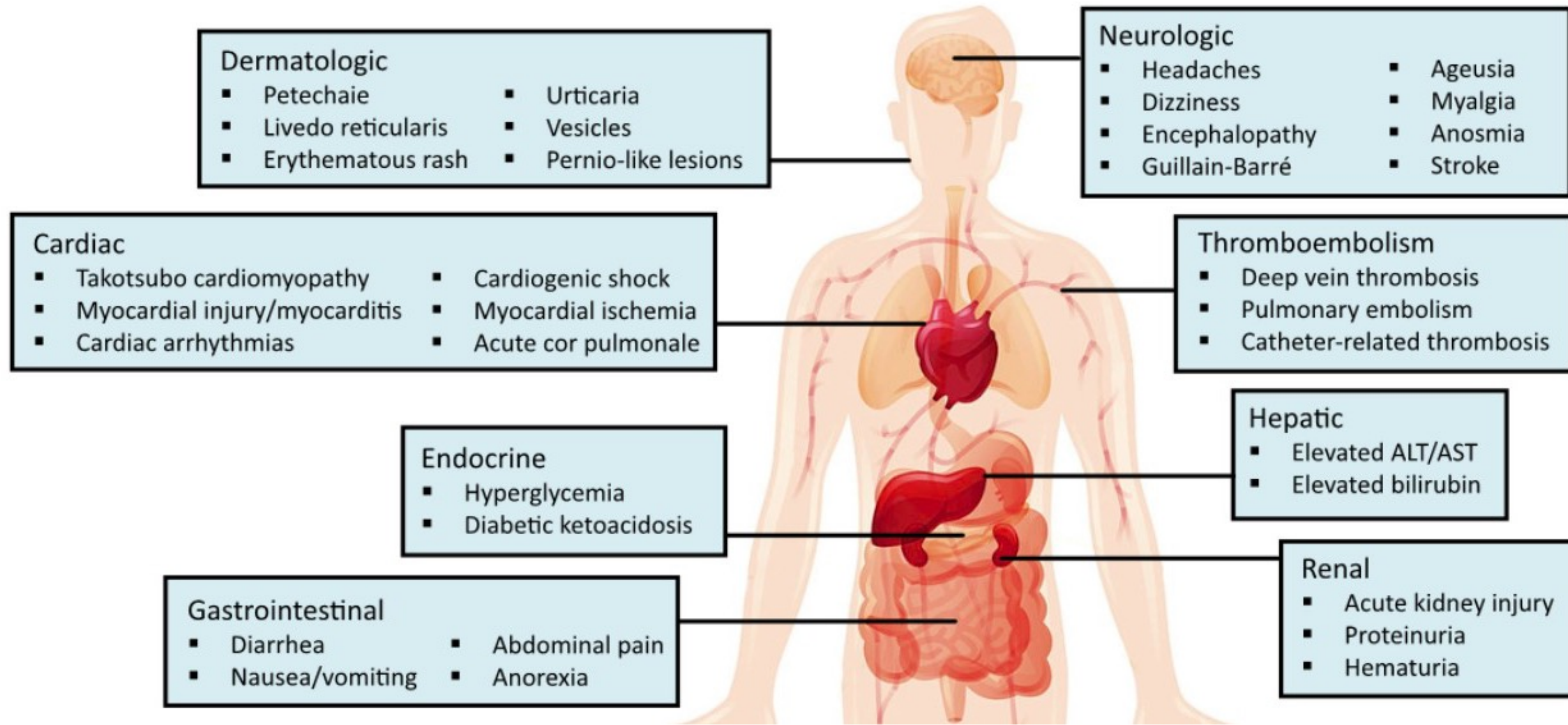
Ураження легень у дітей з COVID19

- Легені - найчастіше уражений орган у пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2,
- Стійкі респіраторні симптоми після гострого COVID-19 не рідкість.
- Біль у грудях, кашель та задишка, спричинена фізичними навантаженнями.
- Тривалість залежить від преморбідного стану та тяжкості захворювання.
 - симптоми можуть тривати ≥ 3 місяців

- Рекомендації:
- Подальша візуалізація грудної клітки - при стійких респіраторних симптомах або у пацієнтів з аномаліями легень під час гострої інфекції.
- Оцінка функції легень – у дітей віком від 6 років, які мають стійкі симптоми
- У пацієнта з постійною задишкою при фізичному навантаженні:
 - первинна оцінка тромбоемболічної хвороби та серцевих захворювань
 - тестування на серцево-легеневі фізичні вправи.

- Постковідні стани у дітей

Позалегеневі клінічні прояви COVID19: які залишаються або повертаються найчастіше?



- Постковідні стани у дітей

Ураження серця – часто у дітей з COVID-19

- Міокардит може бути проявом мультисистемного запального синдрому (MIS-C)
- Ураження коронарних судин при MIS-C
- Міокардит як ускладнення COVID19
- Поширені симптоми - біль у грудях та задишка, аритмія, втомлюваність
- Міокардит – рідко після mRNA вакцин
- Дослідження у дорослих з COVID19 – 60% мали міокардит

- Рекомендації:
- Ретельне обстеження серця у дітей, насамперед, після перенесеного MIS-C
- ЕКГ
- ЕХОКГ
- МРТ серця?

- Постковідні стани у дітей

Віддалені наслідки ураження нервової системи у дітей після SARS-CoV2 інфекції

Порушення чутливості: розлади нюху, смаку

- Частота порушень: аносмія, агезія у 1 з 4 осіб віком від 10 до 19 років
- Втрата здатності виявляти небезпечні запахи
- Вплив на стан харчування, настроїв та якість життя дітей та підлітків.
- Діти раннього віку - зменшення прийому їжі, зміна поведінки при годуванні або блювота, відмова від раніше добре переносимої їжі
- Аносмія та агезія у дітей, як правило, зникає за кілька тижнів.

- *Респіраторні вірусні інфекції можуть асоціюватись з неврологічними та психіатричними хворобами, включаючи депресію, посттравматичні стресові розлади*
- *Після перенесеного COVID-19, насамперед, тяжких форм, можливі віддалені неврологічні та психіатричні наслідки*

- Важливе проведення когнітивного моніторингу у пацієнтів після COVID-19

- Постковідні стани у дітей

Віддалені наслідки ураження нервової системи у дітей після SARS-CoV2 інфекції

- Запальні ураження ЦНС (енцефаліт), інсульт – рідкісні у дітей, як наслідок =>
- Рухові розлади, когнітивні розлади, порушення мови, поведінки, навчання
- «**Brain fog**»: «нечітке» мислення, неуважність, труднощі з концентрацією уваги або втрата пам'яті, складнощі у навчанні, менша витривалість (потребують більшої перерви під час читання чи виконання інших завдань)
- **Головний біль** після SARS-CoV2 інфекції – може бути пов'язаний з іншими чинниками:
 - зміна режиму дня, надмірне вживання ліків, соціальна ізоляція, зміна гігієни сну, погане харчування, відсутність аеробних вправ та інші стресові фактори

- *Нормалізація режиму дня, фізична активність, сон*
- *Нейропсихологічна оцінка, допомога невролога, психолога, фізіотерапевта*

Повідомлення про нову хворобу у дітей, асоційовану з COVID-19: квітень 2020 року

Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children

15 May 2020

ECDC

Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic

Великобританія

An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study

Lucio Verdoni, Angelo Mazza, Annalisa Gervasoni, Laura Martelli, Maurizio Ruggeri, Matteo Ciuffreda, Ezio Bonanomi, Lorenzo D'Antiga

Італія

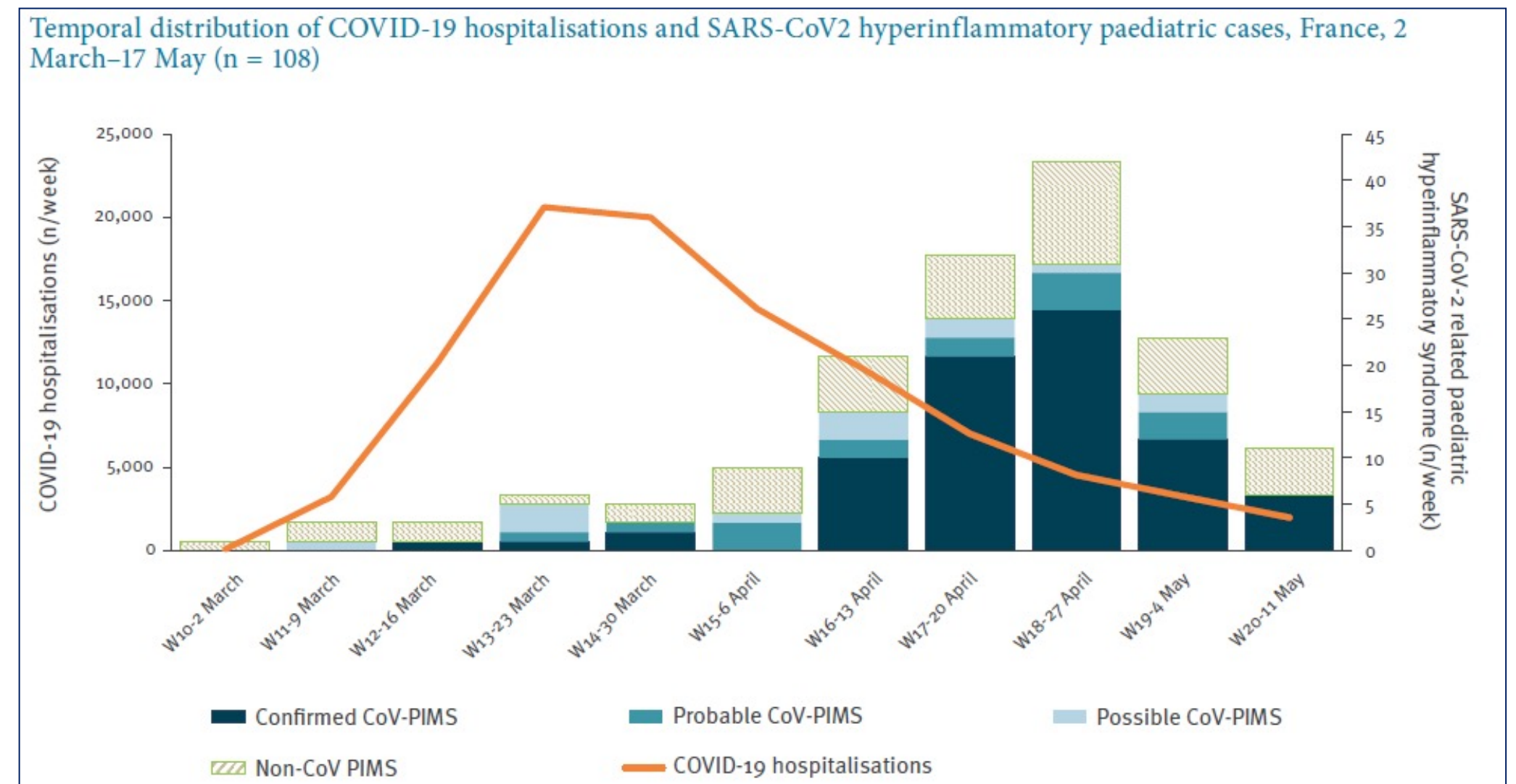
Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic

Zahra Belhadjer, Mathilde Méot, Fanny Bajolle, Diala Khraiche, Antoine Legendre, Samya Abakka, Johanne Aurliau, Marion Grimaud, Mehdi Oualha, Maurice Beghetti, Julie Wacker, Caroline Ovaert, Sebastien Hascoet, Maëlle Selegny, Sophie Malekzadeh-Milani, Alice Maltret, Gilles Bossier, Nathan Giroux, Laurent Bonnemains, Jeanne Bordet, Sylvie Di Filippo, Pierre Mauran,

Франція

Мульти-системний запальний синдром у дітей, асоційований з COVID-19 (**PIMS** – Pediatric Inflammatory multisystem syndrome, **MIS-C** - Multisystem Inflammatory Syndrome in Children)

- Перші повідомлення в Європі і США – квітень 2020
- Ознаки хвороби Кавасакі та синдрому токсичного шоку
- Найчастіші прояви: гарячка, абдомінальні симптоми, ураження серця



Case definition:

27 квітня 2020

1. A child presenting with persistent fever, inflammation (neutrophilia, elevated CRP and lymphopaenia) and evidence of single or multi-organ dysfunction (shock, cardiac, respiratory, renal, gastrointestinal or neurological disorder) with additional features (see listed in [Appendix 1](#)). This may include children fulfilling full or partial criteria for Kawasaki disease.
2. Exclusion of any other microbial cause, including bacterial sepsis, staphylococcal or streptococcal shock syndromes, infections associated with myocarditis such as enterovirus (waiting for results of these investigations should not delay seeking expert advice).
3. SARS-CoV-2 PCR testing may be positive or negative

Case Definition for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C)

- An individual aged <21 years presenting with feverⁱ, laboratory evidence of inflammationⁱⁱ, and evidence of clinically severe illness requiring hospitalization, with multisystem (≥2) organ involvement (cardiac, renal, respiratory, hematologic, gastrointestinal, dermatologic or neurological); **AND**
- No alternative plausible diagnoses; **AND**
- Positive for current or recent SARS-CoV-2 infection by RT-PCR, serology, or antigen test; or COVID-19 exposure within the 4 weeks prior to the onset of symptoms

ⁱFever ≥38.0°C for ≥24 hours, or report of subjective fever lasting ≥24 hours

ⁱⁱIncluding, but not limited to, one or more of the following: an elevated C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), fibrinogen, procalcitonin, d-dimer, ferritin, lactic acid dehydrogenase (LDH), or interleukin 6 (IL-6), elevated neutrophils, reduced lymphocytes and low albumin

Additional comments

- Some individuals may fulfill full or partial criteria for Kawasaki disease but should be reported if they meet the case definition for MIS-C
- Consider MIS-C in any pediatric death with evidence of SARS-CoV-2 infection

Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19

Scientific brief

15 May 2020



Мультисистемний запальний синдром, асоційований з SARS-CoV2 у дітей та підлітків (BOO3)

Особа 0–21 років із лихоманкою $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ тривалістю > 72 годин, лабораторними ознаками запалення*, доказами тяжкості клінічного перебігу захворювання, яке потребує госпіталізації, з мультисистемним ураженням органів (>2) (серцевої, ниркової, дихальної, системи крові, шлунково-кишкової, покривної або нервової) ТА

2 з наступних ознак:

- 1) висип або двобічний негнійний кон'юнктивіт або ознаки запалення шкіри та слизової оболонки (ротової порожнини, рук або ніг);
- 2) гіпотензія або шок;
- 3) ознаки міокардіальної дисфункції, перикардиту, вальвуліту або коронарних порушень (результати ЕКГ або \uparrow тропоніну/NT-proBNP);
- 4) докази коагулопатії (РТ, РТТ, \uparrow D-димеру);
- 5) гострі шлунково-кишкові проблеми (діарея, блювота або біль у животі).

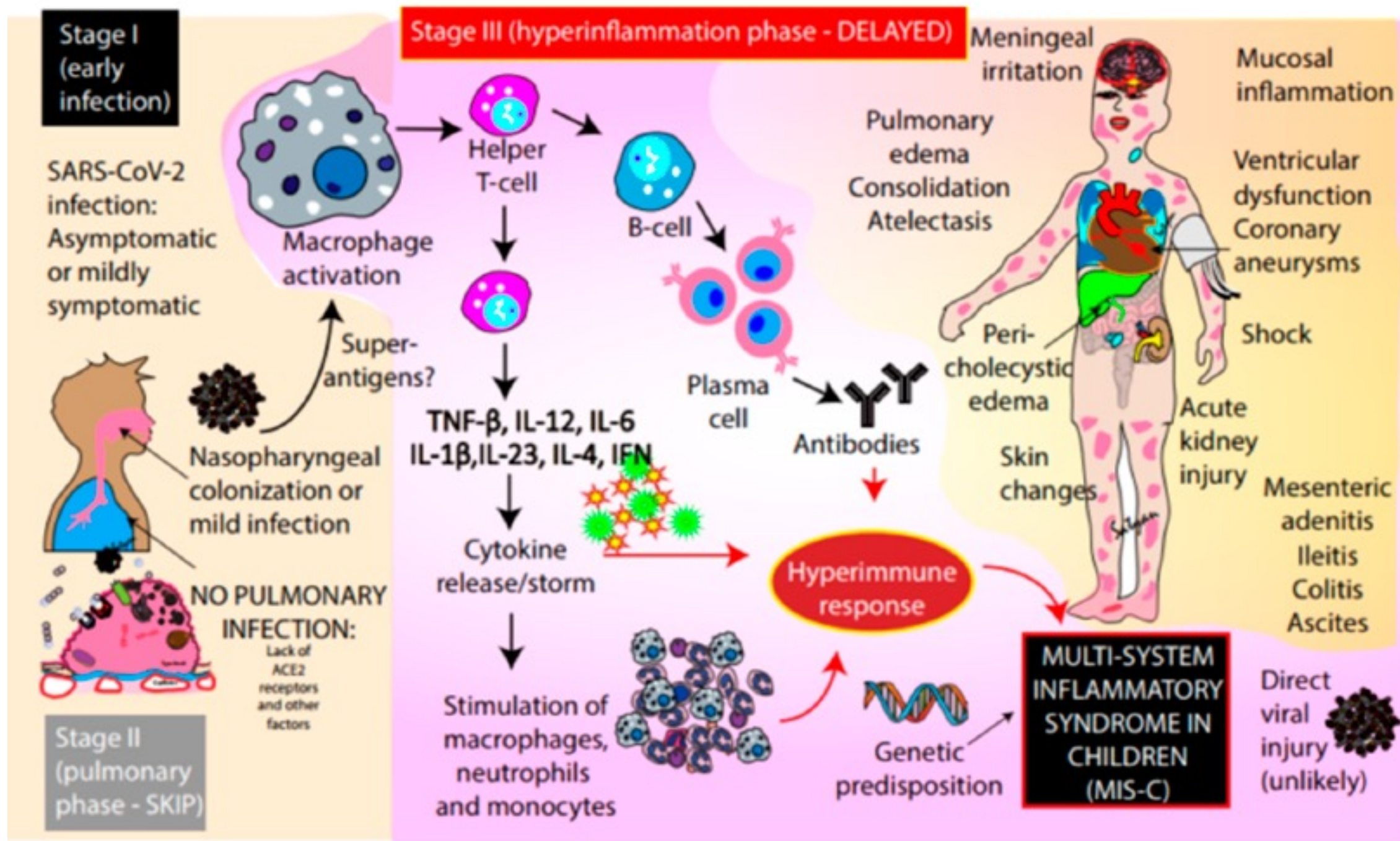
ТА

Виключення запалення бактеріальної етіології

ТА Лабораторне підтвердження COVID-19 (ПЛР з використанням RT-PCR) тест на антиген або позитивний серологічний тест) або ймовірний контакт з хворими на COVID-19 впродовж останніх 4 тижнів від початку симптомів

- COVID-19 у дітей

Патогенез мультисистемного запального синдрому у дітей



- Збільшені рівні запальних маркерів IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-18, IFN-γ, TNF-α, насамперед, IL-10 і TNF-α у пацієнтів з MIS-C порівняно з важким COVID-19
- Роль системи комплементу і системи коагуляції в розвитку тромботичної мікроангіопатії у MIS-C?
- Вищий рівень IgA та IgG проти Spike-протеїну у пацієнтів з MIS-C ніж у реконвалесцентів COVID-19,
- Висока нейтралізуюча активність антитіл
- ↑хемотаксис лімфоцитів та мієлоїдних клітин (CCL3, CCL4, CDCP1)

Три фенотипи мультисистемного запального синдрому (СДС)

- **Фенотип з шоком n = 203 (36,5%)**
- Середній вік 9 років
- Клінічно: біль в животі, діарея, + висипка
- Підвищені запальні маркери
- Підвищені серцеві маркери
- ЕХОКГ: дисфункція шлуночка та аневризми коронар. Артерій 21%
- 98% SARS-CoV2 позитивна серологія

- **Кавасакі-подібне захворювання n = 198 (34,7%)**
- Середній вік 6 років
- Висипка (62,6%), зміни слизової оболонки 44,9%
- Підвищені запальні маркери, незначне підвищення серцевих маркерів
- 18,2% дилатація коронарних артерій
- 6,6% - критерії хвороби Кавасакі
- 63% SARS-CoV2 позитивна серологія

- **Фенотип тяжкого COVID19 n = 169 (29,6%)**
- Середній вік 10 років
- 76% респіраторні симптоми: кашель, респіраторний дистрес
- Підвищені запальні маркери, незначне підвищення серцевих маркерів
- 5,3% летальність
- ЕХОКГ ± легка дисфункція міокарду ± дилатація коронарних артерій 15,8%
- 84% SARS-CoV2 позитивна серологія

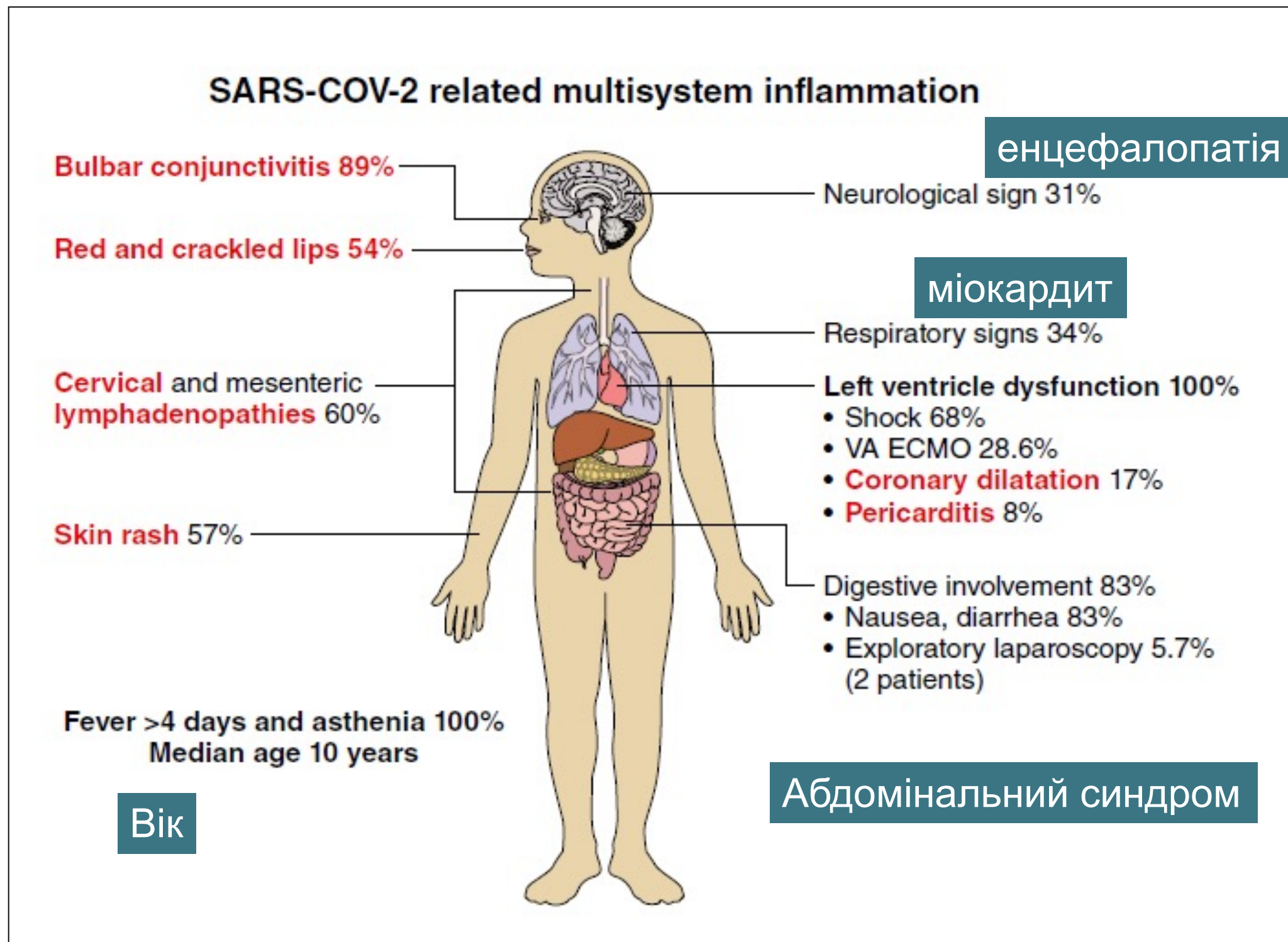
Мультисистемний запальний синдром у дітей та підлітків: характеристика хворих (США)

186 випадків MIS-C в педіатричних клініках (березень-травень 2020)

Клінічна характеристика	Всі (n = 186)	Клінічна характеристика	Всі (n = 186)
Здорові (без коморбідності)	135 (73)	Ураження органів/систем	
Кількість уражених органів/систем		• Гастроінтестинальна	171 (92)
• 2	18 (10)	• Кардіоваскулярна	149 (80)
• 3	36 (19)	• Система крові	142 (76)
• 4	132 (71)	• Шкіра/слизові оболонки	137 (74)
Вихід		• Респіраторна	131 (70)
• Госпіталізація	52 (28)	• М'язи, кісткова система	43 (23)
• Виписані	130 (70)	• Нирки	15 (8)
• Померли	4 (2)	• Нервова система	12 (6)

- COVID-19 у дітей

Маніфестація мультисистемного запального синдрому – відмінності від хвороби Кавасаки



- Мультисистемний запальний синдром у дітей, асоційований з COVID-19

Лабораторні ознаки MIS-C: «цитокіновий шторм»

Часто, майже у всіх

- Відсутність інших збудників, окрім SARS-CoV-2
- Фібриноген ↑
- С-реактивний білок ↑
- D-димер ↑
- Феритин ↑
- Гіпоальбумінемія
- Лімфопенія
- Нейтрофільоз

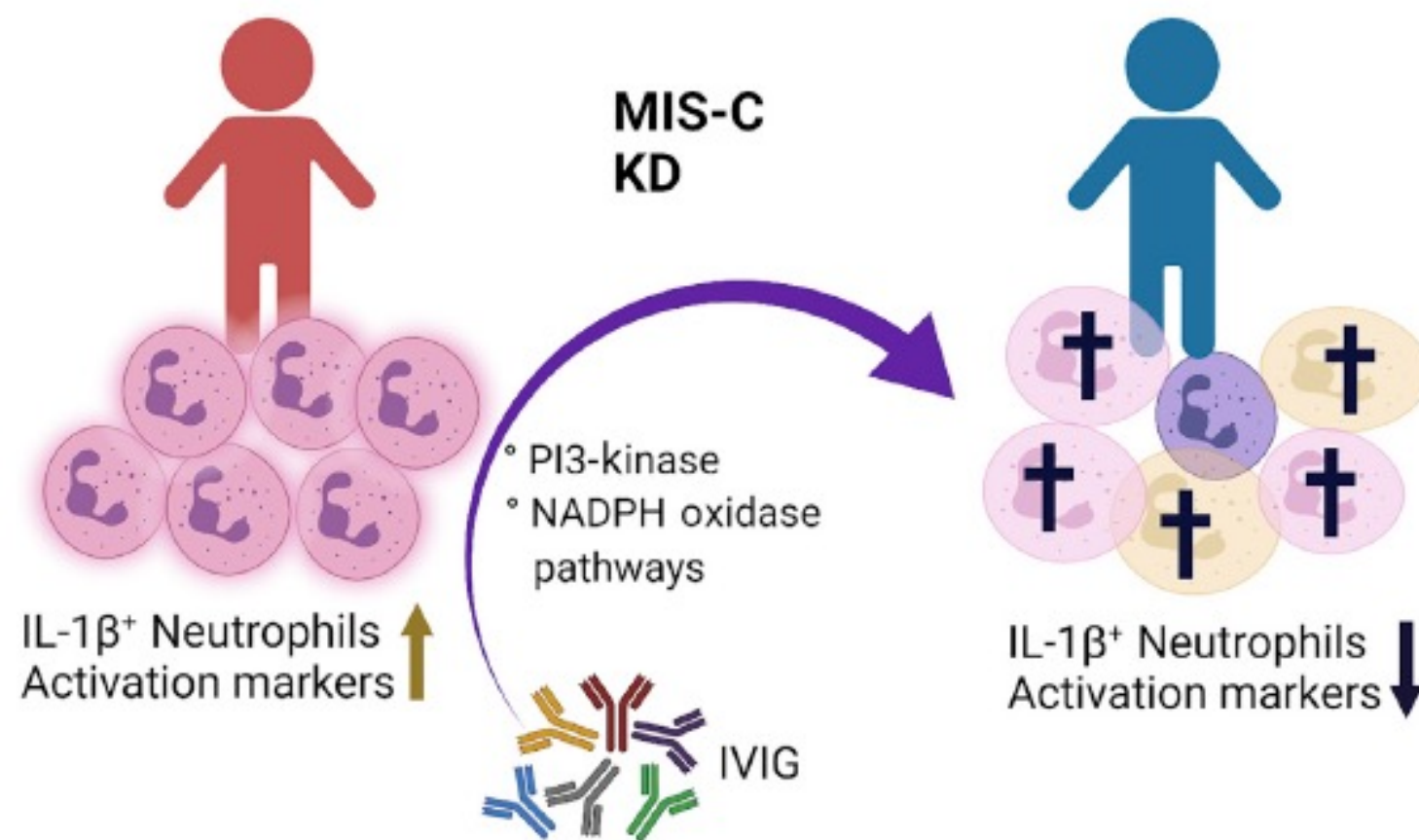
Рідше

- Анемія
- Коагулопатія
- Тропонін ↑
- Тригліцериди ↑
- Лактатдегідрогеназа ↑
- Тромбоцитопенія
- Підвищення трансаміназ

	Baseline
High sensitive troponin I (ng/L) (n=35)	347 (186-1267)
Creatinine kinase (U/L) (n=19)	174 (110-510)
NT-proBNP (n=5)	41484 (35811 - 52475)
BNP (pg/mL) (n=28)	5743 (2648 - 11909)
D-Dimer (ng/ml) (n=20)	5284 (4069-9095)
C-reactive protein, (mg/mL) (n=35)	241 (150-311)
Procalcitonin (ng/ml) (n=26)	36 (8-99)
White blood cell count, x10 ³ /L (n=35)	16 (12-23)
Neutrophil count, x 10 ³ /L (n=34)	13 (8-19)
Interleukin 6 (pg/mL) (n=13)	135 (87-175)

- COVID-19 у дітей

Імуномодуюча терапія



- Показання до призначення:
 - MIS-C без загрозливих для життя станів – ретельне обстеження з метою виключення інших інфекційних і не-інфекційних захворювань перед призначенням імуномодуючої терапії
 - MIS-C + загрозливі для життя стани – негайне призначення імуномодуючої терапії
 - Легкі форми MIS-C – ретельне спостереження без імуномодуючої терапії
- Внутрішньовенний імуноглобулін (ВВІГ)
- Глюкокортикоїди (ГК)
- Інша протизапальна терапія
 - Анакінра
 - Інфліксімаб

- COVID-19 у дітей

Сучасні рекомендації по лікуванню мультисистемного запального синдрому у дітей

**AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY**
Empowering Rheumatology Professionals

Empowering rheumatology professionals to excel in their specialty

2200 Lake Boulevard NE, Atlanta, GA 30319

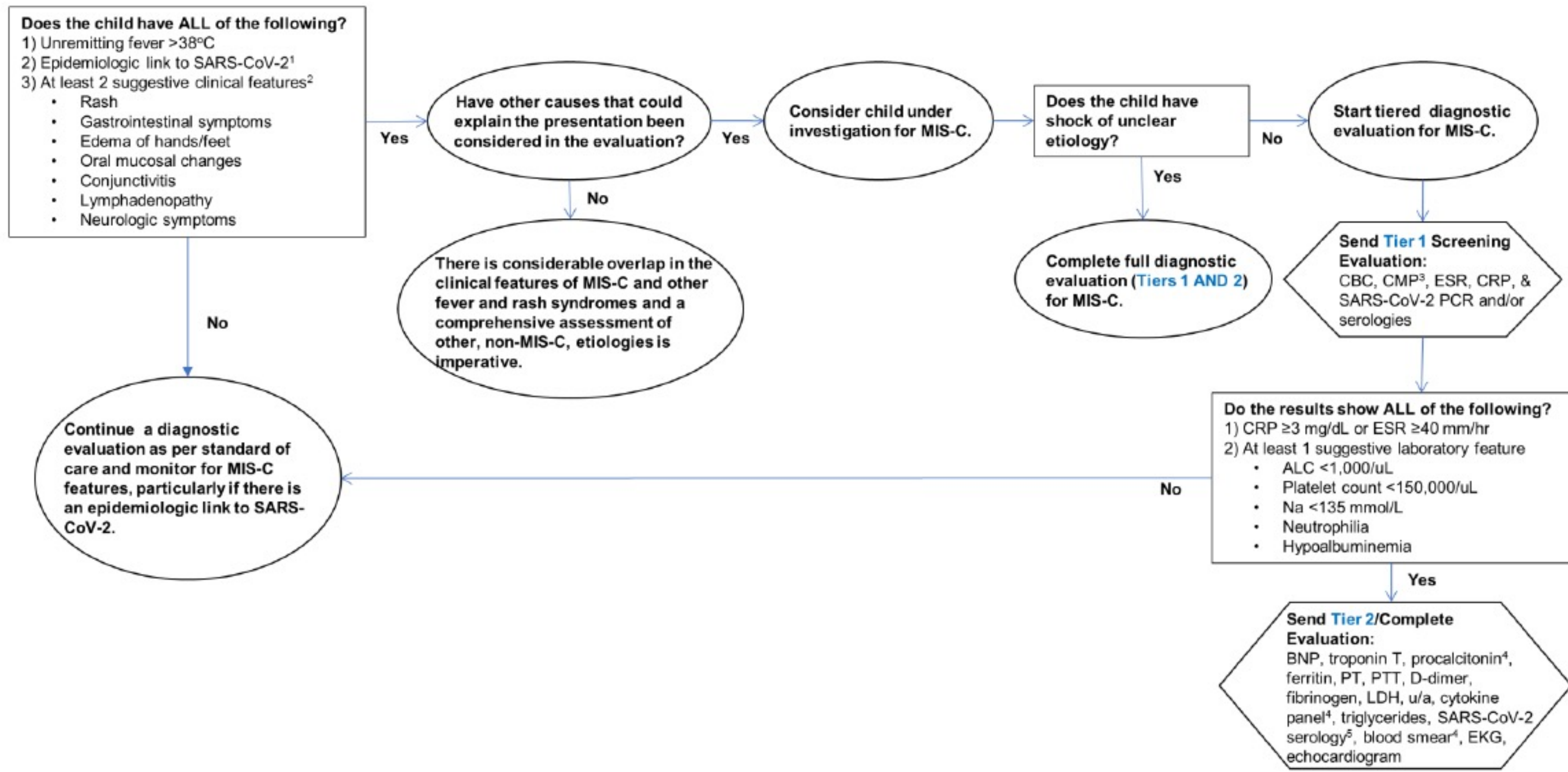
Phone: (404) 633-3777 • Fax (404) 633-1870 • www.rheumatology.org

Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19

Version 3

Revised October 19, 2021

Developed by the ACR MIS-C and COVID-19 Related Hyperinflammation Task Force



Ведення пацієнтів з мультисистемним запальним синдромом, асоційованим з SARS-CoV2

Лабораторна діагностика: 1 етап

Загальний аналіз крові, ШОЕ, СРБ

Біохімічне дослідження: Na, K, CO₂, Cl, сечовина, креатинін, глюкоза, Ca, альбумін, загальний білок, АСТ, АЛТ, лужна фосфатаза, білірубін

Визначення SARS-CoV2 методом ПЛР

Серологічне тестування на SARS-CoV2, навіть за наявності (+) ПЛР тесту або антигену



ЯКЩО ВИЯВЛЕНО

1. СРБ > 30 мг/л, ШОЕ > 40 мм/год

2. Щонайменше 1 з ознак:

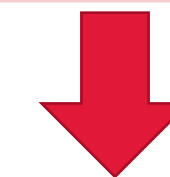
Лімфопенія <1000/мкл

Тромбоцитопенія <150 000/мкл

Гіпонатріємія <135 ммоль/л

Нейтрофільоз

Гіпоальбумінемія



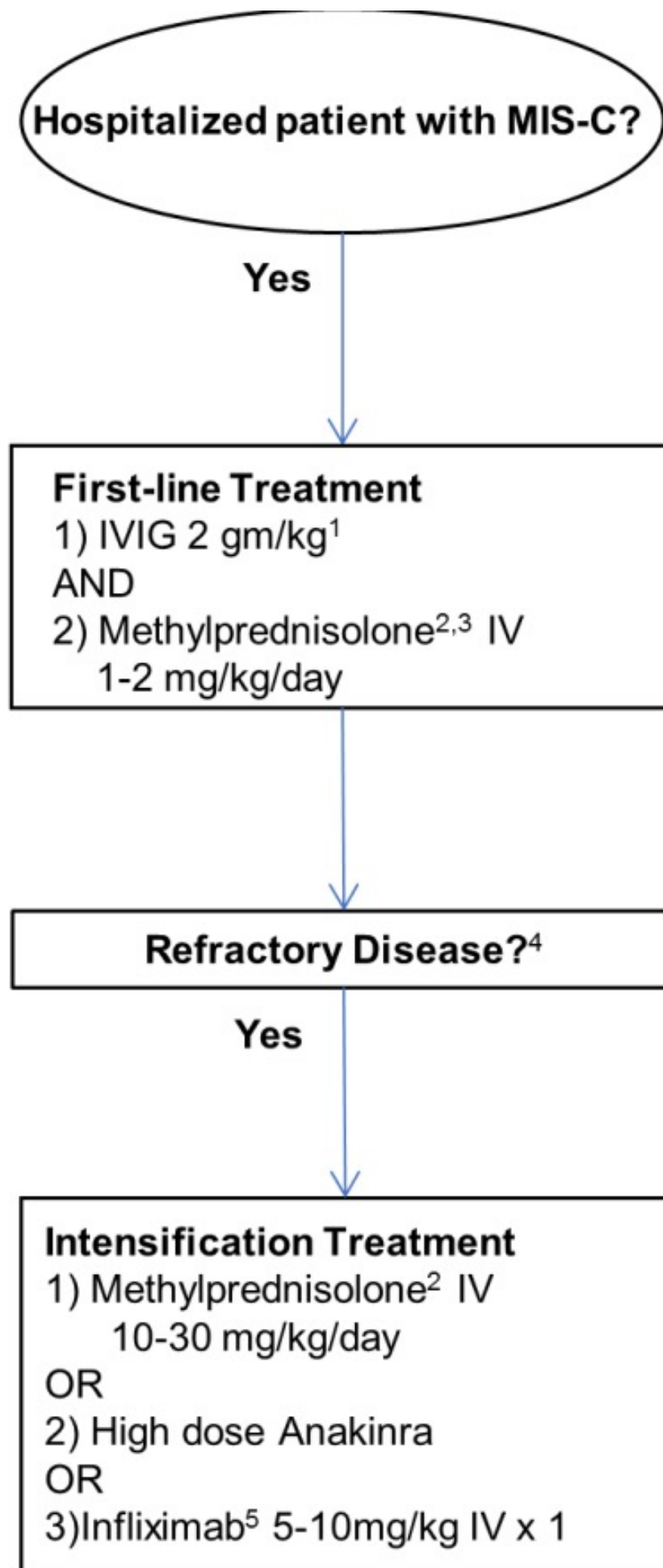
Обстеження пацієнта: 2 етап

BNP, тропонін, прокальцитонін, феритин, D-димер, коагулограма (АЧТЧ, ПЧ, фібриноген), ЛДГ, тригліцериди

Панель цитокінів – за можливості

ЕКГ, ЕХО-КГ

COVID-19 у дітей



АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ мультисистемного запального синдрому

Пацієнт госпіталізований з MIS-C

Перша лінія лікування: 1) ВВІГ 2 г/кг
ТА 2) метилпреднізолон В/В 1-2 мг/кг/добу

Рефрактерне захворювання? (персистуюча лихоманка та/або
серйозне ураження органів та систем)

Інтенсифікація лікування:
1) метилпреднізолон В/В 10-30 мг/кг/добу
АБО
2) Високі дози анакінри (>4 мг/кг/день В/В або П/Ш)
АБО
3) Інфліксімаб 5-10 мг/кг В/В 1 доза

MIS-C: Імуномодуюча терапія

- 1-ша лінія: внутрішньовенний імуноглобулін
 - Всі госпіталізовані пацієнти та/або пацієнти з критеріями хвороби Кавасакі
 - Високі дози 2 г/кг (max 100 г)
 - Необхідна оцінка функції серця перед початком ВВІГ
 - У разі порушення функції серця - ретельний моніторинг та призначення діуретиків, розподіл дози на 2 дні по 1 г/кг
- **Глюкокортикоїди (низька-середня доза) 1-2 мг/кг/день** додатково до ВВІГ у всіх госпіталізованих пацієнтів
- У пацієнтів з рефрактерним MIS-C після ВВІГ (без покращення через 24 год після інфузії) не рекомендується введення 2-ї дози ВВІГ (перевантаження об'ємом, загроза гемолітичної анемії)

MIS-C: Імуномодуюча терапія

- 2-га лінія: Висока доза ГК (пульс метилпреднізолону 10-30 мг/кг/день) - за відсутності відповіді на ВВІГ та ГК в середній і низькій дозі (насамперед тим, хто потребує інотропної/вазопресорної підтримки)
- Призначення ГК в низькій/середній дозі (1-2 мг/кг/день) розглядають у пацієнтів з легкими формами MIS-C, у кого утримується лихоманка і симптоми захворювання, незважаючи на введення 1-ї дози ВВІГ
- Анакінра (> 4 мг/кг/день В/В або П/Ш) може бути призначена
 - пацієнтам з MIS-C, рефрактерними до ВВІГ та пульс-терапії ГК
 - пацієнтам з MIS-C та проявами синдрому активації макрофагів
 - Тривалість терапії – 2-3 тижні, за необхідності довше, з поступовою відміною
- Інфліксимаб (5-10 мг/кг/день 1 доза В/В) розглядається у пацієнтів, рефрактерних до ВВІГ та пульс-терапії ГК

MIS-C: Антитромбоцитарна терапія та антикоагулянти

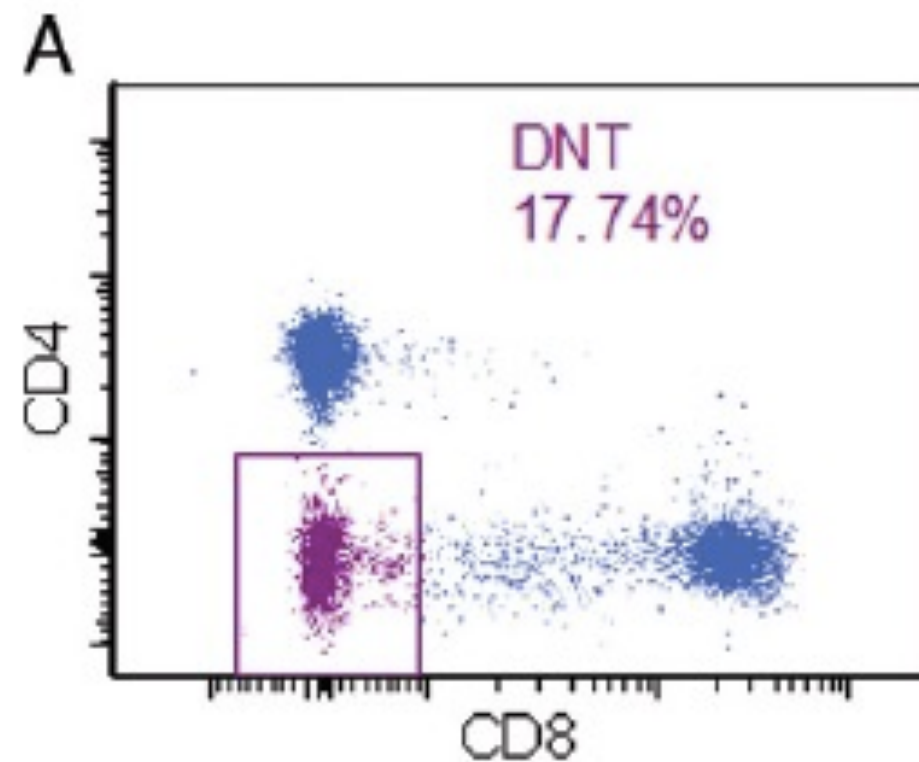
- Низькі дози ацетилсаліцилової кислоти (3-5 мг/кг/день; макс 81 мг/день) слід застосовувати пацієнтам із MIS-C (насамперед, з проявами хвороби Кавасакі та/або тромбоцитозом ($\geq 450 \times 10^9/\text{л}$) і продовжувати до нормалізації кількості тромбоцитів та відсутності уражень коронарних артерій через ≥ 4 тижні після діагностики.
- Слід уникати лікування АСК у пацієнтів з активною кровотечею, значним ризиком кровотечі та/або кількістю тромбоцитів $\leq 80 \times 10^9/\text{л}$ (М).
- Пацієнтам з MIS-C та аневризмами коронарних артерій і максимальною z-score 2,5-10,0 рекомендовані низькі дози АСК.
- Пацієнти із z-score $\geq 10,0$ повинні отримувати низькі дози АСК та терапевтичну дозу антикоагулянтів: еноксапарин (рівень фактор Ха 0,5-1,0) або варфарин

MIS-C: Антитромбоцитарна терапія та антикоагулянти

- У пацієнтів з центральним венозним катетером, старше 12 років, з онкологічними захворюваннями, госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії та з рівнем D-димеру вище норми в 5 разів розглядається призначення антикоагулянтів
- Пацієнти з MIS-C та підтвердженим тромбозом або фракцією викиду ЛШ <35% повинні отримувати терапевтичну дозу антикоагулянтів (еноксапарин) принаймні протягом щонайменше 3 місяців після виписки зі стаціонару.
- Показання до тривалішого амбулаторного призначення еноксапарину включають: аневризми коронарних артерій із z-score > 10,0 (термін лікування не визначений), підтверджений тромбоз (лікування протягом ≥ 3 місяців до лізису тромбу), дисфункцію ЛШ тяжкого або середнього ступеня.
- Для пацієнтів з MIS-C, які не відповідають вищезазначеним критеріям, підхід до застосування антикоагулянтів повинен враховувати ризик тромбозу у пацієнта.

- COVID-19 у дітей

MIS-C – віддалені наслідки?



2 дослідження в США

Longitudinal Outcomes for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children

Kanwal M. Farooqi, MD,^a Angela Chan, MD,^b Rachel J. Weller, MD,^a Junhui Mi, BS,^c Pengfei Jiang, MS,^a Elizabeth Abrahams,^a Anne Ferris, MBBS,^a Usha S. Krishnan, MD,^a Nikhil Pasumarti, BS, RDCS,^a Sanghee Suh, MD,^a Ameer M. Shah, MD,^a Michael P. DiLorenzo, MD, MSCE,^a Philip Zachariah, MD, MSc,^d Joshua D. Milner, MD,^b Erika B. Rosenzweig, MD,^a Mark Gorelik MD,^{b,*} Brett R. Anderson, MD, MBA, MS^{a,*}; On behalf of the Columbia University Interdisciplinary MIS-C Follow-up Program and the CUIMC Pediatric/Adult Congenital Heart Research Collaborative

45 дітей, 76% ВАІТ, 64% інотропна підтримка

Через 1- 4 місяці, DNT клітини ↑ у 92% (в середньому 9%).

Через 4 – 9 місяців – тільки 1 дитина мала легку персистуючу серцеву дисфункцію, ще одна – легку мітральну регургітацію

Six Month Follow-up of Patients With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children

Christine A. Capone, MD, MPH, Nilanjana Misra, MBBS, Madhusudan Ganigara, MD, Shilpi Epstein, MD, Sujatha Rajan, MD, Suchitra S. Acharya, MD, MBBS, Denise A. Hayes, MD, Mary Beth Kearney, RN, MA CPNP, Angela Romano, MD, Richard A. Friedman, MD, Andrew D. Blaufox, MD, Rubin Cooper, MD, Charles Schleien, MD, MBA, Elizabeth Mitchell, MD

50 дітей, 62% лікування ВАІТ/інотропи, 24% аневризми/розширення коронарних судин

Прогноз сприятливий – ранній і віддалений після проведення імуномодуючої терапії – через 2-6 місяців - повне відновлення систолічної функції лівого шлуночка, аномалій коронарних судин.

Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children

Naïm Ouldali, MD, PhD; Julie Toubiana, MD, PhD; Denise Antona, MD; Etienne Javouhey, MD, PhD; Fouad Madhi, MD; Mathie Lorrot, MD, PhD; Pierre-Louis Léger, MD, PhD; Caroline Galeotti, MD, PhD; Caroline Claude, MD; Arnaud Wiedemann, MD, PhD; Noémie Lachaume, MD; Caroline Ovaert, MD, PhD; Morgane Dumortier, MD; Jean-Emmanuel Kahn, MD, PhD; Alexis Mandelcwaig, MD; Lucas Percheron, MD; Blandine Biot, MD; Jeanne Bordet, MD; Marie-Laure Girardin, MD; David Dawei Yang, MD; Marion Grimaud, MD; Mehdi Oualha, MD, PhD; Slimane Allali, MD, PhD; Fanny Bajolle, MD; Constance Beyler, MD; Ulrich Meinzer, MD, PhD; Michael Levy, MD, PhD; Ana-Maria Paulet, MD; Corinne Levy, MD; Robert Cohen, MD; Alexandre Belot, MD, PhD; François Angoulvant, MD, PhD; for the French Covid-19 Paediatric Inflammation Consortium

Table 2. Primary and Secondary Analyses in the Propensity Score-Matched Cohorts

Outcomes	After propensity score matching		Absolute risk difference between groups (95% CI) [reference: IVIG alone]	Odds ratio (95% CI) [reference: IVIG alone]	P value
	No. (%) IVIG and methylprednisolone (n = 32)	IVIG alone (n = 64)			
Primary outcome					
Treatment failure ^a	3 (9)	24 (38)	-0.28 (-0.48 to -0.08)	0.25 (0.09 to 0.70)	.008
Secondary outcomes					
Second-line treatment ^b	3 (9)	20 (31)	-0.22 (-0.40 to -0.04)	0.19 (0.06 to 0.61)	.004
Hemodynamic support ^{c,d}	2 (6)	15 (23)	-0.17 (-0.34 to -0.004)	0.21 (0.06 to 0.76)	.01
LVEF <55% ^e	2/12 (17)	14/40 (35)	-0.18 (-0.35 to -0.01)	0.20 (0.06 to 0.66)	.007
Duration of PICU stay, median (IQR), d	4 (2 to 5)	6 (4 to 8.5)	Reduction of days: -2.4 (-4.0 to -0.7)		.005

- ВВІГ + метилпреднізолон – менше рівень невдач в лікуванні порівняно з ВВІГ
- 3/32 (9%) порівняно з 24,64 (38%)

Роль дітей і підлітків в передачі COVID-19

Інфекція	Всі діти можуть бути інфіковані вірусом і можуть бути джерелом інфекції
Вірусне навантаження	Виділення вірусу у дітей та підлітків з респіраторних шляхів подібне до дорослих
Трансмісія	Вплив вакцинації дітей на трансмісію вірусу ще не вивчено

Вакцинація дітей і підлітків

	За	Проти
Тягар хвороби	Тягар у дітей низький MIS-C – потенційно загрозливий для життя	Важкі випадки інфекції виникають у дітей груп ризику
Трансмісія	Зниження трансмісії, підвищення непрямого захисту	Обмежені дані щодо трансмісії у дітей
Постковідні стани	Можливий захист від постковідних станів	Обмежені дані щодо постковідних станів у дітей
Безпека	Вакцини безпечні для дітей: міокардити виникають дуже рідко, самолімітовані	Можливі міокардити, рідко
Економіка	Сприятиме поверненню до соціальної активності	Пріоритет вакцинації – для груп ризику
Нові варіанти	Може надати захист дітям проти нових варіантів	Нові варіанти – небезпечні однаково для дітей і дорослих

- COVID-19 у дітей

Вакцини для дітей проти COVID-19

≥ 3 років	5-11 років	12-17 років
Sinovac-Coronavac BBIBP-CorV	BNT162b2	BNT162b2 mRNA-1273 Covaxin ZygovD

- COVID-19 у дітей

Сучасний стан вакцинації дітей проти COVID-19

Країни, що вакцинують дітей віком ≥ 12 років	Країни, що вакцинують дітей віком ≥ 5 років	Країни, що вакцинують дітей віком ≥ 3 років
Австралія Південна Корея Швейцарія Великобританія Філіппіни	США Канада Ізраїль EU (EMA) Саудівська Аравія Коста Ріка	Китай Аргентина Гонконг

- COVID-19 у дітей

Дослідження вакцин проти COVID-19 у дітей: безпека, ефективність

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents

Kashif Ali, M.D., Gary Berman, M.D., Honghong Zhou, Ph.D., Weiping Deng, Ph.D., Veronica Faughnan, B.S., Maria Coronado-Voges, M.D., Baoyu Ding, M.S., Jacqueline Dooley, B.A., Bethany Girard, Ph.D., William Hillebrand, M.S., Rolando Pajon, Ph.D., Jacqueline M. Miller, M.D., Brett Leav, M.D., and Roderick McPhee, M.D., Ph.D.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents

Robert W. Frenck, Jr., M.D., Nicola P. Klein, M.D., Ph.D., Nicholas Kitchin, M.D., Alejandra Gurtman, M.D., Judith Absalon, M.D., Stephen Lockhart, D.M., John L. Perez, M.D., Emmanuel B. Walter, M.D., Shelly Senders, M.D., Ruth Bailey, B.Sc., Kena A. Swanson, Ph.D., Hua Ma, Ph.D., Xia Xu, Ph.D., Kenneth Koury, Ph.D., Warren V. Kalina, Ph.D., David Cooper, Ph.D., Timothy Jennings, D.O., Donald M. Brandon, M.D., Stephen J. Thomas, M.D., Özlem Türeci, M.D., Dina B. Tresnan, D.V.M., Ph.D., Susan Mather, M.D., Philip R. Dormitzer, M.D., Ph.D., Uğur Şahin, M.D., Kathrin U. Jansen, Ph.D., and William C. Gruber, M.D., for the C4591001 Clinical Trial Group*

Pediatric vaccination against COVID-19 and despite COVID-19[☆]

Vacunación pediátrica frente al COVID-19 y a pesar del COVID-19

Federico Martín-Torres^{a,b,c}

Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Delta Variant in Adolescents

- COVID-19 у дітей

Дані реальної практики: ефективність вакцини проти COVID-19 (Досвід Ізраїля)

Table 1. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine among Adolescents.*

Time Period	Documented SARS-CoV-2 Infection				Symptomatic Covid-19			
	Unvaccinated Group	Vaccinated Group	Vaccine Effectiveness (95% CI)	Risk Difference (95% CI)	Unvaccinated Group	Vaccinated Group	Vaccine Effectiveness (95% CI)	Risk Difference (95% CI)
	<i>events (no. at risk)</i>		<i>%</i>	<i>no. of events/100,000 persons</i>	<i>events (no. at risk)</i>		<i>%</i>	<i>no. of events/100,000 persons</i>
Days 14–20 after first dose	463 (69,408)	192 (69,609)	59 (52–65)	436.5 (363.1–510.2)	95 (70,203)	41 (70,227)	57 (39–71)	86.1 (49.0–123.7)
Days 21–27 after first dose	400 (56,997)	137 (57,358)	66 (59–72)	514.7 (423.1–590.6)	84 (57,803)	15 (57,878)	82 (73–91)	133.0 (101.1–169.4)
Days 7–21 after second dose	818 (46,384)	79 (46,815)	90 (88–92)	2032.7 (1866.3–2184.6)	151 (47,194)	11 (47,303)	93 (88–97)	379.6 (317.0–451.3)

* Data are for adolescents between the ages of 12 and 18 years who were members of Clalit Health Services from June 8 to September 14, 2021. The study population included 94,354 adolescents in both the unvaccinated and vaccinated groups.

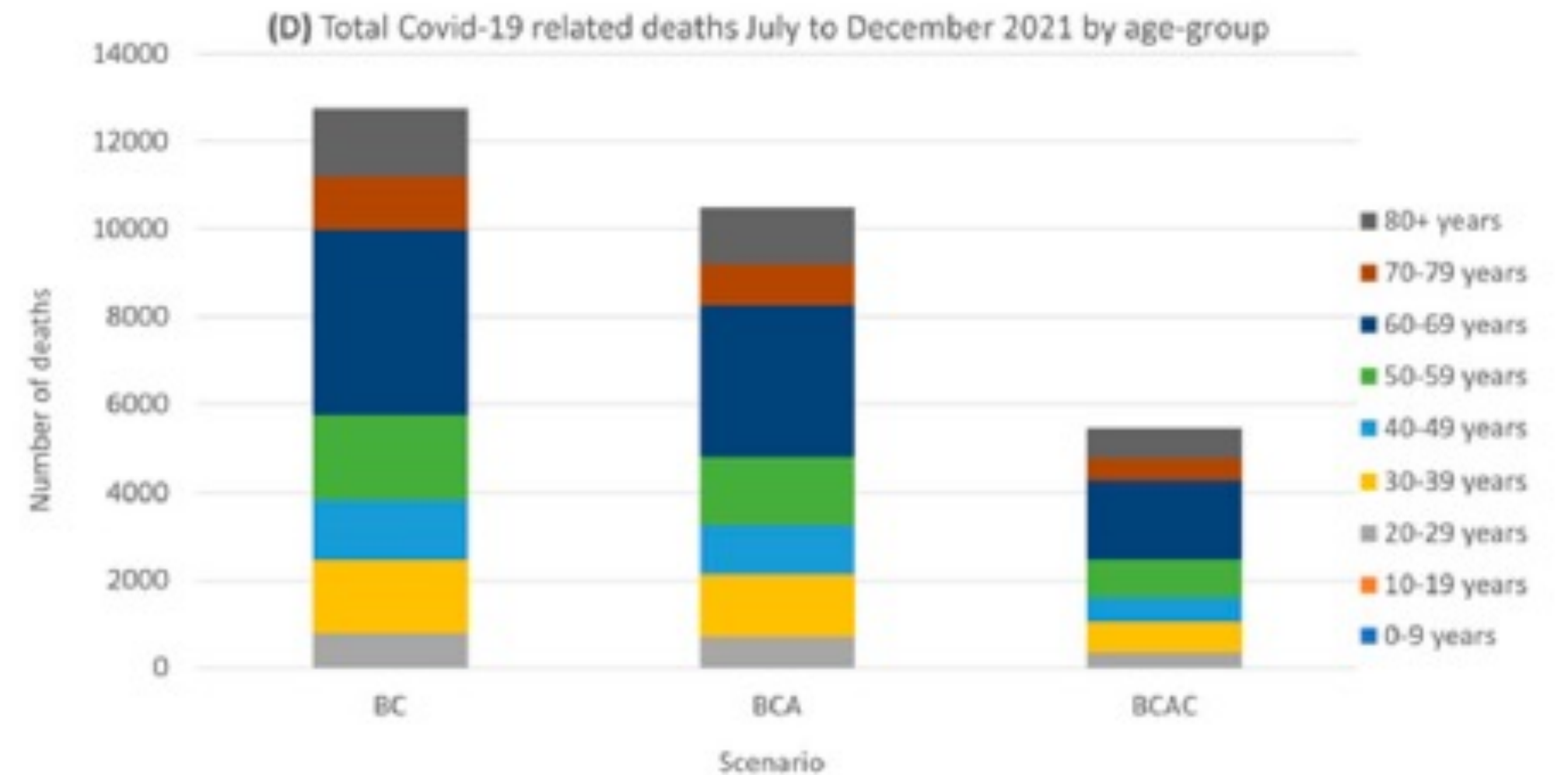
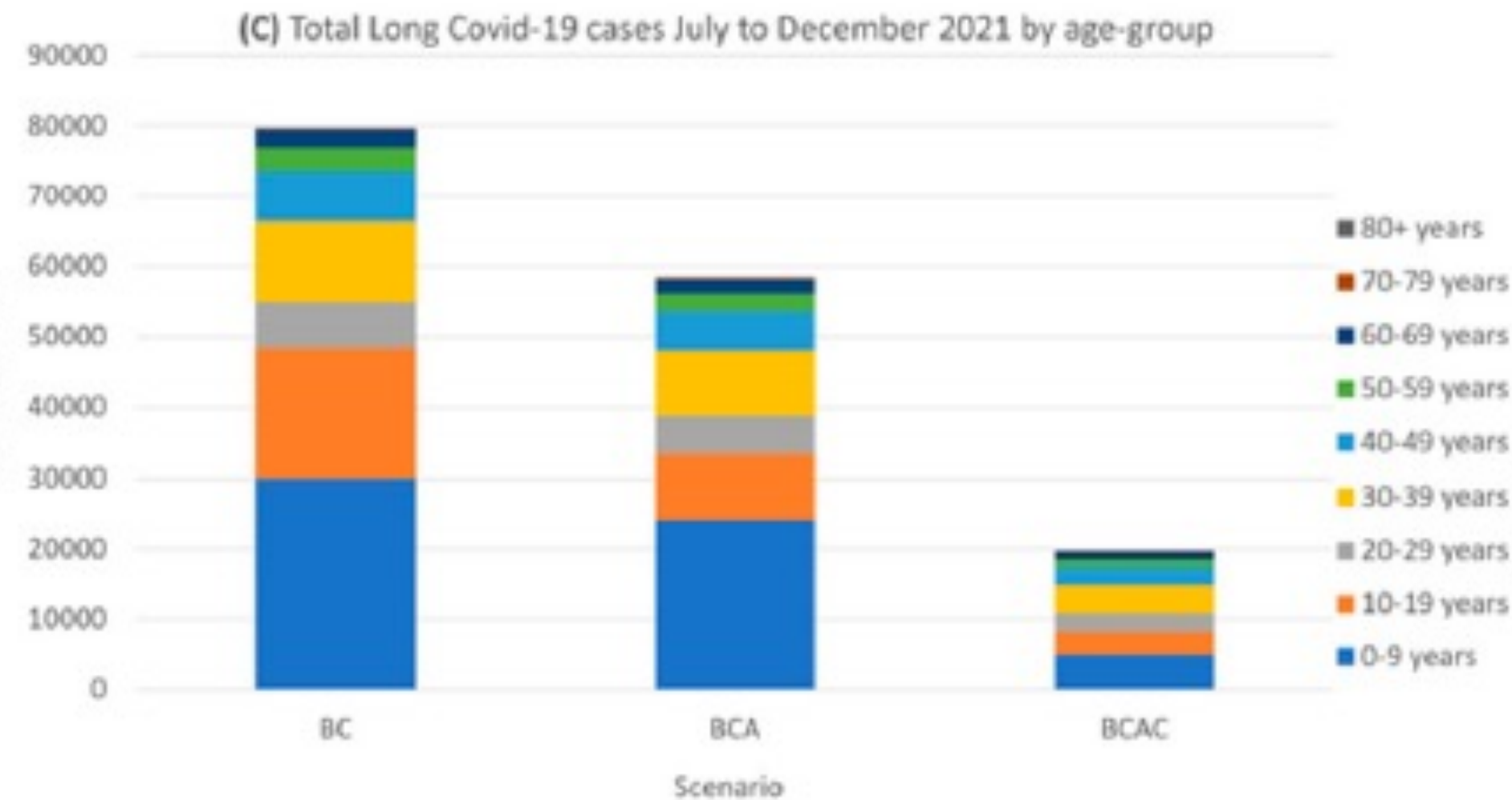
Безпека вакцин у дітей віком 5-11 років: дані реальної практики (США)

- 8,7 млн доз вакцини Pfizer-BioNTech у дітей віком 5-11 років на 19.12.2021
- 4249 повідомлень про побічні реакції
 - 4 419 (97,6%) повідомлених побічних реакцій – несерйозні побічні реакції
 - 100 (2,4%) – серйозні побічні реакції: лихоманка (29%), блювота (21%), міокардити (11 випадків), судоми 12 випадків
- 42 504 дітей залучено до програми V-safe після 2-ї дози вакцини
 - 57,5% - місцеві реакції, 40,9% - системні реакції

- COVID-19 у дітей

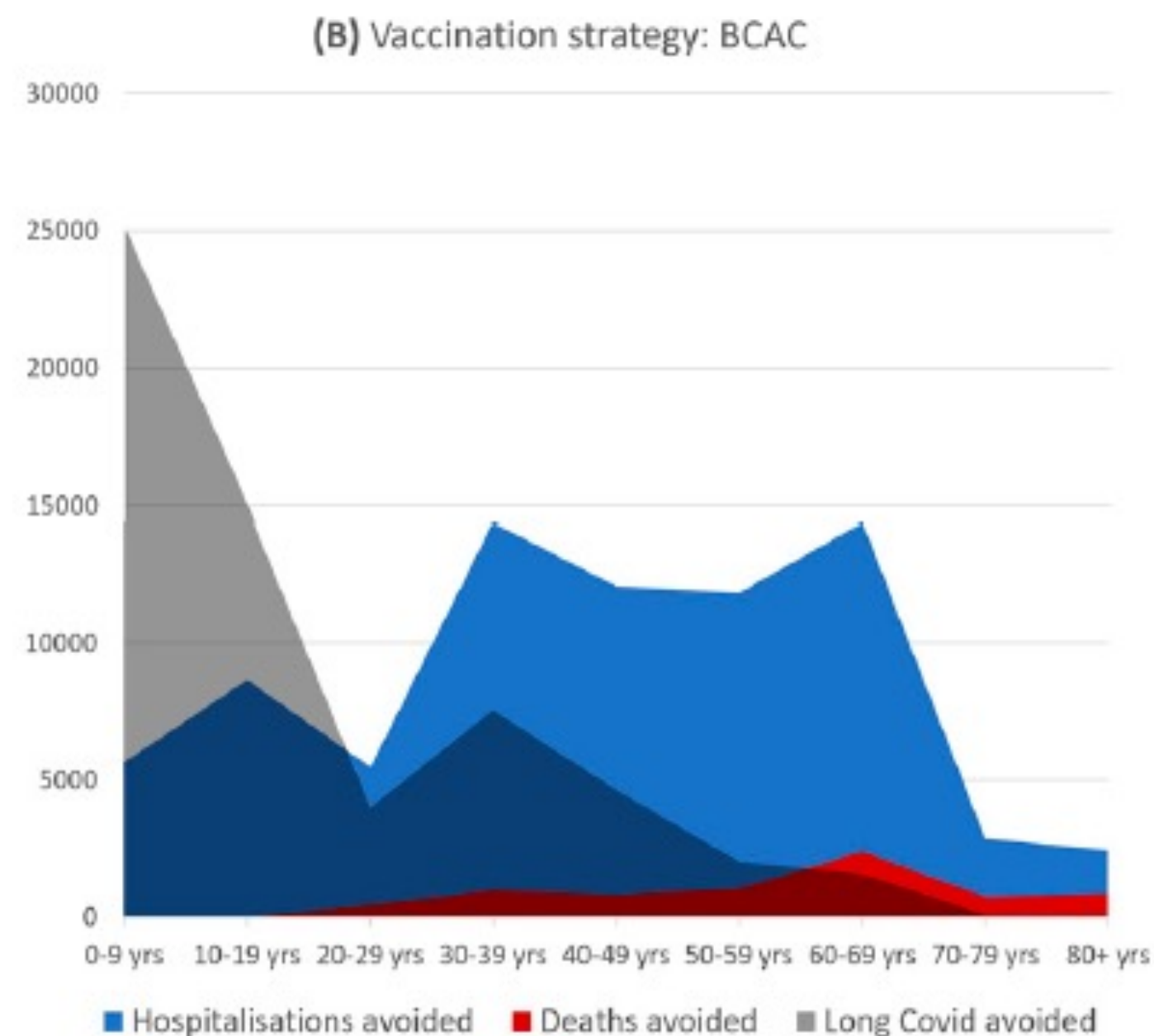
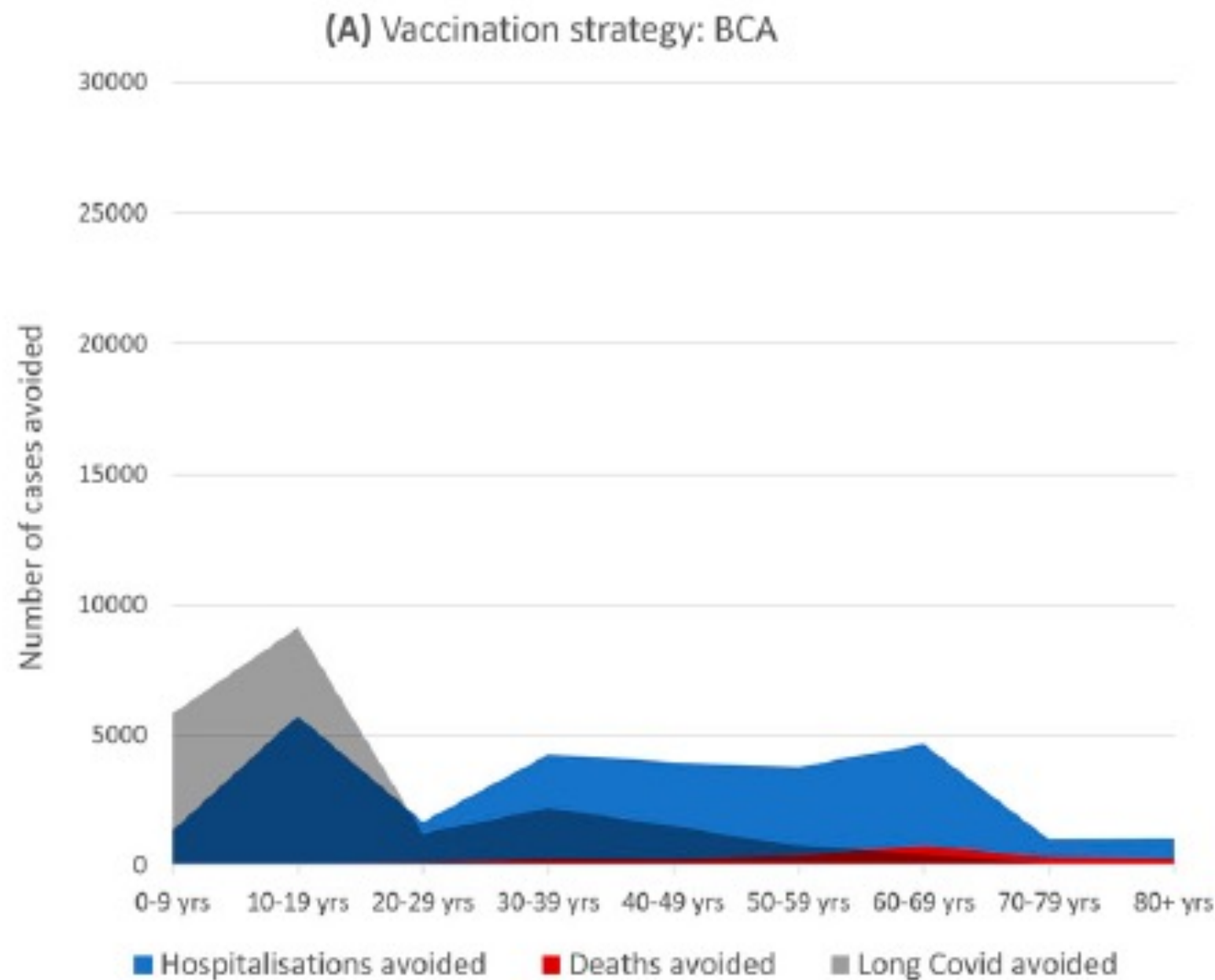
Vaccinating Adolescents and Children Significantly Reduces COVID-19 Morbidity and Mortality across All Ages: A Population-Based Modeling Study Using the UK as an Example

Вакцинація дітей може знизити кількість випадків COVID-19 і смертей у всіх вікових групах: моделювання



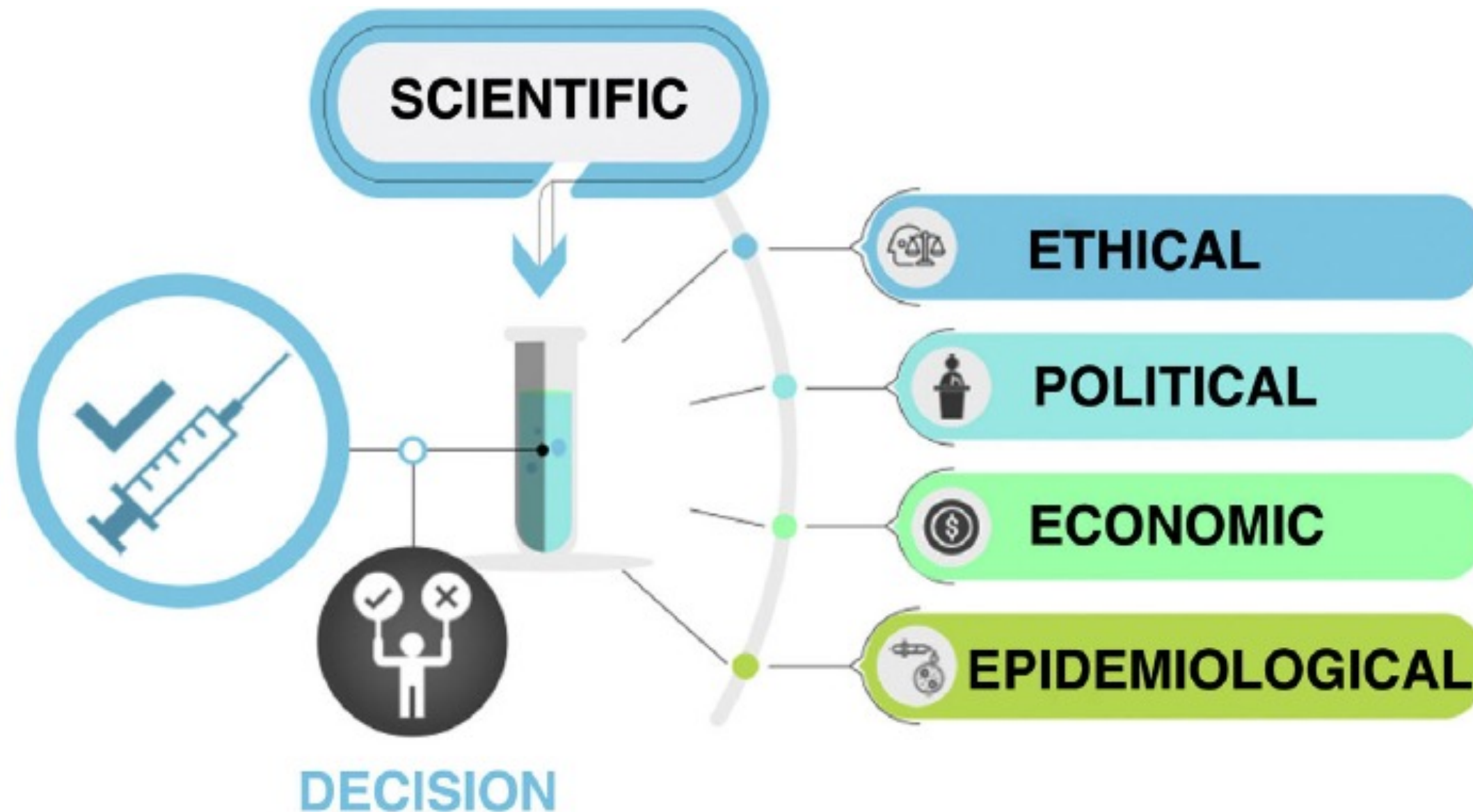
- Смертність від COVID-19 у дітей до 18 років є низькою
- Розширення вакцинації у дітей (≥ 5 років) дозволить знизити смертність у всіх вікових групах на 57%

Очікувані результати введення вакцинації проти COVID-19 у дітей



- Попередження ≈ 40000 випадків постковідних станів у дітей та підлітків
- Зменшення кількості госпіталізацій у всіх вікових групах
- Попередження ≈ 4000 смертей у дорослих старше 60 років

Вакцинація у дітей проти COVID-19: переваги та ризики?



- Епідеміологічні (поширення хвороби, тяжкість перебігу, охоплення щепленнями)
- Економічні (доступ до вакцинації, вартість)
- Політичні (підтримка уряду, інформаційна підтримка)



Дякую за увагу!

