VAIKŲ COVID-19 INFEKCIJA: DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO METODINĖS REKOMENDACIJOS

LSMU Akademinė leidyba

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos
Vaikų ligų klinika
Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika

VAIKŲ COVID-19 INFEKCIJA: DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO METODINĖS REKOMENDACIJOS

Metodinė priemonė

LSMU Akademinė leidyba
Kaunas, 2022

Aprobavo Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos fakulteto ir LSMU Leidybos komisija 2022-04-08. Protokolas Nr. 5/2022.

Recenzentai:
Doc. dr. Giedra Levinienė
Prof. dr. Vaidotas Urbonas

Metodines rekomendacijas parengė:
Doc. dr. Vaidotas Gurskis, LSMU MA Vaikų ligų klinika
Dr. Inga Ivaškevičienė, VU MF KMI Vaikų ligų klinika
Doc. dr. Valdonė Misevičienė, LSMU MA Vaikų ligų klinika
Doc. dr. Virginija Žilinskaitė, VU MF KMI Vaikų ligų klinika
Dr. Indrė Stacevičienė, VU MF KMI Vaikų ligų klinika
Gyd. Milda Šeškutė, LSMU MA Vaikų ligų klinika
Doc. dr. Rima Šileikienė, LSMU MA Vaikų ligų klinika
Dr. Odeta Kinčinienė, VU MF KMI Vaikų ligų klinika
Prof. dr. Laimutė Vaidelienė, LSMU MA Vaikų ligų klinika
Doc. dr. Giedrė Rutkauskienė, LSMU MA Vaikų ligų klinika
Dr. Sonata Šaulytė-Trakymienė, VU MF KMI Vaikų ligų klinika
Doc. dr. Sigita Petraitienė, VU MF KMI Vaikų ligų klinika
Prof. dr. Rimantas Kėvalas, LSMU MA Vaikų ligų klinika

Bibliografinė informacija pateikiama
Lietuvos integralios bibliotekų informacinės
sistemos (LIBIS) portale *ibiblioteka.lt*

© Vaidotas Gurskis, 2022
© Inga Ivaškevičienė, 2022
© Valdonė Misevičienė, 2022
© Virginija Žilinskaitė, 2022
© Indrė Stacevičienė, 2022
© Milda Šeškutė, 2022
© Rima Šileikienė, 2022
© Odeta Kinčinienė, 2022
© Laimutė Vaidelienė, 2022
© Giedrė Rutkauskienė, 2022
© Sonata Šaulytė-Trakymienė, 2022
© Sigita Petraitienė, 2022
© Rimantas Kėvalas, 2022
© LSMU, 2022

ISBN 978-9955-15-747-2
eISBN 978-9955-15-748-9

TURINYS

Santrumpos ir paaiškinimai 4
Įžanga 6
Etiologija 7
Vaikų COVID-19 klinikiniai ypatumai 8
Būklės sunkumo vertinimas 10
Gydymo vietos parinkimas 12
Tyrimai 12
Gydymo principai 12
Paciento būklės ir gydomojo poveikio stebėjimas 24
Vaikų daugiasistemio uždegimo sindromo (DUS) diagnostika ir gydymas 24
Literatūra 34

SANTRUMPOS IR PAAIŠKINIMAI

ADTL	–	aktyvintasis dalinis tromboplastino laikas
ALT, AST, γGT	–	alanino, asparagino, gama gliutamiltransferazės
CMV, EBV, VZV	–	citomegalo, Epšteino ir Baro, *varicella zoster* virusai
COVerAGE-DB	–	pasaulinė COVID-19 atvejų duomenų bazė
CPAP	–	pastoviojo teigiamojo slėgio deguonies terapija
CRB	–	C reaktyvusis baltymas
DODS	–	dauginis organų disfunkcijos sindromas
DPV	–	dirbtinė plaučių ventiliacija
DTNK	–	didelės tėkmės nosies kaniulės
DUS	–	daugiasistemis uždegimo sindromas
EKG	–	elektrokardiograma
EKMO	–	ekstrakorporinė membraninė oksigenacija
ENG	–	eritrocitų nusėdimo greitis
FiO_2	–	deguonies dalis kvėpuojamajame mišinyje
FSP	–	fiziologinis skysčių poreikis
GA	–	gestacinis amžius
GFG	–	glomerulų filtracijos greitis
HLH	–	hemofagocitinė limfohistiocitozė
IL-1, IL-6	–	interleukinai
IVIG	–	intraveninis imunoglobulinas
KD	–	kvėpavimo dažnis
KMI	–	kūno masės indeksas
KT	–	kompiuterinė tomografija
LDH	–	laktatdehidrogenazė
MAP	–	vidutinis slėgis kvėpavimo takuose
MAS	–	makrofagų aktyvacijos sindromas
MMMH	–	mažos molekulinės masės heparinas
NIV	–	neinvazinė plaučių ventiliacija
OI	–	oksigenacijos indeksas
OSI	–	oksigenacijos indeksas apskaičiuotas pagal SpO_2 vertę
PCT	–	prokalcitoninas

PL/INR	–	protrombino laikas
PPI	–	protonų pompos inhibitorius
PSO	–	Pasaulio sveikatos organizacija
SpO_2	–	neivazinės pulsoksimetrijos būdu pamatuotas hemoglobino įsotinimas deguonimi
TE	–	tromboembolija
TNF	–	naviko nekrozės faktorius
UNICEF	–	Jungtinių Tautų vaikų fondas
ŪRDS	–	ūminis respiracinis distreso sindromas
V/Q	–	plaučių ventiliacijos ir perfuzijos santykis
VITS	–	vaikų intensyviosios terapijos skyrius
V_t	–	kvėpuojamasis plaučių tūris

ĮŽANGA

2019 m. gruodžio 12 d. Uhane Hubėjaus provincijoje Kinijoje buvo užregistruoti pirmieji iki šiol neidentifikuoto naujo viruso SARS-CoV-2 infekcijos atvejai. Netrukus ligos registruotos ir už Kinijos ribų. 2020 m. kovo 11 d. PSO paskelbė pandemiją. SARS-CoV-2 sukelta liga pavadinta COVID-19. Šiuo metu, praėjus dvejiems metams, jau galima apibendrinti šios pandemijos poveikį vaikų populiacijai, susisteminti sukauptą patirtį bei mokslo duomenis apie ligos diagnostiką ir gydymą.

COVerAGE-DB duomenimis, 2022 m. kovo 1 d. pasaulyje nuo COVID-19 ligos mirė apie 3,5 mln. žmonių. Manoma, kad ši duomenų bazė atspindi maždaug 62 proc. visų pasaulio COVID-19 mirties atvejų. Vaikų mirties atvejai sudarė 0,4 proc. (siekė apie 12 800 atv.). Pastebėta, kad pasaulyje vaikų COVID-19 ligos atvejų pradėjo labai daugėti, išplitus mutavusioms viruso atmainoms *(alfa, beta, gama, omikron*), ypač – *omikron* atmainai.

Šiuo metu laikomasi nuomonės, kad didžiausias poveikis vaikų gyvenimui ir sveikatai buvo netiesioginis, t. y. nulemtas ne didelio sergamumo ir sunkių ligos atvejų skaičiaus, o kitų veiksnių. UNICEF duomenimis, 2020 m. visuomenės gyvenimą ir užkrato plitimą ribojančių priemonių taikymas pasaulyje nulėmė pokyčius, dėl kurių net 463 mln. vaikų neturėjo galimybės mokytis nuotoliniu būdu, 80 mln. iki 1 m. amžiaus vaikų 68 šalyse nebuvo paskiepyti būtinomis vakcinomis.

2020 m. sukūrėme pirmąsias vaikų COVID-19 ligos gydymo rekomendacijas, remdamiesi tuo metu turėtais gana ribotais mokslo duomenimis. Jos buvo paskelbtos Lietuvos Respublikos (LR) sveikatos apsaugos ministerijos (SAM) tinklalapyje, pagal jas buvo papildytos LR SAM 2020 m. kovo 16 d. įsakymo Nr. V-383 nuostatos, kuriomis remdamiesi sveikatos priežiūros specialistai teikė sveikatos priežiūros paslaugas suaugusiesiems ir vaikams, susirgusiems COVID-19 liga. Dabartinėse, 2022 m., rekomendacijose apibendrinome mokslo duomenis, publikuotus iki 2022 m. kovo mėn. Atnaujindami rekomendacijas, atsižvelgėme ir į praktinius pritaikomumo aspektus.

Tikime, kad šios rekomendacijos padės ne tik gydytojui praktikui, bet ir sveikatos politikos atstovams pritaikyti galiojančius teisės aktus taip, kad šiuolaikinė COVID-19 ligos diagnostika ir veiksmingiausias gydymas būtų pasiekiamas visiems Lietuvos vaikams.

ETIOLOGIJA

Koronavirusus žmonija žino jau ne vieną dešimtmetį, jie cirkuliuoja tarp gyvūnų, tačiau gali sukelti infekcijas ir žmonėms. Dažniausiai žmonėms ši infekcija pasireikšdavo nesunkiais viršutinių kvėpavimo takų pažeidimo simptomais. Pirmą kartą žmonių gyvybei pavojų sukeliantis koronavirusas (angl. *SARS-CoV-1*) buvo identifikuotas 2002 m. Kinijoje. Klinikiniai jo požymiai – sukėlė sunkų ūminį respiracinio distreso sindromą. Vėliau, 2012 m., Saudo Arabijoje buvo atrastas kitas, labai žmonėms patogeniškas Artimųjų Rytų respiracinio sindromo koronavirusas (angl. *MERS-CoV*). Jam būdingas ne tik gyvybei pavojingas ūminis respiracinio distreso sindromas, bet ir kitų organų sistemų pažeidimas. Laimei, šis virusas neišplito. Dabartinis, iki šiol niekada anksčiau neidentifikuotas koronavirusas, SARS-CoV-2, pirmą kartą aptiktas Kinijoje 2019 m. pabaigoje. Infekcija ėmė plisti Kinijos viduje, vėliau ir už šalies ribų, o 2020 m. kovo mėnesį PSO paskelbė pandemiją.

SARS-CoV-2 yra perduodami nuo žmogaus žmogui, dažniausiai per artimą sąlytį su sergančiu žmogumi. Virusas plinta per orą kvėpavimo takų sekretų lašeliais, kuriuos žmonės išskiria į aplinką čiaudėdami, kosėdami ar iškvėpdami. Tai yra pagrindinis infekcijos plitimo būdas, tačiau užsikrėsti galima ir liečiant užterštus aplinkos daiktus (pvz., jei sveikas žmogus, palietęs užterštą paviršių, vėliau nešvariomis rankomis pasitrina akis, nosį). Inkubacinis SARS-CoV-2 infekcijos laikotarpis yra 2–14 dienų, dažniausiai klinikiniai požymiai ir simptomai atsiranda po 4–6 dienų.

SARS-CoV-2 genomą sudaro viengrandė teigiamosios orientacijos RNR, kurią gaubia apvalkalas. Jo paviršiuje yra išsidėstę glikoproteinai

(S baltymai), per kuriuos virusas jungiasi su angiotenziną konvertuojančiojo fermento 2 (angl. *angiotensin-converting enzyme* 2 – ACE2) receptoriais, esančiais kvėpavimo takų epitelio ląstelėse. Per S baltymą koronavirusai patenka į ląstelę ir vėliau sukelia jos žūtį. ACE2 receptorių yra daugelyje organų ir dabar žinoma, kad SARS-CoV-2 gali pažeisti įvairias organų sistemas, ne tik kvėpavimo takus.

Koronavirusams būdingas didelis mutacijų dažnumas. Nuo pandemijos pradžios nustatyta daugiau nei tūkstantis skirtingų SARS-CoV-2 viruso atmainų, tačiau tik keletas iš jų reikšmingai pakeitė pandemijos eigą. PSO išskiria stebimąją (angl. *variant of interest*) ir susirūpinimą keliančias (angl. *variant of concern*) atmainas. Prie susirūpinimą keliančių atmainų yra priskiriamos alfa, beta, gama, delta ir omikron. Visas jas jungia tai, kad šios atmainos kelia vis naujų iššūkių visuomenės sveikatai (pvz., padidėjęs užkrečiamumas, sunkesnė ligos eiga, pasikeitęs viruso virulentiškumas). Šiuo metu nėra pakankamai mokslo duomenų, kad skirtingos SARS-CoV-2 atmainos sukeltų skirtingus klinikinius požymius ir simptomus vaikams.

VAIKŲ COVID-19 KLINIKINIAI YPATUMAI

Simptomai:

- *Dažniausi simptomai:* karščiavimas (dažniau per 38,5 °C; gali būti trumpalaikis), sausas kosulys, dusulys, viršutinių kvėpavimo takų simptomai (sloga, ryklės skausmas), nuovargis, galvos, raumenų skausmai.
- *Retesni:* virškinimo organų sistemos pažaidos simptomai (pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas, vėmimas), uoslės ir (arba) skonio praradimas.

1 lentelė. Klinikinės COVID-19 ligos formos

Klinikinė forma	Klinikiniai požymiai ir simptomai
Besimptomė	Ligos simptomų ir klinikinių požymių nėra
Lengva	Karščiavimas, kosulys, raumenų, galvos, ryklės skausmas, sloga, silpnumas, rečiau – pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas, vėmimas Trumpalaikis uoslės ir (arba) skonio praradimas būdingesnis vyresniems vaikams ir paaugliams, mažamečiams jis retai nustatomas
Plaučių uždegimas	Karščiavimas, kosulys ir (arba) pasunkėjęs alsavimas + tachipnėja (< 2 mėn.: ≥ 60 k./min.; 2–11 mėn.: ≥ 50 k./min.; 1–5 m.: ≥ 40 k./min.; > 5 m.: > 30 k./min.) + nėra sunkaus plaučių uždegimo simptomų
Sunkus plaučių uždegimas	Plaučių uždegimas + bent vienas iš toliau išvardytų: • Centrinė cianozė arba SpO_2 < 91 proc.; (ramybės metu, kvėpuojant aplinkos oru) • Sunkus kvėpavimo sutrikimas (dejuoja, intensyviai dalyvauja pagalbiniai kvėpavimo raumenys, kūdikių KD > 70 k./min., vyresnių vaikų KD > 50 k./min., apnėja) • Vaikas atrodo sunkiai sergantis: vangus / sutrikusi sąmonė arba traukuliai, ryški dehidratacija
Ūminis respiracinis distreso sindromas (ŪRDS)	• Ryškėjantys kvėpavimo sutrikimo simptomai, atsiradę per 7 paras nuo susirgimo pradžios • Vaizdiniai tyrimai (krūtinės ląstos rentgenograma ir (arba) kompiuterinė tomografija (KT) ir (arba) plaučių echoskopija). *Būdinga:* smulkiažidinė infiltracija, intersticiniai pokyčiai daugiau pamatiniuose segmentuose periferiniuose plotuose, atelektazės. Ligai progresuojant – ryškėjanti konsolidacija iki difuzinės infiltracijos ne dėl širdies nepakankamumo ar skysčių perkrovos, KT – matinio stiklo vaizdas. Pleuritas – retas reiškinys. Nėra limfadenopatijos, destrukcijos požymių • Pagalbinės plaučių ventiliacijos poreikis • Oksigenacijos indekso (OI*) blogėjimas, taikant DPV: – Lengvas ŪRDS: 4 ≤ OI < 8 ar 5 ≤ OSI** < 7,5 – Vidutinio sunkumo ŪRDS: 8 ≤ OI < 16 arba 7,5 ≤ OSI < 12,3 – Sunkus ŪRDS: OI ≥ 16 ar OSI ≥ 12,3 *OI = MAP × FiO_2 × 100/PaO_2 **OSI = MAP × FiO_2 × 100/SpO_2 • (NIV/CPAP) ≥ 5 cm H_2O naudojant veido kaukę: PaO_2/FiO_2 ≤ 300 arba SpO_2/FiO_2 ≤ 264

Klinikinė forma	Klinikiniai požymiai ir simptomai
Vaikų daugiasistemis uždegimo sindromas (DUS)	• Pacientų amžius ≥ 1 mėn. – < 18 m. • Karščiavimas ≥ 38 °C, ≥ 24 val. • ≥ 2 organų sistemų (dažniausiai – odos ir / arba gleivinių, krešėjimo, širdies ir kraujagyslių ir virškinimo, rečiau – kvėpavimo, šlapimo ir lytinių organų ir nervų sistemų) pažeidimas (patvirtintas kliniškai ir laboratoriniais ir (arba) instrumentiniais tyrimais) • Nustatomi buvusios ar esamos COVID-19 ligos laboratoriniai žymenys (SARS-CoV-2 antikūnai ar RNR) • Padidėję kraujo uždegimo žymenys (CRB, ENG, PCT ir kiti – fibrinogenas, feritinas, LDH, IL-6) • Atmestos kitos priežastys, galinčios sukelti šiuos ligos požymius

BŪKLĖS SUNKUMO VERTINIMAS

Vaikų COVID-19 infekcijos eiga dažniausiai būna lengva, rečiau – vidutinio sunkumo, labai retai – sunki arba kritinė.

2 lentelė. Vaikų COVID-19 ligos sunkumo formos

Sunkumo forma	Kriterijai (klinikiniai, laboratoriniai ir kt.)	Gydymo vieta	Gydymo rekomendacijos
Lengva	• Bendra būklė nesunki • Nėra papildomo deguonies ir infuzinės terapijos poreikio	Ambulatoriškai	Simptominis gydymas
Vidutinė	• Bendra būklė vidutinė • Deguonies terapijos poreikis • Infuzinės skysčių terapijos poreikis	Stacionaro vaikų ligų skyrius	Simptominis gydymas Deguonies terapija Kitas gydymas pagal poreikį
Sunki	• Bendra būklė sunki (vidutinis sunkumas + rizikos veiksniai)	Stacionaro vaikų ligų skyrius arba VITS	Simptominis gydymas Deguonies terapija Kortikosteroidai Trombozių profilaktika Kitas gydymas pagal poreikį

Sunkumo forma	Kriterijai (klinikiniai, laboratoriniai ir kt.)	Gydymo vieta	Gydymo rekomendacijos
Sunki (*tęsinys*)	• Deguonies poreikis > 9 l/min. ar kitų deguonies terapijos metodų poreikis • Kitų organų funkcijų sutrikimai (nepakankamumas)		
Kritinė	• ŪRDS • Sepsinis šokas • DODS	VITS	Simptominis gydymas Deguonies terapija / DPV EKMO

Santrumpos: ŪRDS – ūminis respiracinio distreso sindromas; DODS – dauginis organų disfunkcijos sindromas; VITS – vaikų intensyviosios terapijos skyrius; DPV – dirbtinė plaučių ventiliacija, EKMO – ekstrakorporinė membraninė oksigenacija; DUS – daugiasistemis uždegimo sindromas.

Vaikų COVID-19 ligos sunkios arba kritinės eigos rizikos veiksniai nėra iki galo žinomi. Klinikinių tyrimų duomenys skiriasi, jie nuolat papildomi. Šiuo metu išskiriami šie pagrindiniai rizikos veiksniai:

- neišnešioti naujagimiai;
- 0–3 mėn. naujagimiai ir kūdikiai;
- > 12 m. amžiaus paaugliai;
- nutukimas (KMI > 95 procentilių);
- lėtinės širdies ir kraujagyslių ligos;
- lėtinės plaučių ligos;
- lėtinės nervų sistemos ligos;
- genetinės arba metabolinės ligos (pvz., 21 chromosomos trisomija, cukrinis diabetas);
- imunosupresinės būklės;
- onkologinės ligos.

GYDYMO VIETOS PARINKIMAS

Gydymo vietos parinkimą lemia kriterijų visuma. Esant lengvai ligos formai, rekomenduojamas ambulatorinis gydymas. Stacionarinis gydymas vaikų ligų skyriuje rekomenduojamas vidutinio sunkumo arba sunkios formos atveju, o gydymas vaikų intensyviosios terapijos skyriuje (VITS) – sunkios arba kritinės ligos formos atveju (*žr. 2 lentelę*).

TYRIMAI

- Molekulinis tyrimas SARS-CoV-2 RNR nustatyti: tiriamoji medžiaga – nosiaryklės / burnaryklės sekretas (be to, gali būti tiriamos seilės, skrepliai, bronchų alveolinis lavažas, trachėjos aspiratas, išmatos arba kraujas).
- BKT (ligos pradžioje leukocitų skaičius normalus arba sumažėjęs, gali būti limfopenija arba neutropenija, trombocitopenija).
- CRB (C reaktyvusis baltymas) ir / ar PCT (prokalcitoninas) – dažniausiai normalūs, padidėjimas rodo kitas priežastis, dažniausiai – bakterinę susijusią infekciją (*sin.* koinfekciją).
- Feritinas, LDH, IL-6 ir kt. (padidėja, rekomenduojama atlikti užsitęsus karščiavimui arba blogėjant bendrai būklei).
- Koagulograma, D-dimerai (atliekama esant tromboembolijų rizikos veiksniams ir (arba) esant vidutinei arba sunkiai ligos eigai).
- Kraujo arba kitų organizmo terpių bakteriologiniai pasėliai atliekami pagal indikacijas.
- Apžvalginė krūtinės ląstos rentgenograma arba kiti vaizdiniai plaučių tyrimai atliekami, esant plaučių uždegimo įtarimui.

GYDYMO PRINCIPAI

- Vaikų COVID-19 ligos gydymas priklauso nuo ligos sunkumo. Daugumai vaikų, sergančių lengva arba vidutinio sunkumo liga, skiriamas tik simptominis gydymas.

Simptominis gydymas

- *Antipiretikai.* Temperatūrai mažinti skiriama ibuprofeno arba paracetamolio pagal karščiavimo protokolą.
- *Dehidracijos koregavimas.* Taikyti konservatyviąsias rehidracijos priemones (skysčiai per burną arba nosinį skrandžio zondą), jei nėra šoko. Atsargiai skirti intraveninių skysčių infuzijas, nes hipervolemija gali pabloginti oksigenaciją, ypač jei nėra mechaninės plaučių ventiliacijos galimybės. Skiriant skysčius į veną, pirmaeilis pasirinkimas – NaCl 0,9 proc. tirpalas. Skysčių poreikis: 75 proc. fiziologinio skysčių poreikio (FSP) + netektų skysčių kiekis, esant karščiavimui, vėmimui, tachipnėjai.
- *Deguonies terapija.* Deguonies terapiją pradėti, kai $SpO_2 < 94$ proc. Deguonis gali būti tiekiamas per nosies kaniules, kaukę, gaubtą, didelės tėkmės aparatu, padidinant slėgį kvėpavimo takuose (CPAP), jei to nepakanka, naudojami invaziniai pagalbiniai DPV saugantys metodai ar EKMO (ekstrakorporinė membraninė oksigenacija). Jei tiekiant deguonį 10–15 l/min., išlieka padidėjęs kvėpavimo darbas arba hipoksemija, dažniausiai prireikia didelės tėkmės deguonies terapijos per nosies kaniules arba trachėjos intubacijos ir pagalbinės plaučių ventiliacijos.

Sisteminiai kortikosteroidai

- Duomenų apie sisteminių kortikosteroidų saugumą ir veiksmingumą, gydant COVID-19 liga sergančius vaikus, trūksta.
- Rekomenduojama skirti hospitalizuotiems SARS-CoV-2 plaučių uždegimu sergantiems vaikams, kuriems reikalinga nuolatinė deguonies terapija.
- Rekomenduojama skirti deksametazoną arba metilprednizoloną (*3 lentelė*). Neišnešiotiems naujagimiams (koreguotas GA < 40 sav.) skiriama hidrokortizono.
- Esant astmai, krupui, kortikosteroidai turi būti pasirenkami ir dozuojami pagal šių ligų gydymo protokolus. Sergant astma arba

alerginiu rinitu, rekomenduojama tęsti įkvepiamųjų ar vidinių nosies (*sin.* intranazalinių) steroidų skyrimą.
- Gydymo trukmė: 5–10 dienų arba iki išrašant pacientą namo.

3 lentelė. Kortikosteroidų dozavimas ir skyrimo būdas

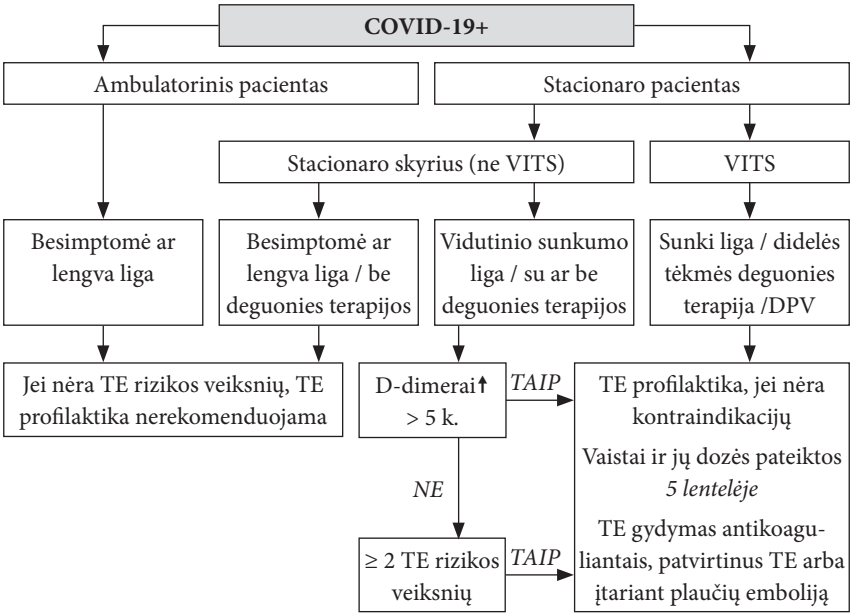
Pirmaeilis	Dozė ir skyrimo būdas
Deksametazonas	0,15 mg/kg (maks. 6 mg) 1 k./d. geriamasis arba į v.
Metilprednizolonas	0,5–0,8 mg/kg (maks. 32 mg) kas 12 val. į v.
Alternatyva	
Prednizolonas	1 mg/kg 1 k./d.; maks. 40 mg geriamasis
Hidrokortizonas	0,5 mg/kg 2 k./d. į v. 7 paras, vėliau 0,5 mg/kg 1 k./d. dar 3 paras

Trombozių profilaktika

- Tromboembolinės komplikacijos nustatomos ~2 proc. pacientų – dažniausiai vaikams, turintiems rizikos veiksnių (pvz., nutukimas, įgimtos širdies ydos, navikai).
- Trombozių profilaktika nerekomenduojama tromboembolijos (TE) rizikos veiksnių neturintiems pacientams.
- Pirmiausia rekomenduojamos nemedikamentinės trombozių profilaktikos priemonės (pvz., skatinti pacientą daugiau judėti).
- Trombozių profilaktiką rekomenduojama skirti dėl vidutinės arba sunkios COVID-19 ligos hospitalizuotiems vaikams, kuriems yra: 2 ar daugiau TE rizikos veiksniai (*4 lentelė*) arba D-dimerų kiekis padidėjęs ≥ 5 kartus virš viršutinės amžiaus normos ribos (*1 pav.*) ir, jei nėra kontraindikacijų, skirti antikoaguliacinę trombozių profilaktiką (*žr. 5 lentelę*).
- Vaikai, sergantys vidutine ir sunkia COVID-19 liga, turi būti stebimi dėl TE rizikos, atliekant trombocitų skaičiaus, fibrinogeno, protrombino laiko (indekso) ir D-dimerų tyrimus.
- Trombozių profilaktikai naudojami mažos molekulinės masės heparinai (MMMH). Vaikams rekomenduojama skirti enoksipariną arba nadropariną (fraksipariną), leidžiant juos po oda (dozavimą *žr. 6 lentelėje*).

4 lentelė. Vaikų tromboembolijos (TE) rizikos veiksniai

Amžius ≥ 12 metų	Visiškas nejudrumas
Nutukimas (KMI > 95 procentilių)	Gydymo inotropais poreikis
Bet koks širdies ritmo sutrikimas	Anksčiau buvusi TE
Įgimta / įgyta širdies liga ir kartu venų stazė ar sutrikusi kraujo tėkmė venose	Šeiminė TE (pirmosios eilės giminaičiams iki 40 m. amžiaus) ar nesukelta (spontaninė) TE anamnezėje
DPV	Įgimta / įgyta trombofilija
Centrinės venos kateteris	Kontraceptikų, į kurių sudėtį įeina estrogenas, vartojimas
Pacientai, gydomi intensyviosios terapijos skyriuje	Aktyvus onkologinis procesas, nefrozinis sindromas, cistinės fibrozės paūmėjimas, pjautuvinė anemija (kraujagyslių okliuzija), autoimuninės ligos
Ilgas stacionarizavimas (numatomas > 3 dienos)	Anksčiau atlikta splenektomija hemoglobinopatijų gydymo tikslais



1 pav. Vaikų TE rizikos vertinimo ir gydymo algoritmas

5 lentelė. Antikoaguliantų skyrimo kontraindikacijos

Absoliučioji kontraindikacija	Aktyvus kraujavimas
Santykinės kontraindikacijos	Trombocitų kiekis < 50 × 10^9/l Fibrinogenas < 1 g/l < 24 val. po chirurginės operacijos Aspirino vartojimas > 5 mg/kg/d. Diagnozuotas kraujo krešėjimo sutrikimas

6 lentelė. Heparinų dozavimas vaikams

Skyrimo tikslas	**Enoksaparinas**	**Nadroparinas**	**Heparinas**
	Kliniškai stabilus, normali inkstų funkcija		**Kliniškai nestabilus arba inkstų funkcijos nepakankamumas**
Profilaktika	≤ 2 mėn.: 0,75 mg/kg du kartus per parą > 2 mėn.: 0,5 mg/kg du kartus per parą (maks. 30 mg) *ARBA* 1,0–1,5 mg/kg (maks. 40 mg) vieną kartą per parą	85,5 TV/kg (maks. 5700 TV) vieną kartą per parą	10–15 TV/kg/val. (be pradinės sočiosios dozės)
Gydymas	≤ 2 mėn.: 1,5 mg/kg du kartus per parą > 2 mėn.: 1 mg/kg (maks. 40 mg) du kartus per parą 1 mg = 100 TV	85,5 TV/kg du kartus per parą	Smūginė dozė (pradinė sočioji dozė): 75–100 U/kg/10 min.; vėliau palaikomoji: < 1 m.: 28 U/kg/val. ≥ 1 m.: 20 U/kg/val.

- Skiriant MMMH, gydymo veiksmingumas vertinamas tiriant anti-Xa aktyvumą (skiriant profilaktiką, siektinas anti Xa aktyvumas – 0,2–0,4 U/ml; skiriant gydymą – 0,5–1 U/ml).
- Pacientams, kurių būklė nestabili arba turi funkcijos nepakankamumą, trombozių profilaktikai vartojamos mažos nefrakcionuoto heparino dozės: 10–15 TV/kg/val. (be pradinės sočiosios dozės).

- Skiriant hepariną, gydymo veiksmingumo vertinimas tiriant anti-Xa aktyvumą (skiriant profilaktiką, siektinas anti-Xa aktyvumas – 0,1–0,3 U/ml; skiriant gydymą – 0,35–0,7 U/ml ARBA aktyvintojo dalinio tromboplastino laiko (ADTL) pailgėjimas 1,5–2,5 karto nuo pradinės ADTL vertės).
- Anti-Xa aktyvumas vertinamas po 3–4 MMMH dozių (antrą gydymo dieną, kraujo mėginį imant praėjus 3–4 val. po MMMH injekcijos).
- Trombozių profilaktikos trukmė: sprendžiama individualiai, atsižvelgiant į išliekančius rizikos veiksnius ir išliekantį D-dimerų padidėjimą.
- Patvirtinus TE, skiriamas antitrombozinis gydymas. Dėl TE gydymo rekomenduojama gyd. vaikų onkohematologo konsultacija.

Kitų infekcijų (*sin*. koinfekcijų) gydymas

- Rutininis antibakterinis gydymas COVID-19 sergantiems vaikams nerekomenduojamas.
- SARS-CoV-2 dažniausiai pasireiškia virusiniu plaučių uždegimu, kuriam būdingi specifiniai pokyčiai krūtinės ląstos rentgenogramoje.
- Įtariant bakterinį plaučių uždegimą, antibakterinis gydymas skiriamas pagal vaikų bendruomenėje įgyto plaučių uždegimo rekomendacijas. Pirmaeilis empirinis antibakterinis preparatas, esant nesunkiam plaučių uždegimui – geriamasis amoksicilinas (90 mg/kg/d.) arba benzilpenicilinas į v. (150 000–200 000 VV/kg/d.), sunkiam plaučių uždegimui – amoksicilinas su klavulano rūgštimi (iki 12 m. 90 mg/kg/d., vyresniems – 3–4 g/d.) ar ampicilinas su sulbaktamu (100–200 mg/kg/d.).
- Gretutinės bakterinės ligos gydomos pagal tų ligų empirinio gydymo rekomendacijas arba išaugintus sukėlėjus.
- Jei yra įtariamas arba patvirtinamas gripas, papildomai skiriama oseltamiviro.

Antivirusinis gydymas

Remdesiviras

- Duomenų apie remdesiviro naudą COVID-19 sergantiems vaikams trūksta.
- Dėl remdesiviro skyrimo rekomenduojama spręsti hospitalizuotiems, 40 kg ir daugiau sveriantiems, vyresniems nei 12 metų vaikams, sergantiems COVID-19 sukeltu plaučių uždegimu, kai yra deguonies poreikis.
- Ypatingais atvejais remdesiviras gali būti skiriamas ir jaunesniems vaikams, sergantiems sunkia COVID-19 ligos forma, kuriems greitai didėja papildomo deguonies poreikis.
- Remdesiviras neskiriamas esant nedideliam deguonies poreikiui arba užsitęsusiai ligai (pvz., simptomai ir požymiai > 10 dienų, ilgai taikoma DPV).
- Visais atvejais remdesiviras skiriamas gydytojų konsiliumo sprendimu, atsižvelgiant į skyrimo indikacijas ir kontraindikacijas.
- *Dozavimas:* galima skirti vaikams, sveriantiems nuo 3,5 kg, leidžiamas į veną per 30–120 min. dozuojant pagal svorį (*7 lentelė*).

7 lentelė. Remdesiviro dozavimas vaikams

Kūno svoris	Rekomenduojama forma	Pradinė sočioji dozė (1-ąją dieną)	Palaikomoji dozė (nuo 2 dienos)
3,5–40 kg	Injekcinis tirpalas, TIK liofilizuoti milteliai	5 mg/kg 1 k./d.	2,5 mg/kg 1 k./d.
≥ 40 kg		200 mg 1 k./d.	100 mg 1 k./d.

- *Kontraindikacijos:* ALT ≥ 10 k. virš normos; sutrikusi inkstų funkcija (GFG < 30 ml/min., jei > 28 d. amžiaus, arba kreatininas ≥ 90 µmol/l 7–28 d. amžiaus).
- *Gydymo trukmė:*
  - Jei pacientui netaikoma DPV – 5 dienos, jei būklė negerėja, taikoma DPV ar EKMO – 10 dienų.
  - Būklei pagerėjus ir išleidžiant namo – galima nutraukti ir anksčiau.

- Galimos dažniausios nepageidaujamos reakcijos: pykinimas, vėmimas, transaminazių padidėjimas.

Monokloniniai antikūnai

Tocilizumabas

- Saugumo ir veiksmingumo duomenų vaikams trūksta.
- Tocilizumabo skyrimą rekomenduojama apsvarstyti hospitalizuotiems vyresniems nei 2 m. amžiaus vaikams, kuriuos gydant sisteminiais kortikosteroidais didėja deguonies poreikis (didelės tėkmės deguonies terapija arba neinvazinė plaučių ventiliacija, invazinė plaučių ventiliacija, EKMO), nustatomas padidėjęs CRB (> 75 mg/l, nesant bakterinės infekcijos požymių) ir kiti sisteminio uždegimo požymiai.
- Skiriamas gydytojų konsiliumo sprendimu.
- Kontraindikacijos:
  - ALT > 5 k. virš normos.
  - Nekontroliuojama bakterinė ar grybelinė infekcija.
  - Neutropenija < $0{,}5 \times 10^9$/l.
  - Trombocitopenija < 50×10^9/l.
- Dozavimas:
  - < 30 kg: 12 mg/kg 1 k. į v.
  - ≥ 30 kg: 8 mg/kg 1 k. į v. (maks. 800 mg).
  - Jei būklė negerėja arba pablogėja, dozę galima kartoti mažiausiai po 8 val.

Kiti monokloniniai antikūnai

Greitai didėjant COVID-19 gydymo galimybėms, atsiranda vis daugiau naujų monokloninių antikūnų preparatų, tačiau kol kas duomenų apie jų veiksmingumą ir saugumą vaikams trūksta. Į Lietuvą vaistai tiekiami ribotai, todėl šiuo metu numatoma juos skirti tik stacionaro pacientams, kuriems COVID-19 ligos simptomai atsirado ne daugiau nei prieš 7 paras ir kurie priklauso vienai iš šių grupių:

- pacientai, kuriems atliktos organų arba kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos, arba

- pacientai, sergantys onkohematologinėmis ligomis, jei tęsiamas arba baigtas chemoterapinis, imunoterapinis ar taikinių onkohematologinės ligos gydymas, jei po gydymo pabaigos praėjo ne daugiau nei 24 mėn.

Rekomenduojama sprendimą dėl šių preparatų skyrimo kiekvienu individualiu atveju priimti gydytojų konsiliumo metu. Esant geresniam vaisto prieinamumui, vaistai gali būti taikomi ir kitais šių vaistų aprašuose nurodytais atvejais.

Kazirivimabas / imdevimabas (Ronapreve)

- Gali būti skiriami lengva arba vidutinio sunkumo COVID-19 ligos forma sergantiems vaikams nuo 12 m. amžiaus ir sveriantiems daugiau nei 40 kg, kuriems nėra deguonies poreikio, bet kurie turi riziką atsirasti sunkiai COVID-19 formai ir neturi antikūnų prieš SARS-CoV-2. Taip pat gali būti naudojamas poekspozicinei arba preekspozicinei profilaktikai.
- Skiriamas per 7 paras nuo simptomų pradžios.
- *Dozavimas:* vienkartinė infuzija į veną arba po oda 600 mg kazirivimabo + 600 mg imdevimabo.

Sotrovimabas

- Gali būti skiriamas lengva arba vidutinio sunkumo COVID-19 ligos forma sergantiems vaikams nuo 12 m. amžiaus ir sveriantiems daugiau nei 40 kg, jei nėra deguonies poreikio, bet yra rizika sunkiai COVID-19 formai atsirasti.
- *Dozavimas:* vienkartinė 500 mg infuzija į v. per 30 min.

8 lentelė. Svarbiausios vaikų, sergančių COVID–19, stebėjimo ir gydymo rekomendacijos

Metodai	Stebimi sveikatos būklės parametrai ir gydymo metodų taikymo sąlygos
Antipiretikai	• Ibuprofenas (10 mg/kg) ar paracetamolis (15 mg/kg) pagal karščiavimo protokolą

Metodai	Stebimi sveikatos būklės parametrai ir gydymo metodų taikymo sąlygos
Dehidracijos gydymas	• Taikyti konservatyviąsias rehidratacijos priemones (skysčiai per burną ar nosinį skrandžio zondą), jei nėra šoko • Atsargiai skirti intraveninių skysčių infuzijas, nes hipervolemija gali pabloginti oksigenaciją, ypač jei nėra mechaninės plaučių ventiliacijos galimybės. Skiriant skysčius į veną, pirmaeilis pasirinkimas – NaCl 0,9 proc. tirpalas. Skysčių poreikis: 75 proc. fiziologinio skysčių poreikio (FSP) + netektų skysčių kiekis, esant karščiavimui, vėmimui, tachipnėjai
Deguonies terapija ir stebėsena	• Patalpose, kur gydomi pacientai, kuriems reikalinga deguonies terapija, privalo būti pulsoksimetrai ir deguonies sistemos, turinčios vienkartinę deguonies tiekimo įrangą • Deguonies terapiją, jei įmanoma, rekomenduojama skirti per nosies kaniules • Standartiškai skiriama 2–4 l/min. srovė, tačiau esant reikalui vyresniems vaikams ji gali būti didinama iki 5–6 l/min. per įprastines nosies kaniules • Kitais atvejais pradinė deguonies terapija per kaukę – 5–9 l/min. ir reguliuoti, siekiant $SpO_2 \geq 94$ proc. (5 l/min. užtikrina 35 proc. deguonies tiekimą, 6 l/min. – 40 proc. deguonies tiekimą, 8 l/min. – 50 proc. deguonies tiekimą, 10 l/min. – 60 proc. deguonies tiekimą įprastine kauke; vaikams nerekomenduojama sandaria ant veido uždėta kauke skirti < 6 l/min. deguonies srovę, nes sunkėja anglies dvideginio iškvėpimas
Perkėlimo į VITS indikacijos	• Deguonies terapijos poreikis > 9 l/min. (arba > 60 proc. FiO_2), jei SpO_2 ar SaO_2 < 90–92 proc. (didelės tėkmės deguonies, CPAP ar kito neinvazinės plaučių ventiliacijos metodo poreikis arba mechaninės (invazinės) plaučių ventiliacijos poreikis) • Progresuojantys klinikiniai kvėpavimo nepakankamumo požymiai ir SpO_2 < 92 proc., skiriant > 9 l/min. deguonies • Šokas, sepsis, kitų organų nepakankamumas
Kitų infekcijų gydymas	• Įtariant bakterines komplikacijas, skiriamas antibakterinis gydymas, vadovaujantis šalyje priimtais empirinės antibakterinės terapijos sutarimais arba pagal tikėtiniausią sukėlėją • Įtariant sepsį, skirti antibakterinį gydymą per pirmą valandą • Gydymas koreguojamas pagal būklę ir bakteriologinių pasėlių duomenis

Metodai	Stebimi sveikatos būklės parametrai ir gydymo metodų taikymo sąlygos
Sisteminiai steroidai	• Rekomenduojami hospitalizuotiems SARS-CoV-2 sukeltu plaučių uždegimu sergantiems vaikams, kuriems reikalinga deguonies terapija • Rekomenduojama skirti deksametazoną 0,15 mg/kg (maks. 6 mg) 1 k./d. geriamąjį arba į v.
Trombozių profilaktika	• Trombozių profilaktiką rekomenduojama skirti dėl vidutinės ar sunkios COVID-19 ligos hospitalizuotiems vaikams, kuriems yra: 2 ar daugiau TE rizikos veiksniai (*žr. 4 lentelę*) arba D-dimerų kiekis padidėjęs ≥ 5 kartus virš viršutinės amžiaus normos ribos (*žr. 1 pav.*) ir, jei nėra kontraindikacijų, skirti antikoaguliacinę trombozių profilaktiką (*žr. 5 lentelę*) • Vaikams rekomenduojama skirti enoksiparino arba nadroparino
Remdesiviras	Rekomenduojamas hospitalizuotiems 40 kg ir daugiau sveriantiems, vyresniems nei 12 metų vaikams, sergantiems COVID-19 sukeltu plaučių uždegimu, kai yra deguonies poreikis Skiriamas tik konsiliumo būdu. Gydymo trukmė: 5–10 dienų
Tocilizumabas	Gali būti skiriamas hospitalizuotiems vyresniems nei 2 m. amžiaus vaikams, kuriuos gydant sisteminiais kortikosteroidais didėja deguonies poreikis (didelės tėkmės deguonies terapija arba neinvazinė plaučių ventiliacija, invazinė plaučių ventiliacija, EKMO), nustatomas padidėjęs CRB (> 75 mg/l, nesant bakterinės infekcijos požymių) ir kiti sisteminio uždegimo rodikliai. Vaistas skiriamas tik gydytojų konsiliumo būdu
Kiti monokloniniai antikūnai	Duomenų apie šių preparatų veiksmingumą ir saugumą vaikams trūksta Šiuo metu skirti tik stacionaro pacientams, kuriems COVID-19 ligos simptomai pasireiškė ne daugiau kaip prieš 7 paras ir kurie priklauso vienai iš šių grupių: • pacientai, kuriems atliktos organų arba kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos, arba • pacientai, sergantys onkohematologinėmis ligomis, kai tęsiamas arba baigtas chemoterapinis, imunoterapinis ar taikinių onkohematologinės ligos gydymas, o po gydymo pabaigos praėjo ne daugiau nei 24 mėn.

Metodai	Stebimi sveikatos būklės parametrai ir gydymo metodų taikymo sąlygos
ŪRDS gydymas	• Atsiranda V/Q nesutapimas (šuntavimas), sukeliantis ŪKN, dažniausiai būtina DPV • Preoksigenacija 100 proc. O_2 5 min. naudojant kaukę, turinčią rezervuarą, DTNK ar NIV – > greita indukcija, intubacija • Pradėti DPV naudojant mažą įpūtimo tūrį (Vt 3–8 ml/kg), mažą įpūtimo slėgį (P-plateau < 28 cm H_2O), pH palaikyti tarp 7,15–7,3 • DPV kniūbsčiomis rekomenduojama suaugusiesiems, vaikams – apsvarstyti galimybes • Rekomenduojamas didesnis PEEP, mažiems vaikams galima didinti iki 15 cm H_2O, epizodiškai taikyti plaučių atvėrimo manevrus (angl. *recruitment maneuvers*), sukuriant trumpalaikį didelį CPAP (30–40 cm H_2O) • Nerekomenduojama taikyti nuolatinės miorelaksantų infuzijos, naudoti tinkamą gilią sedaciją, ypač esant ventiliatoriaus ir paciento desinchronizacijai • Venkite atjungti pacientą nuo ventiliatoriaus, nes bus prarastas sukurtas PEEP • Naudokite *uždarąją atsiurbiklio sistemą* • Pacientai, kuriems taikoma NIV: – Tik tiems pacientams, kuriems yra hipokseminis KN – Atidžiai stebimi dėl būklės pablogėjimo – Netaikoma pacientams, kuriems yra: hiperkapnija, sutrikusi sąmonė, hemodinaminis nestabilumas, DODS • Išliekant hipoksemijai, nors naudojama tinkama plaučių ventiliacija, apsvarstyti EKMO panaudojimą
Komplikacijų profilaktika	• Siekti trumpesnės DPV trukmės (atjunkymo nuo DPV protokolai, minimali veiksminga sedacija) • Mažinti su DPV susijusio plaučių uždegimo riziką (galvos pakėlimas, uždaroji atsiurbimo sistema, drėkintuvų pakeitimas kas 5–7 d.) • Mažinti venų tromboembolijos riziką • Mažinti su kateteriu susijusios infekcijos riziką • Mažinti pragulų riziką • Mažinti stresinių opų riziką (ankstyvas 24–48 val. maitinimas, PPI) • Mažinti su intensyviąja terapija susijusį raumenų silpnumą (ankstyvoji reabilitacija)

PACIENTO BŪKLĖS IR GYDOMOJO POVEIKIO STEBĖJIMAS

Paciento būklės stebėjimas priklauso nuo būklės sunkumo (stebėsenos intensyvumą nustato gydantis gydytojas arba budintis gydytojas budėjimo metu). Vertinama: bendra būklė, kūno temperatūra, KD, ŠSD, SpO_2, hidratacija (kliniškai).

Išleidimo iš ligoninės kriterijai

- Bendra būklė pagerėjo.
- Nėra deguonies poreikio.
- Hemodinamika stabili.
- Teigiama radiologinių vaizdų dinamika (jei yra indikacijų kartoti tyrimus).
- Vaikas valgo ir geria gerai.

VAIKŲ DAUGIASISTEMIO UŽDEGIMO SINDROMO (DUS) DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

- Vaikų daugiasistemis uždegimo sindromas (DUS, angl. *multisystem inflammatory syndrome in children – MIS-C* arba *paediatric inflammatory multisystem syndrome – PIMS*) – stiprus uždegimo atsakas po SARS-CoV-2 viruso ekspozicijos, pasireiškiantis karščiavimu, padidėjusiais kraujo uždegimo žymenimis ir ≥ 2 organų sistemų pažeidimu jaunesniems nei 18 m. asmenims.
- Vaikų DUS diagnostikos kriterijai pateikti *9 lentelėje*.

9 lentelė. Vaikų DUS klinikiniai požymiai ir tyrimų pokyčiai bei jų apibūdinimas

Klinikiniai požymiai	Karščiavimas	Būdingas atkaklus karščiavimas (≥ 38 °C, ≥ 24 val.)
	≥ 2 organų sistemų pažeidimas:	
	• oda ir (arba) gleivinės, limfinė sistema	Bėrimas, konjunktyvitas, raudonos / patinusios lūpos, braškinis liežuvis, patinusios plaštakos / pėdos, padidėję limfmazgiai
	• širdies ir kraujagyslių sistema	Bendras silpnumas, skausmas krūtinėje, dusulys, retas / dažnas pulsas, aritmijos, hipotenzija, sinkopė, šokas
	• virškinimo organų sistema	Viduriavimas, vėmimas, pilvo skausmas (galimi ūminio pilvo klinikiniai požymiai – gali būti panašūs į apendicitą, mezadenitą)
	• kvėpavimo organų sistema	Kosulys, ryklės skausmas, tachipnėja, pasunkėjęs alsavimas, papildomo deguonies poreikis (sumažėjęs SpO_2)
	• šlapimo ir lytinių organų sistema	Oligurija, padidėjęs AKS, edemos
	• nervų sistema	Galvos skausmas, mieguistumas, raumenų silpnumas, sumišimas, sinkopė; retai – encefalopatija, traukuliai, koma, insultas, meningoencefalitas
Laboratoriniai tyrimai	SARS-CoV-2 antikūnai ir SARS-CoV-2 PGR	Nustatomi SARS-CoV-2 antikūnai, rečiau aptinkama SARS-CoV-2 RNR
	Bendrasis kraujo tyrimas (BKT)	Būdinga neutrofilija, limfocitopenija, anemija, trombocitopenija (vėliau virstanti trombocitoze)
	Kraujo uždegimo žymenys (CRB, ENG, feritinas)	Būdingas reikšmingas uždegimo žymenų padidėjimas Esant galimybei atliekami prokalcitonino (PCT), interleukino-6 (IL-6) tyrimai
	Širdies ligų žymenys (troponinas I, BNP/proBNP, CK-MB)	Padidėja, esant širdies ir kraujagyslių pažeidimui
	Krešėjimo tyrimai (ADTL, PL/INR, fibrinogenas, D-dimerai)	Būdinga pailgėjęs ADTL, protrombino laikas, padidėję D-dimerai, fibrinogeno koncentracija
	ALT, AST, γ-GT	Būdingas neryškus padidėjimas

Laboratoriniai tyrimai *(tęsinys)*	LDH	Būdingas padidėjimas
	Kraujo pH, elektrolitai, gliukozė, laktatas	
	Albumino koncentracija kraujyje	Būdinga hipoalbuminemija
	Trigliceridai	Būdinga hipertrigliceridemija
	Šlapalas, kreatininas, GFG (glomerulų filtracijos greitis)	Gali būti padidėjęs šlapalas, kreatininas, sumažėjęs GFG
	Bendrasis šlapimo tyrimas (BŠT)	
	Kraujo ir kt. pasėliai	Visais atvejais rekomenduojamas kraujo pasėlis; esant indikacijoms – šlapimo, išmatų, likvoro pasėlis arba pasėlis nuo tonzilių ar kt. (atmetant kitas priežastis)
Instrumentiniai tyrimai	Tiesinė krūtinės ląstos rentgenograma	Galimas skystis pleuroje, infiltraciniai pokyčiai, atelektazės
	Elektrokardiograma (EKG)	Repoliarizacijos procesų pokyčiai, aritmijos, AV blokada
	Širdies echoskopija	Būdingas skystis perikardo ertmėje ir kartu sutrikusi arba nesutrikusi diastolinė f-ja, esant miokardo pažaidai – sumažėjusi išstūmio frakcija, išsiplėtus kameroms – atrioventrikulinių vožtuvų nesandarumas, vainikinių arterijų aneurizmos
	Pilvo organų ir inkstų echoskopija	Laisvas skystis pilvo ertmėje, uždegiminė žarnų sienelės infiltracija, limfadenopatija, hepatomegalija
	CNS vaizdiniai tyrimai, likvoro tyrimas	Atliekami esant indikacijoms

Santrumpos: ADTL – aktyvintasis dalinis tromboplastino laikas; ALT – alanininė aminotransferazė; AST – asparaginine aminotransferazė; BNP – smegenų natriurezinis peptidas; CK-MB – kreatinkinazės širdies izofermento masė; CRB – C reaktyvusis baltymas; ENG – eritrocitų nusėdimo greitis; γ-GT – γ-glutamiltransferazė; INR – angl. *International Normalized Ratio* (liet. tarptautinis norminis santykis); LDH – laktatdehidrogenazė; PL – protrombino laikas.

10 lentelė. Vaikų DUS klinikinės formos

DUS, turintis šoko požymių	Hipotenzija (sistolinis kraujospūdis < 5-ojo procentilio arba > 2 SD (standartinis nuokrypis) žemiau amžiaus normos) ir (arba) vazopresorių poreikis, siekiant išlaikyti normalų kraujospūdį, ir (arba) 2 iš šių požymių: • metabolinė acidozė (bazių stoka > 5,0 mEq/l) • padidėjęs laktato kiekis kraujyje • oligurija (< 0,5 ml/kg/val.) • pailgėjęs kapiliarų prisipildymo laikas (> 5 s) • hipertermija
Į Kavasakio ligą panašus DUS	Kavasakio ligos klinikiniai kriterijai: • ≥ 4 paras trunkantis febrilus karščiavimas ir • 4 iš 5 simptomų arba ≥ 5 paras trunkantis febrilus karščiavimas ir • 2–3 iš 5 simptomų: – abipusis konjunktyvitas – burnos gleivinės pokyčiai (raudonos / patinusios / suskilinėjusios lūpos, paraudusi ryklė, braškinis liežuvis) – galūnių pokyčiai (paraudę delnai / padai, patinusios plaštakos, pėdos, vėliau odos deskvamacija) – polimorfinis bėrimas – kaklo limfadenopatija (mažiausiai vieno limfmazgio > 1,5 cm padidėjimas)
Kita DUS forma	Atkaklus karščiavimas ir DUS požymiai, nėra šoko

Tyrimų kontrolė

- Sunkios būklės pacientams: BKT, CRB, šlapalas, kreatininas, GFG, kepenų fermentai, feritinas, koagulograma gali būti kartojami kas 24 val. ar dažniau.
- Vidutinės būklės pacientams, išliekant karščiavimui: BKT, CRB, šlapalas, kreatininas, GFG, kepenų fermentai, feritinas gali būti kartojami kas 24–48 val.
- Hospitalizavimo metu kartojama EKG ir širdies echoskopija.
- Prieš išrašant kartojami tyrimai: BKT, ENG, CRB, šlapalas, kreatininas, GFG, kepenų fermentai.

11 lentelė. DUS sunkumo klasės

Sunkumo klasė	DUS kriterijai	Kavasakio ligos kriterijai	Ryškūs virškinamojo kanalo pažaidos simptomai	Echokardiografiniai širdies disfunkcijos požymiai	Padidėję širdies biologiniai žymenys	MAS laboratoriniai žymenys
I	Taip	Taip	Ne	Ne	Ne	Ne
II	Taip	Taip / Ne	Ne	Kairiojo skilvelio išstūmio frakcija saikiai sumažėjusi (IF 55–50 proc., 1 arba kelių segmentų akinezė, hipokinezė	Ne	Ne
III	Taip	Taip / Ne	Taip (būtini, jei nėra širdies pažaidos)	Saiki kairiojo skilvelio sistolinė disfunkcija, išstūmio frakcija sumažėjusi (KSIF < 50–> 35 proc.)	Padidėjęs troponinas ir (arba) BNP, proBNP	Padidėjęs feritinas < 1000 ng/ml (būtini, jei nėra širdies pažaidos)
IV	Taip	Taip / Ne	Taip / Ne	Ryški kairiojo skilvelio sistolinė disfunkcija, išstūmio frakcija (KSIF < 35 proc.) ir (arba) šoko klinika	Padidėjęs troponinas ir (arba) BNP, proBNP	Padidėjęs feritinas > 1000 ng/ml

Diferencinė diagnostika

- Kavasakio liga
- Sunki ūminė SARS-CoV-2 infekcija
- Bakterinis sepsis
- Toksinio šoko sindromas
- Apendicitas / ūminė chirurginė patologija
- Hematofagocitinė limfohistiocitozė, makrofagų aktyvacijos sindromas (HLH, MAS)
- Virusinės infekcijos (CMV, EBV, VZV, adenovirusai, enterovirusai ir kt.)
- Bakterinės žarnyno infekcijos

Vaikų DUS gydymas

Vaikų DUS gydymo taktika pasirenkama atsižvelgiant į klinikinę ligos formą ir sunkumo klases (*žr. 10 ir 11 lentelės*) ir atsaką į skirtą gydymą (*žr. 2 pav.*). Išsamios vaikų DUS gydymo rekomendacijos pateikiamos *12 lentelėje*.

12 lentelė. Vaikų DUS gydymo rekomendacijos

Gydymas	Dozavimas	Pastabos
Pagrindinis gydymas		
Pirmaeilis gydymas – intraveninis imunoglobulinas (IVIG)	2 g/kg į v. (maks. 100 g) per 8–12 val. Esant sunkiai širdies ir kraujagyslių disfunkcijai, IVIG dozė gali būti padalyta per 2 paras	Sprendimas dėl gydymo IVIG priimamas dalyvaujant bent 2 specialistams: vaikų intensyviosios terapijos gydytojui, gydytojui vaikų kardiologui, vaikų reumatologui, vaikų infekcinių ligų gydytojui, vaikų onkohematologui arba kitų specialybių gydytojams (esant poreikiui) Nesant pakankamo gydomojo poveikio, konsiliumo sprendimu galima skirti pakartotinę IVIG dozę
Antraeilis gydymas – gliukokortikoidai		Skiriami nesant atsako į gydymą IVIG arba kartu su IVIG kūdikiams, sunkesnės būklės pacientams, esant širdies pažeidimui, šokui. Nesant galimybės skirti IVIG, gali būti skiriami tik sisteminiai gliukokortikoidai

Gydymas	Dozavimas	Pastabos
Metilprednizolono smūginės dozės	10 mg/kg (maks. 1 g/d.) į v. 1–3 paras	Skiriama iš karto esant labai sunkiai / kritinei būklei / šokui arba esant nepakankamam atsakui į gydymą mažesnėmis metilprednizolono dozėmis (2 mg/kg/d.). Esant kritinei būklei, dozė gali būti didinama iki 30 mg/kg (maks. 1 g/d.)
Metilprednizolonas	2–3 mg/kg/d. (maks. 60 mg) į v. skiriant per 2–4 kartus	Nebekarščiuojant ir būklei pagerėjus pereinama prie geriamojo prednizolono, palaipsniui mažinant dozę
Prednizolonas	1–2 mg/kg/d. (maks. 60 mg) geriamojo 2–6 sav.	Dozė mažinama palaipsniui
Trečiaeilis gydymas – biologinė terapija		Dėl gydymo biologine terapija sprendžiama gydytojų konsiliumo metu, esant per mažam atsakui į gydymą IVIG ir sisteminiais gliukokortikoidais
IL-1 inhibitoriai (pvz., anakinra)	5–10 mg/kg (maks. 100 mg/dozei) 3 k./d. po oda ar į v.	Esant per mažam atsakui, dozė gali būti didinama 2 mg/kg/d. (maks. 400 mg/d.)
IL-6 inhibitoriai (pvz., tocilizumabas)	< 30 kg: 12 mg/kg vienkartinė dozė (maks. 800 mg) ≥ 30 kg: 8 mg/kg vienkartinė dozė (maks. 800 mg)	Esant per mažam atsakui, dozė gali būti kartojama po 8–12 val.
TNF-α blokatoriai (pvz., infliksimabas)	5 mg/kg vieną kartą	

Gydymas	Dozavimas	Pastabos
Papildomas gydymas		
Empirinė intraveninė plataus veikimo spektro antibakterinė terapija	Ceftriaksonas 80 mg/kg/d. (maks. 4 g) į v.	Papildomai gali būti skiriama vankomicino, klindamicino arba kitas plataus veikimo spektro antibakterinis preparatas, vadovaujantis gydymo įstaigos empirinio antibakterinio gydymo gairėmis. Antibakterinis gydymas nutraukiamas atmetus bakterinę infekciją ir esant stabiliai būklei
Aspirinas	3–5 mg/kg/d. (maks. 100 mg/d.) 4–6 sav.	Nedidelės dozės (3–5 mg/kg/d.) gali būti skiriamos visiems pacientams, sunkesniais atvejais pirmąsias paras (iki 48 val. normalios temperatūros) gali būti skiriamos didelės aspirino dozės – 30 mg/kg/d. per 4 kartus po valgio
MMMH (mažos molekulinės masės heparinas)		Skiriamas pagal skyriaus „Trombozių profilaktika“ nuorodas, prireikus konsultuojamasi su vaikų onkohematologu ir (arba) vaikų kardiologu
Kompresinės kojinės		Rekomenduojamos >12 m. paaugliams
Protonų pompos inhibitoriai (pvz., omeprazolis)	Omeprazolis 1–2 mg/kg 1 k./d. (maks. 40 mg vienkartinė)	Rekomenduojama skrandžio opų profilaktika
Infuzoterapija		Pagal indikacijas
Simptominis gydymas (antipiretikai ir kt.)		Pagal indikacijas

DUS, turintis šoko požymių →	• šoko gydymas (pagal šoko gydymo algoritmą) • IVIG 2 g/kg • metilprednizolono smūginės dozės 10–30 mg/kg/d. 1–5 paras, vėliau metilprednizolonas 2 mg/kg, palaipsniui mažinant dozę • profilaktiškai skiriama nefrakcionuoto heparino • spręsti dėl aspirino skyrimo	→ Nesant atsako – biologinė terapija (anakinra, nesant atsako – tocilizumabas / infliksimabas ar antra dozė IVIG)
Į Kavasakio ligą panašus DUS →	• IVIG 2 g/kg • aspirinas 30–50 mg/kg/d. per 3–4 kartus iki 48 val. normalios kūno temperatūros, vėliau 3–5 mg/kg/d. • spręsti dėl metilprednizolono 2–3 mg/kg į v.* • spręsti dėl profilaktikos MMMH	→ Nesant atsako – metilprednizolono smūginės dozės 1–3 paras ir (arba) antra dozė IVIG; vis tiek nesant atsako – biologinė terapija (anakinra, tocilizumabas, infliksimabas)
Kita DUS forma →	• IVIG 2 g/kg ** • spręsti dėl metilprednizolono 2–3 mg/kg į v.* • aspirinas 3–5 mg/kg/d. • spręsti dėl profilaktikos MMMH	→ Nesant atsako – spręsti dėl metilprednizolono smūginės dozės 1–3 paras; antros dozės IVIG; biologinės terapijos (anakinra, tocilizumabas, infliksimabas)

2 pav. Vaikų DUS gydymo taktika pagal DUS formą

* Sunkesnės būklės vaikams, kūdikiams, bet kurio amžiaus vaikams, esant vainikinių arterijų pažeidimui arba didelei atsparumo IVIG rizikai. ** Nuo II sunkumo klasės, kai atsiranda širdies kairiojo skilvelio pažaidos požymiai.

Išrašymas iš ligoninės ir tolesnė stebėsena

1. Išrašymo į namus indikacijos – stabili būklė, nekarščiuoja > 48 val., normali arba pagerėjusi širdies funkcija.
2. Tolesnė priežiūra – ambulatorinis apsilankymas pas gydytoją vaikų reumatologą ir gydytoją vaikų kardiologą po 1–2 sav., vėliau – po 4–6 sav. Esant širdies pažeidimui – gydytojo vaikų kardiologo priežiūra po 3 mėn., 6 mėn. ir 12 mėn.

LITERATŪRA

1. Timeline:WHO's COVID-19 response. Available at: *www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline#!* Last accessed 10 March 2021.
2. Tracking SARS-CoV-2 variants. Available at: *https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/* Last accessed 10 March 2021.
3. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19. Last updated: 16 December 2021.
4. Royal College of Paediatrics and Child Health. COVID-19 – guidance for management of children admitted to hospital and for treatment of non-hospitalised children at risk of severe disease. Last modified 22 December 2021.
5. UpToDate. Jaime G Deville JG, Song E, Ouellette CP. COVID-19: Management in children. Last updated 13 December 2021.
6. UpToDate. Jaime G Deville JG, Song E, Ouellette CP. COVID-19: Clinical manifestations and diagnosis in children. Last updated 9 December 2021.
7. Goldenberg NA, Sochet A, Albisetti M, et al. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness. J Thromb Haemost. 2020;18(11):3099-3105.
8. Sharathkumar AA, Faustino EVS, Takemoto CM. How we approach thrombosis risk in children with COVID-19 infection and MIS-C. Pediatr Blood Cancer. 2021;68(7):e29049.
9. Whitworth H, Sartain SE, Kumar R, et al. Rate of thrombosis in children and adolescents hospitalized with COVID-19 or MIS-C. Blood. 2021;138(2):190-198.
10. Graff K, Smith C, Silveira L, Jung S, Curran-Hays S, Jarjour J, Carpenter L, Pickard K, Mattiucci M, Fresia J, McFarland EJ, Dominguez SR, Abuogi L. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children. Pediatr Infect Dis J. 2021 Apr 1;40(4):e137-e145. doi: 10.1097/INF.0000000000003043. PMID: 33538539.
11. *https://www.childrens.org*. MIS-C Clinical guideline Children's Minnesota, 2021.
12. *https://www.clinicalkey.com*. Multisystem Inflammatory syndrome in Children (MIS-C), 2021.
13. *https://www.uptodate.com.* Clinical manifestations of COVID-19 associated multisystem inflammatory sindrome in children and adolescents, 2021.
14. Henderson Lauren A, Canna Scott W, Friedman Kevin G al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19. Version 2. Arthitis & Rheumatology 2021; 73e13-e29.
15. Panaro S, Cattalini M. The spectrum of Manifestations of Severe Acute Respiratory Syndrome- Coronavirus 2 (SARS-CoV2) Infection in Children: What We Can Learn from Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Frontiers in Medicine, 2021.

16. *https://www.chkd.org*. Evaluation and management of a COVID-19 Multisystem Inflammatory sindrome in children (MIS-C), 2021.
17. Brisca G, Consolaro A, Caorsi R, et.al. Timely Recognition and Early Multi-Step Antiinflammatory Therapy May prevent ICU Admission of Patients With Mis-C:Proposal for a Severiry Score. Frontiers in Pediatrcs. 2021; 9. *www.frontiersin.org*.
18. World Health Organisation. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Adolescents With COVID-19, 2020. Available online at: *https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-COVID-19*.
19. Center for Disease Control and Prevention. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019. (COVID-19), 2020. Available online at: *https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp*.
20. Royal College of Paediatrics and Child Health. Paediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Associated With COVID-19. p. 1–6. Available online at: *https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-COVID-19*.
21. Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, Ramnarayan P, Ramanan AV, Kaleem M, Tulloh R, Peters MJ, Almond S, et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. Lancet Child Adolesc Health. 2021 Feb;5(2):133-141.
22. Mary Beth F Son, Kevin Friedman. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis. Available online at: *https://www.uptodate.com/contents/COVID-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis*.
23. Mary Beth F Son, Kevin Friedman. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) management and outcome. Available online at: *https://www.uptodate.com/contents/COVID-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-management-and-outcome*.
24. Carter MJ, Shankar-Hari M, Tibby SM. Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally-associated with SARS-CoV-2 infection: an overview. Intensive Care Med. (2021) 47:90–3.
25. Schlapbach LJ, Andre MC, Grazioli S, Schöbi N, Ritz N, Aebi C, Agyeman P, Albisetti M, Bailey DGN, Berger C et al. Best Practice Recommendations for the Diagnosis and Management of Children With Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2 (PIMS-TS; Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C) in Switzerland. Front Pediatr. 2021 May 26;9:667507.
26. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, Behrens EM, Ferris A, Kernan KF, Schulert GS et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. Arthritis Rheumatol. 2021 Apr;73(4):e13-e29.

27. Practice recommendations for the management of children with suspected or proven COVID-19 infections from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC) and the section Respiratory Failure from the European Society for Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC). *https://www.espnic.eu/practice-recommendations-for-managing-children-with-proven-or-suspected-COVID-19/*
28. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Consensus Recommendations From the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. Pediatric Critical Care Medicine. 2015.
29. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; revisiting the Western New York approach as the pandemic evolves. Progress in Pediatric Cardiology. Volume 62, September 2021, 101407. *https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1058981321000813?via%3Dihub*.

VAIKŲ COVID-19 INFEKCIJA: DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO METODINĖS REKOMENDACIJOS

Redaktorė Irena Bubnytė
Korektorė Aida Jakimavičienė
Maketuotoja Jelena Babachina

Viršelyje – shutterstock ID1667112511

2022 05 04. 2,25 spaudos l. Užsakymo Nr. 79/2022.
Leido ir spausdino LSMU Akademinė leidyba,
A. Mickevičiaus g. 9, LT-44307 Kaunas.

ISBN 978-9955-15-747-2
eISBN 978-9955-15-748-9