

## НОВАЯ КОРНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: ШАНС НА ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ ЕСТЬ ВСЕГДА (КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ)

К.В. Пшениснов<sup>1</sup>, Ю.С. Александрович<sup>1</sup>, В.А. Казиахмедов<sup>1</sup>, М.М. Костик<sup>1</sup>, И.А. Кондрашев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова, Санкт-Петербург, Россия

### Features of current and intensive therapy of new coronavirus infection in children with comorbidities (clinical cases)

K.V. Pshenisnov<sup>1</sup>, Yu.S. Aleksandrovich<sup>1</sup>, V.A. Kaziakhmedov<sup>1</sup>, M.M. Kostik<sup>1</sup>, I.A. Kondrashev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Child City Clinical Hospital № 5 named after N.F. Filatov, Saint-Petersburg, Russia

#### Резюме

Риск тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в связи с развитием острого респираторного дистресс-синдрома крайне высок, что особенно справедливо для пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Цель: демонстрация особенностей течения и мероприятий интенсивной терапии при новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей с сопутствующими заболеваниями.

Материалы и методы: на примере клинических случаев рассмотрены особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей с системной красной волчанкой и бронхолегочной дисплазией.

Результаты: отражены основные данные анамнеза и клиничко-лабораторного обследования, позволившие своевременно выявить цитокиновый «шторм», высокий риск неблагоприятного течения и начать своевременную специфическую патогенетическую терапию, включающую в себя иммуноглобулины для внутривенного введения, гидроксихлорохин, ритонавир в комбинации с лопинавиром, азитромицин и дексаметазон. Особое внимание уделено необходимости ограничения инфузионной терапии, поддержания отрицательного водного баланса и оптимальной кислородной емкости крови, продемонстрирована неоднозначность мнений о необходимости рутинного использования растворов альбумина и дексаметазона у пациентов с COVID-19.

Заключение: для детей с сопутствующими заболеваниями характерно тяжелое течение новой коронавирусной инфекции COVID-19, что требует проведения своевременной патогенетической терапии с учетом индивидуальных особенностей пациента.

**Ключевые слова:** COVID-19, системная красная волчанка, бронхолегочная дисплазия, дети, респираторный дистресс, благоприятный исход.

#### Abstract

The risk of a severe course of new coronavirus infection (COVID-19) due to the development of acute respiratory distress syndrome is extremely high, which is especially true for patients with comorbidities.

The aim of the study is to demonstrate the peculiarities of the course and intensive care measures in new coronavirus infection COVID-19 in children with comorbidities.

Patients and methods: On the example of clinical cases, the characteristics of the course of a new coronavirus infection of COVID-19 in children with systemic lupus erythematosus and bronchopulmonary dysplasia are considered.

Results: The main data from the history and clinical laboratory examination are reflected, which made it possible to identify a cytokine storm in a timely manner, a high risk of adverse course and begin timely specific pathogenetic therapy, including immunoglobulins for intravenous administration, hydroxychloroquine, ritonavir in combination with lopinavir, azithromycin and dexamethasone. Particular attention is paid to the need to limit infusion therapy, maintain a negative water balance and optimal blood oxygen capacity, ambiguity of opinions on the need for routine use of albumin and dexamethasone solutions in patients with COVID-19 has been demonstrated.

Conclusion: Children with comorbidities are characterized by a severe course of a new coronavirus infection COVID-19, which requires timely pathogenetic therapy taking into account the individual characteristics of the patient.

**Key words:** COVID-19, systemic lupus erythematosus, bronchopulmonary dysplasia, pediatric, respiratory distress, favorable outcome.

## Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) является одним из наиболее опасных заболеваний современности в связи с повсеместной распространенностью и высокими показателями летальности. Несмотря на все усилия медицинских специалистов и проведение всеобъемлющего комплекса противоэпидемических мероприятий, в настоящее время это ключевая проблема систем здравоохранения многих стран мира [1, 2]. К группе риска с высокой вероятностью тяжелого течения патологического процесса и летального исхода относятся люди пожилого и старческого возраста, беременные и пациенты с сопутствующими хроническими заболеваниями, аутоиммунными поражениями внутренних органов и иммунодефицитными состояниями [3, 4].

По данным многочисленных публикаций, наиболее тяжелое течение COVID-19 отмечается у взрослых пациентов с онкологическими, эндокринными и ревматологическими заболеваниями, поражением легких и сердца [5–9].

У детей наиболее тяжелое течение COVID-19 отмечается при сопутствующих заболеваниях легких, системы крови, соединительной ткани и онкогематологической патологии, у которых уже имеется исходное иммунодефицитное состояние и полиорганная дисфункция [10–12].

Следует отметить, что, независимо от особенностей сопутствующей патологии, для всех пациентов характерно наличие гипоксемической дыхательной недостаточности острого респираторного дистресс-синдрома различной степени тяжести, которая практически во всех случаях требует проведения респираторной поддержки, начиная от оксигенотерапии и заканчивая инвазивной искусственной вентиляцией легких [1–4, 13, 14].

Среди пациентов с системными заболеваниями новая коронавирусная инфекция наиболее тяжело протекает у взрослых с системной красной волчанкой (СКВ), однако данных о течении COVID-19 у детей с иммуносупрессией на фоне терапии СКВ в настоящее время недостаточно [6].

С целью демонстрации особенностей течения и терапии новой коронавирусной инфекции у детей с сопутствующими заболеваниями приводим два клинических случая: течение COVID-19 у девочки 15 лет с системной красной волчанкой и у ребенка первого года жизни с бронхолегочной дисплазией и бронхиолитом, которые поступили в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) по экстренным показаниям в связи с прогрессированием гипоксемической дыхательной недостаточности.

## Клинический случай 1

Девочка 15 лет переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии специализирован-

ного стационара, оказывающего помощь пациентам с новой коронавирусной инфекцией, из ОРИТ другого стационара по экстренным показаниям в связи с прогрессированием гипоксемии.

Из анамнеза известно, что пациентка заболела СКВ 4 месяца назад. Заболевание маниifestировало в виде геморрагического васкулита, панцитопении, протеинурии (до 1,0 г/сутки). Иммунологическая активность процесса была умеренной степени выраженности: антинуклеарный фактор 1/10240 (норма менее 1/160), антитела к двуспиральной ДНК 150 Е/л (норма менее 25). Течение заболевания расценено как нетяжелое, начата кортикостероидная терапия метилпреднизолоном из расчета 1 мг/кг/сутки и гидроксихлорохином (400 мг/сутки). К моменту развития данного состояния доза метилпреднизолона была уменьшена до 0,5 мг/кг/сутки.

При поступлении состояние ребенка тяжелое, относительно стабильное. Сознание ясное, в пространстве и времени ориентирована, на вопросы отвечает адекватно, однако отмечается выраженная эмоциональная лабильность, плаксивость. Жалуется на сухой кашель. Зрачки симметричные, фотореакция живая. Острая общемозговая и очаговая неврологическая симптоматика отсутствуют. Кожа бледно-розовая, чистая, теплая. Нарушений микроциркуляции нет, время капиллярного наполнения составляет 3 с. Тоны сердца ясные, звучные, ритмичные, частота сердечных сокращений = 80 уд/мин, артериальное давление = 117/68 мм рт. ст. По ЭКГ-монитору ритм правильный, синусовый. Дыхание спонтанное, адекватное, частота дыхания = 26–30/минуту, при дыхании атмосферным воздухом транскutánная сатурация гемоглобина кислородом пульсирующей крови составляла 86–88%, на фоне оксигенотерапии 96%. При аускультации легких дыхание жесткое, равномерно ослаблено с двух сторон, крепитирующие хрипы. Живот обычной формы, симметричный, мягкий, безболезненный. На момент осмотра не мочилась, стула не было.

При лабораторном обследовании выявлены лейкопения ( $2,2 \times 10^9/\text{л}$ ), гипоальбуминемия (20,4 г/л), увеличение скорости оседания эритроцитов (60 мм/ч), концентрации С-реактивного белка (11,6 мг/дл), лактатдегидрогеназы (1369 МЕ/л) и ферритина (1500 нг/мл), что свидетельствовало о течении активного воспалительного процесса на фоне иммуносупрессии, обусловленной как течением основного заболевания, так и проводимым лечением. По данным коагулограммы отмечалась умеренно выраженная гипокоагуляция на фоне увеличения концентрации фибриногена, что также было расценено как проявление системного воспаления.

При анализе газового состава и кислотно-основного состояния крови выявлен умеренно вы-

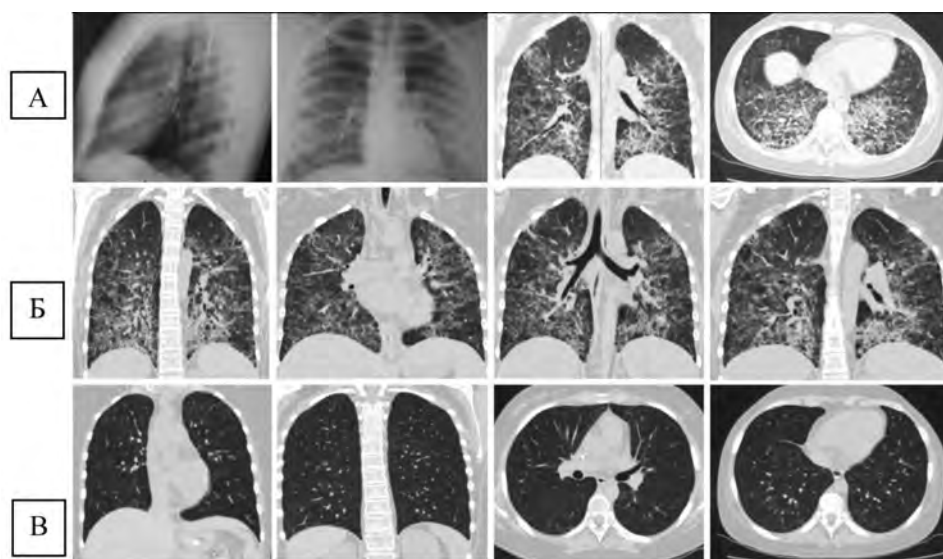
раженный респираторный алкалоз и вторичный лактат-ацидоз, обусловленный гипоксией и гипервентиляцией. Напряжение кислорода, сатурация кислородом, общее содержание кислорода и показатель  $p50$  в венозной крови соответствовали референсным значениям (табл. 1).

На рентгенограмме органов грудной клетки в двух проекциях и сканах компьютерной томограммы отмечались двусторонние инфильтративные изменения по типу «матового стекла» (рис. 1).

Таблица 1

Показатели лабораторного обследования во время лечения в ОРИТ

Параметр	Поступление	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
Гемоглобин, г/л	109	103	95	93	100	105
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,37	3,19	2,9	2,97	3,17	3,25
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	2,5	2,6	2,8	4,7	4,7	5,8
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	249	130	256	298	367	399
Лимфоциты	19	22	22	20	33	21
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	60	61	60	56	37	43
Мочевина, ммоль/л	6,9	7,2	8,3	9,9	3,8	12,1
Креатинин, мкмоль/л	76,3	62,3	66,6	62	40,7	57,9
Аланин-аминотрансфераза, МЕ/л	36,3	34,7	32	29,8	14,2	36,8
Аспартат-аминотрансфераза, МЕ/л	40,2	39,3	32,5	31,1	19,7	24,6
Лактат-дегидрогеназа, МЕ/л	1369	1389	1168	1002	579	807
Общий белок, г/л	52,9	56,4	62,1	72,6	72,9	74,5
Альбумин, г/л	20,4	19,9	18,5	23,2	37,8	28,1
С-реактивный белок, мг/дл	11,6	12,7	8,3	3,1	5	0,6
Ферритин, нг/мл	> 1500	2550	1424	1490,8	399	1303
Протромбиновый индекс, %	67,3	95,8	98,9	87,5	61,7	93,2
Международное нормализованное отношение	1,2	0,99	0,98	1,04	1,27	1
Фибриноген, г/л	9,6	8,1	6,0	7	10,2	4,8



**Рис. 1.** Данные рентгенологического обследования и компьютерной томографии: А — при поступлении в ОРИТ на рентгенограмме органов грудной клетки имеют место двусторонние инфильтративные изменения в средней и нижней доле. На сканах компьютерной томографии отмечаются признаки двусторонней перибронхиальной и периферической инфильтрации. Смешанная инфильтрация по типу «матового стекла» имеется в средних и нижних долях; Б — на 3-и сутки терапии: умеренное улучшение, уменьшение размеров участков инфильтрации; В — 10-е сутки лечения: отсутствие инфильтративных изменений, нормовентиляция

При поступлении в ОРИТ проведена коррекция терапии основного заболевания, отменены системные глюкокортикостероиды, назначены иммуноглобулины для внутривенного ведения («Pentaglobin»), иммуномодуляторы (интерферон), продолжена патогенетическая терапия основного заболевания гидроксихлорохином (400 мг/сутки), назначен витамин Д, фолиевая кислота.

С целью устранения гипоксемии начата дотация кислорода через назальные канюли низкого потока со скоростью 4 л/мин в положении пациента на животе. Учитывая, что пациент мог получать весь объем жидкости естественным путем, парентеральное введение растворов для инфузии не проводилось. От фармакологической коррекции гипоальбуминемии решено воздержаться из-за высокого риска прогрессирования острого респираторного дистресс-синдрома. Продолжена эмпирическая антибактериальная и противогрибковая терапия (меропенем, амицин, флуконазол), начата ранее.

В течение первых 16 ч лечения в ОРИТ состояние ребенка оставалось тяжелым, стабильным, без существенной динамики. Сохранялись явления умеренно выраженной дыхательной недостаточности, гипоксемия была компенсирована на фоне оксигенотерапии.

В первые сутки в связи с отсутствием отчетливой положительной динамики к терапии добавлены тоцилизумаб (400 мг), ритонавир в комбинации с лопинавиром («Kaletra, 800 мг/сутки»), антибактериальная терапия усилена азитромицином. С целью лечения основного заболевания базовая терапия метил-преднизолоном заменена на дексаметазон из расчета 0,3 мг/кг/сутки (10 мг/м<sup>2</sup>/сутки).

На вторые сутки лечения с целью коррекции гипоальбуминемии назначен 20% раствор альбумина путем постоянной внутривенной инфузии.

В динамике, в первую половину третьих суток отмечено относительное ухудшение показателей кислородного статуса в виде уменьшения сатурации венозной крови и снижения содержания кислорода в крови на фоне уменьшения концентрации гемоглобина (Hb = 88 г/л), однако в последующие часы на фоне уменьшения парентерального объема жидкости и отрицательного гидробаланса, достигнута стабилизация состояния, о чем свидетельствовали нормализация газового состава артериальной и венозной крови на фоне дыхания атмосферным воздухом (табл. 2, 3, рис. 2).

Следует отметить, что уже через 16 ч после введения тоцилизумаба была купирована лихорадка, отмечено увеличение числа лейкоцитов и тромбоцитов. На контрольной компьютерной томограмме грудной клетки отмечена незначительная положительная динамика, в связи с чем было принято решение о повторном введении тоцилизумаба в дозе 400 мг, после которого отмечено улучшение общего состояния, самочувствия, нормализация

Таблица 2

Показатели газового состава и кислотно-основного состояния крови во время лечения в ОРИТ

Параметр	Поступление		1-е сутки			2-е сутки			3-и сутки						4-е сутки			5-е сутки	
	O2 – №1 (v)	O2 + №2 (v)	O2 +			O2 +			O2 +			O2 –			O2 +				
			№1 (v)	№2 (v)	№3 (v)	№1 (v)	№2 (v)	№3 (a)	№4 (v)	№5 (a)	№6 (v)	№7 (v)	№1 (v)	№2 (v)	№3 (v)				
pH	7,49	7,48	7,46	7,48	7,49	7,59	7,45	7,44	7,44	7,47	7,48	7,44	7,49	7,44	7,45	7,41	7,47	7,46	7,446
pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	35,9	33,8	39,6	34,5	35,4	24,3	38	36,6	30,4	36,0	31,4	30,8	32,7	35,0	44,5	34,4	36,9	36,6	
pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	138	130	191	167	140	201	45,2	164	44,9	151	55,8	89,5	42,0	49,9	53,3	47,9	59,3	54,7	
cHCO <sub>3</sub> (p), ммоль/л	25,8	25	27,7	25,7	26,7	23,8	26,1	24,5	21,7	23,4	24,0	23,0	21,9	24,2	27,9	25	25,6	25,4	
ABE, ммоль/л	2,6	2,2	4,0	2,7	3,7	2,8	2,5	1,0	-1,1	0,5	0,8	0,5	-1,3	0,9	3,3	2,1	2,3	1,4	
Лактат, ммоль/л	3,0	3,6	1,6	1,4	3,5	2,3	1,5	1,7	0,9	2,1	2,0	2,1	1,6	2,0	1,7	2,0	2,3	2,2	
SvO <sub>2</sub> , %	98,9	98,5	99,4	98,9	98,8	99,5	78,9	99	79,7	98,9	87,7	97,2	72,6	84,7	85,5	83,0	90,4	85,5	
ctO <sub>2</sub> , vol%	14,7	16,1	15	13,7	14,3	13,6	10,6	14	9,8	14,4	12,0	13,9	9,5	12,0	15,1	12,3	13,4	13,3	
p50	24,5	24,3	24,7	24,08	23,9	21,1	28,4	25,0	27,3	23,9	27,7	23,9	29,5	26,9	28,3	27,1	26,5	29,03	
Гемоглобин, г/л	106	116	106	98	103	96	97	100	88	104	99	103	95	103	128	107	107	113	
Глюкоза, ммоль/л	7,1	7,4	4,7	9,1	7,5	7,7	7,1	6,3	6,6	7,5	8,0	7,8	6,7	7,4	5,5	8,0	8,4	6,5	
SpO <sub>2</sub> , %	86	96		98			98				98					96		98	
SpO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub>	409	320		326			326				326					457		466	



Таблица 3

## Объем мероприятий интенсивной терапии за время лечения в ОРИТ

Параметр	Первые 16 ч	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки
<i>Волемическая нагрузка</i>					
Энтерально, мл/сут	1050	1250	950	670	770
Внутривенно, мл/сут	500	1428	1028	2000	748
Объем жидкости за сутки, мл	1550	2678	2978	2670	1518
Диурез, мл/сут	1150	3250	4025	3000	2000
Почасовой темп диуреза, мл/кг/ч	1,2	2,25	2,8	2,0	1,4
Отношение выделенной и введенной жидкости, %	74,2	121	135,1	112	131,7
Альбумин, мл/сут	0	0	100	100	0
<i>Антибактериальная и противогрибковая терапия</i>					
Меропенем, мг/сут	1200	3600	3600	3600	3600
Амикацин, мг/сут	900	600	600	600	600
Азитромицин, мг/сут	0	500	500	500	500
Флуконазол, мг/сут	20				
<i>Иммуноглобулины для внутривенного введения</i>					
Пентаглобин, мл	300	300	0	0	0
Интерферон (виферон-II)	2 р/сутки				
<i>Системные глюкокортикоиды</i>					
Дексаметазон, мг/сут	0	18	18	12	8
<i>Противовирусная терапия</i>					
Калетра, мг/сут	0	400	800	800	800
<i>Терапия основного заболевания</i>					
Гидроксихлорохин	400	400	400	400	400
Тоцилизумаб	0	400	400	0	0
<i>Респираторная терапия</i>					
Оксигенотерапия ( $FiO_2 = 0,3$ )	«+»	«+»	«+»	«+»	«-»



Рис. 2. Показатели сатурации венозной крови кислородом в зависимости от концентрации гемоглобина

показателей воспалительной активности, регрессирование дыхательной недостаточности.

На 4-е сутки лечения в ОРИТ достигнута стойкая стабилизация состояния, явления дыхательной недостаточности регрессировали, оксигенотерапия отменена. Показатели газового состава,

кислотно-основного состояния и кислородного статуса крови находились в пределах референтных значений. На 5-е сутки ребенок переведен в профильное отделение. На контрольной рентгенограмме органов грудной клетки через 8 суток после поступления в стационар инфильтративные изменения отсутствуют, пневматизация легочной ткани удовлетворительная.

Отличительной особенностью данного случая явилось течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 у девочки, страдающей системной красной волчанкой на фоне имеющейся иммуносупрессии. О тяжелом течении заболевания свидетельствует наличие достаточно стойкой лихорадки, лейкопении, лимфопении, гипоальбуминемии, значительного повышения ферментативной активности лактат-дегидрогензы, концентрации С-реактивного белка и ферритина (Liang W. et al., 2020).

Кроме детей с заболеваниями соединительной ткани, тяжелое течение характерно и для пациентов с первичным или вторичным поражением

паренхимы легкого, частота которых в настоящее время неуклонно растет в связи с успехами неонатальной реанимации и интенсивной терапии.

### Клинический случай 2

В качестве примера приводим случай течения новой коронавирусной инфекции у ребенка 4 месяцев с сопутствующим бронхолитом, вызванным риносинцитиальным вирусом и бронхолегочной дисплазией.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности, преждевременных родов на сроке гестации 29 недель путем кесарева сечения. Вес при рождении 1410 г, рост 40 см, оценка по шкале Апгар на первой минуте 6, на пятой – 7 баллов. Сразу после рождения состояние ребенка тяжелое, тяжесть состояния обусловлена явлениями дыхательной недостаточности, морфофункциональной незрелостью, в родильном зале проводилась СРАР-терапия, эндотрахеально введен экзогенный сурфактант в дозе 200 мг/кг. На фоне проводимой терапии явления дыхательной недостаточности регрессировали, пациент переведен в ОРИТ, где продолжена респираторная и гемодинамическая поддержка. Выписан из стационара в удовлетворительном состоянии с диагнозом: «Бронхолегочная дисплазия, новая форма, легкое течение».

Пациент переведен из другого стационара в связи с контактом с пациентом с COVID-19. При поступлении в ОРИТ состояние ребенка тяжелое. Сознание ясное, на осмотр и манипуляции реагирует эмоциональным плачем, усилением двигательной активности. Температура тела нормальная. Очаговая и менингеальная неврологическая симптоматика отсутствуют. Кожа бледно-розовая, чистая, теплая. Нарушений микроциркуляции нет, симптом белого пятна = 2 с. Тоны сердца ясные, звучные, ритмичные, частота сердечных сокращений = 165/минуту, артериальное давление 108/74 мм рт. ст. Пульс на периферических артериях удовлетворительного наполнения и напряжения. Дыхание спонтанное, с умеренным участием вспомогательной мускулатуры, отмечается раздувание крыльев носа, тахипноэ до 75/минуту, SpO<sub>2</sub> на фоне оксигенотерапии через лицевую маску составляет 99%, индекс Горовица = 330 мм рт. ст. При аускультации легких множественные крепитирующие хрипы над всей поверхностью легких. Живот обычной формы, симметричный, мягкий, безболезненный. Физиологические отправления в норме. В клиническом анализе крови имел место лейкоцитоз (L = 15,0 x 10<sup>9</sup>/л) без сдвига влево, умеренно выраженный лимфоцитоз. По данным биохимического анализа крови отмечалась гипоальбуминемия (33 г/л). На рентгенограмме органов грудной клетки отмечались двусторонние инфильтративные изменения.

Сразу при поступлении начата оксигенотерапия в положении пациента на животе (прон-позиция), назначена антибактериальная (цефотаксим), противовирусная (виферон, рибавирин), ингаляционная (будесонид, беродуал) и гормональная терапия (дексаметазон, 1 мг/кг/сутки). Суточный объем жидкости не превышал расчетной физиологической потребности, более 50% от назначенного объема ребенок получал энтерально (рис. 3), при этом объем диуреза составлял более 75% от введенной жидкости (рис. 4).



Рис. 3. Суточный объем жидкости во время лечения в ОРИТ

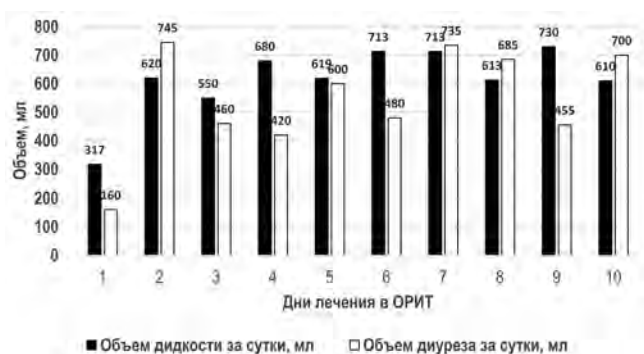


Рис. 4. Водный баланс за время лечения в ОРИТ

В динамике состояние ребенка оставалось тяжелым, относительно стабильным, явления дыхательной недостаточности на фоне проводимой терапии были компенсированными.

На 2-е сутки пребывания в стационаре выполнена компьютерная томография органов грудной клетки, диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония, проведена смена антибактериальной терапии на меропенем и азитромицин. Учитывая наличие положительного теста на COVID-19, к терапии добавлен ритонавир и лопинавир («Калетра»).

В последующие сутки состояние ребенка оставалось тяжелым, стабильным, отмечался однократный эпизод кратковременного апноэ, который регрессировал на фоне вспомогательной вентиляции самонаполняющимся мешком. По данным анализа, газового состава и кислотно-основного состояния, патологических изменений не было.

На 5-е сутки лечения удалось достичь полной стабилизации состояния, регрессирования явлений гипоксемии, в связи с чем оксигенотерапия прекращена, продолжена плановая терапия новой коронавирусной инфекции и бронхоолита.

На 12-е сутки ребенок переведен в профильное отделение, в последующем выписан из стационара с полным выздоровлением.

### Обсуждение

Несмотря на крайне высокий риск прогрессирования заболевания с развитием тяжелого респираторного дистресс-синдрома как у первого, так и у второго ребенка, удалось избежать тяжелого течения процесса за счет целенаправленной и своевременной этиотропной и патогенетической терапии.

Заслуживает внимания, что как в первом, так и во втором случае инфузионная терапия проводилась в рестриктивном режиме, при этом более чем 50% от расчетного объема жидкости пациенты получали энтерально, что позволило предотвратить перегрузку объемом и гиперволемию малого круга кровообращения, которые в данных ситуациях были крайне опасны [15, 16].

Именно это и явилось основанием для отказа от внутривенного введения растворов альбумина в первые сутки лечения у ребенка с СКВ, а у пациента с бронхолегочной дисплазией они вообще не использовались.

Кроме того, у пациента с СКВ сразу была проведена коррекция патогенетической терапии основного заболевания, которая заключалась в замене преднизолона на дексаметазон и назначении иммуноглобулинов для внутривенного введения («Пентаглобин»). С целью устранения цитокинового «шторма» дексаметазон был назначен и ребенку с бронхолегочной дисплазией.

На фоне стандартной терапии состояние детей оставалось тяжелым, но относительно стабильным, явления дыхательной недостаточности не прогрессировали, однако отчетливого улучшения не отмечалось, что и явилось основанием для назначения специфической противовирусной терапии («Калетра»). У ребенка с СКВ к терапии был добавлен гидроксихлорохин, тоцилизумаб и на вторые сутки лечения проведена коррекция гипоальбуминемии [17, 18].

Нельзя не отметить и то, что назначение больших объемов внутривенных препаратов стало причиной кратковременного ухудшения состояния, относительной гемодилюции и прогрессирования дыхательной недостаточности у ребенка с СКВ, которое проявилось в первую половину 3-х суток лечения в ОРИТ. Именно значительная волевическая нагрузка (см. табл. 3) и назначение 20% раствора альбумина стали причиной дилуционной

анемии и ухудшения кислородного статуса крови, что подтверждается снижением концентрации гемоглобина (до 88 г/л), уменьшением сатурации и кислородной емкости венозной крови.

Несмотря на то, что С. Uhlig et al. [19] полагают, что применение альбумина у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом способствует улучшению показателей оксигенации, мы считаем, что его рутинное применение в клинической практике не оправдано, что совпадает с мнением и наших коллег [20], хотя он, несомненно, должен использоваться при критической гипоальбуминемии, что справедливо и для пациентов с новой коронавирусной инфекцией [21, 22]. Однозначного мнения о необходимости широкого применения альбумина у пациентов с COVID-19 нет, что требует дальнейших исследований.

Уменьшение объема инфузионной терапии и достижение отрицательного гидробаланса позволило в дальнейшем предотвратить прогрессирование дыхательной недостаточности и достичь стабилизации состояния.

Следует отметить, что раннее применение гидроксихлорохина в сочетании с азитромицином и тоцилизумабом позволило купировать цитокиновый «шторм» и прогрессирующее течение двух конкурирующих патологических процессов — основного заболевания и новой коронавирусной инфекции у ребенка с СКВ, что сопоставимо и с результатами недавно выполненного исследования, где было показано, что комбинированное применение гидроксихлорохина и азитромицина не оказывает негативного влияния на внутрибольничную летальность [23].

Одним из компонентов в терапии, сыгравших позитивную роль в купировании явлений дыхательной недостаточности и ОРДС, было и кратковременное применение дексаметазона в возрастных дозировках, что позволило предотвратить прогрессирование основного заболевания и новой коронавирусной инфекции, что подтверждается и результатами последних публикаций зарубежных авторов [24, 25], хотя следует отметить, что авторы указанных работ полагают, что назначение дексаметазона оправдано только в острую фазу и только при тяжелом течении заболевания, предостерегают от его длительного использования, т.к. он может стать причиной иммуносупрессии и многочисленных побочных эффектов глюкокортикостероидов. Хотелось бы отметить и то, что Т.С. Theoharides et al. (2020) полагают целесообразным после короткого курса дексаметазона использовать ингаляции триамцинолона, который в 6 раз активнее кортизона для обеспечения местного противовоспалительного эффекта в легких. Они также считают, что указанные кортикостероиды могут применяться вместе с природным флавоноидным лютеолином

из-за его противовирусных и противовоспалительных свойств, особенно его способности ингибировать тучные клетки, которые являются основным источником цитокинов в легких [24].

Крайне важно понимать и то, что у данной категории пациентов детского возраста проведение инвазивной искусственной вентиляции легких является фактором риска прогрессирования как основного, так и сопутствующего заболеваний и развития синдрома полиорганной недостаточности, которая нередко может привести к неблагоприятному исходу. Именно поэтому в представленных случаях мы стремились избежать агрессивных методов респираторной поддержки и использовали лишь оксигенотерапию в сочетании с положением пациента на животе (прон-позиция), что способствует улучшению вентиляционно-перфузионных отношений и улучшению оксигенации, что и было достигнуто [26–28].

### Заключение

Таким образом, следует отметить ряд особенностей, которые, по нашему мнению, имеют принципиальное значение в лечении данной категории пациентов:

1. Необходимо стремиться к назначению всего расчетного объема жидкости энтеральным путем и достижению отрицательного суточного гидробаланса.

2. Коррекция гипоальбуминемии должна проводиться только при наличии абсолютных показаний в течение нескольких суток с целью предотвращения резкой перегрузки объемом под контролем показателей кислородного статуса.

3. Обязательным условием эффективности терапии является поддержание концентрации гемоглобина в пределах возрастных референтных значений с целью увеличения кислородной емкости крови.

4. На ранних стадиях заболевания оправдано применение минимальной респираторной поддержки путем проведения оксигенотерапии или неинвазивной искусственной вентиляции легких.

5. Использование инвазивной искусственной вентиляции легких оправдано только при отсутствии эффекта от респираторной терапии, что должно быть подтверждено данными анализа газового состава крови (декомпенсированный респираторный алкалоз или ацидоз).

6. При лечении пациентов с COVID-19, страдающих тяжелыми сопутствующими заболеваниями, необходимо междисциплинарное сотрудничество врачей-реаниматологов и профильных специалистов.

### Литература

1. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. World Health Organization, 13 March 2020.

2. Recomendaciones sobre el manejo clínico de la infección por el «nuevo coronavirus» SARS-CoV2. Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría (AEP) Cristina Calvo, et al. DOI: 10.1016/j.anpedi.2020.02.001 Disponible online el 13 de Marzo de 2020

3. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020; doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.

4. Liang W., Liang H., Ou L., et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 12]. *JAMA Intern Med.* 2020;e202033. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2033

5. Sahu KK, Mishra AK, Martin K, Chastain I. COVID-19 and restrictive lung disease: A deadly combo to trip off the fine balance. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020;90(2):10.4081/monaldi.2020.1346. doi:10.4081/monaldi.2020.1346

6. Mathian A., Mahevas M., Rohmer J., Roumier M., Cohen-Aubart F., Amador-Borrero B. et al. Clinical course of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a series of 17 patients with systemic lupus erythematosus under long-term treatment with hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis.* 2020. pii: annrheumdis-2020-217566. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217566

7. Gianfrancesco M.A., Hyrich K.L., Gossec L., et al. Rheumatic disease and COVID-19: initial data from the COVID-19 global rheumatology alliance provider registries. *Lancet Rheumatol.* 2020. doi:10.1016/S2665-9913(20)30095-3.

8. Ouédraogo DD, Tiendrébéogo WJS, Kaboré F, Ntsiba H. COVID-19, chronic inflammatory rheumatic disease and anti-rheumatic treatments. *Clin Rheumatol.* 2020;39(7):2069-2075. doi:10.1007/s10067-020-05189-y

9. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038]. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3

10. Александрович, Ю.С. Ведение детей с заболеванием, вызванным новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2) / Ю.С. Александрович [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2020. — № 17 (2). — С. 103–118. — <https://doi.org/10.15690/pf.v17i2.2096>.

11. Иванов, Д.О. Лечение детей, инфицированных COVID-19, в непрофильном стационаре / Д.О. Иванов [и др.] // Педиатр. — 2020. — Т. 11. — № 2. — С. 5–14. — <https://doi.org/10.17816/PED1125-14>

12. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *HLH Across Specialty Collaboration, UK. Lancet.* 2020;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

13. Biban P. Coronavirus Disease 2019 in Children: An Invisible Threat Which We Cannot Ignore, *Pediatr Crit Care Med.* 2020;10.1097/PCC.0000000000002431. doi:10.1097/PCC.0000000000002431

14. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации. — Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов», 2020.

15. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Волемиическая поддержка при критических состояниях у детей / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов. — СПб.: Изд-во СПбГТИМУ, 2019. — 124 с.



16. Hasanin A, Mostafa M. Evaluation of fluid responsiveness during COVID-19 pandemic: what are the remaining choices? [published online ahead of print, 2020 May 25]. *J Anesth.* 2020;1-7. doi:10.1007/s00540-020-02801-y
17. Spinelli F.R., Ceccarelli F., Di Franco M., Conti F. To consider or not antimalarials as a prophylactic intervention in the SARS-CoV-2 (Covid-19) pandemic. *Ann Rheum Dis* 2020;79:666–7. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217367
18. Luo P., Liu Y., Qiu L., Liu X., Liu D., Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol.* 2020. doi:10.1002/jmv.25801
19. Uhlig C, Silva PL, Deckert S, Schmitt J, de Abreu MG. Albumin versus crystalloid solutions in patients with the acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2014;18(1):R10. Published 2014 Jan 9. doi:10.1186/cc13187
20. Watkins John. Preventing a COVID-19 pandemic *BMJ* 2020; 368 :m810
21. de la Rica R., Borges M., Aranda M., del Castillo A., Socias A., Payeras A. et al. Low albumin levels are associated with poorer outcomes in a case series of COVID-19 patients in Spain: a retrospective cohort study.
22. Mani Mishra P., Uversky V.N., Nandi C.K.. Serum albumin-mediated strategy for the effective targeting of SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2020 Apr 24]. *Med Hypotheses.* 2020;140:109790. doi:10.1016/j.mehy.2020.109790
23. Rosenberg E.S., Dufort E.M., Udo T., et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state [published online ahead of print, 2020 May 11]. *JAMA.* 2020;e208630. doi:10.1001/jama.2020.8630
24. Theoharides TC, Conti P. Dexamethasone for COVID-19? Not so fast [published online ahead of print, 2020 Jun 4]. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020;34(3):10.23812/20-EDITORIAL\_1-5. doi:10.23812/20-EDITORIAL\_1-5
25. Singh AK, Majumdar S, Singh R, Misra A. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician's perspective [published online ahead of print, 2020 Jun 27]. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(5):971-978. doi:10.1016/j.dsx.2020.06.054
26. Coppo A, Bellani G, Winterton D, et al. Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2020;S2213-2600(20)30268-X. doi:10.1016/S2213-2600(20)30268-X
27. Ghelichkhani P, Esmaili M. Prone Position in Management of COVID-19 Patients; a Commentary. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1):e48.
28. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Респираторная поддержка при критических состояниях в педиатрии и неонатологии. М.: издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2020. — 272 с.
4. Liang W., Liang H., Ou L., et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 12]. *JAMA Intern Med.* 2020;e202033. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2033
5. Sahu KK, Mishra AK, Martin K, Chastain I. COVID-19 and restrictive lung disease: A deadly combo to trip off the fine balance. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020;90(2):10.4081/monaldi.2020.1346. doi:10.4081/monaldi.2020.1346
6. Mathian A., Mahevas M., Rohmer J., Roumier M., Cohen-Aubart F., Amador-Borrero B. et al. Clinical course of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a series of 17 patients with systemic lupus erythematosus under long-term treatment with hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis.* 2020. pii: annrheumdis-2020-217566. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217566
7. Gianfrancesco M.A., Hyrich K.L., Gossec L., et al. Rheumatic disease and COVID-19: initial data from the COVID-19 global rheumatology alliance provider registries. *Lancet Rheumatol.* 2020. doi:10.1016/S2665-9913(20)30095-3.
8. Ouédraogo DD, Tiendrébéogo WJS, Kaboré F, Ntsiba H. COVID-19, chronic inflammatory rheumatic disease and anti-rheumatic treatments. *Clin Rheumatol.* 2020;39(7):2069-2075. doi:10.1007/s10067-020-05189-y
9. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038]. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
10. Aleksandrovich Ju.S., Bajbarina E.N., Baranov A.A., Vishneva E.A., Zvereva N.N., Ivanov D.O., Krjuchko D.S., Konovalov I.V., Kulichenko T.V., Lobzin Ju.V., Mazankova L.N., Namazova-Baranova L.S., Petrenko Ju.V., Prometnoj D.V., Pshenishnov K.V., Rtishhev A.Ju., Sajfullin M.A., Selimzjanova L.R., Uskov A.N., Fedoseenko M.V., Har'kin A.V., Chumakova O.V., Jefendieva K.E., Jakovlev A.V. Vedenie detej s zabol-evaniem, vyzvannym novoj koronavirusnoj infekciej (SARS-CoV-2). [Management of children with a disease caused by a new coronavirus infection]. *Pediatriceskaja farmakologija.* 2020;17(2):103-118. <https://doi.org/10.15690/pf.v17i2.2096> (in Russian)
11. Ivanov D.O., Zabolotskij D.V., Korjachkin V.A. i dr. Lechenie detej, inficirovannyh COVID-19, v neprofil'nom stacionare. [The treatment of children infected with COVID-19 in a non-core hospital] // *Pediatr.* — 2020. — T. 11. — №2. — S. 5 — 14. <https://doi.org/10.17816/PED1125-14> (in Russian)
12. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *HLH Across Speciality Collaboration, UK. Lancet.* 2020;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
13. Biban P. Coronavirus Disease 2019 in Children: An Invisible Threat Which We Cannot Ignore, *Pediatr Crit Care Med.* 2020;10.1097/PCC.0000000000002431. doi:10.1097/PCC.0000000000002431
14. Anesteziologo-reanimacionnoe obespechenie pacientov s novoj koronavirusnoj infekciej COVID-19. Metodicheskie rekomendacii. [Anesthesiology-resuscitation provision of patients with new coronavirus infection COVID-19. Methodical recommendations]. *Obshherossijskaja obshhestvennaja organizacija «Federacija anesteziologov i reanimatologov», April', 2020.*
15. Aleksandrovich Ju.S., Pshenishnov K.V. Volemicheskaja podderzhka pri kriticheskikh sostojanijah u detej. [Volemic support in critical conditions in children]. *SPb., izd-vo SPbGPMU,* 2019. — 124 s.

## References

1. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. World Health Organization, 13 March 2020
2. Recomendaciones sobre el manejo clínico de la infección por el «nuevo coronavirus» SARS-CoV2. Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría (AEP) Cristina Calvo, et al. DOI: 10.1016/j.anpedi.2020.02.001 Disponible *online* el 13 de Marzo de 2020
3. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020; doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.

16. Hasanin A, Mostafa M. Evaluation of fluid responsiveness during COVID-19 pandemic: what are the remaining choices? [published online ahead of print, 2020 May 25]. *J Anesth.* 2020;1-7. doi:10.1007/s00540-020-02801-y
17. Spinelli F.R., Ceccarelli F., Di Franco M., Conti F. To consider or not antimalarials as a prophylactic intervention in the SARS-CoV-2 (Covid-19) pandemic. *Ann Rheum Dis* 2020;79:666–7. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217367
18. Luo P., Liu Y., Qiu L., Liu X., Liu D., Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol.* 2020. doi:10.1002/jmv.25801
19. Uhlig C, Silva PL, Deckert S, Schmitt J, de Abreu MG. Albumin versus crystalloid solutions in patients with the acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2014;18(1):R10. Published 2014 Jan 9. doi:10.1186/cc13187
20. Watkins John. Preventing a COVID-19 pandemic *BMJ* 2020; 368 :m810
21. de la Rica R., Borges M., Aranda M., del Castillo A., Socias A., Payeras A. et al. Low albumin levels are associated with poorer outcomes in a case series of COVID-19 patients in Spain: a retrospective cohort study.
22. Mani Mishra P., Uversky V.N., Nandi C.K.. Serum albumin-mediated strategy for the effective targeting of SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2020 Apr 24]. *Med Hypotheses.* 2020;140:109790. doi:10.1016/j.mehy.2020.109790
23. Rosenberg E.S., Dufort E.M., Udo T., et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state [published online ahead of print, 2020 May 11]. *JAMA.* 2020;e208630. doi:10.1001/jama.2020.8630
24. Theoharides TC, Conti P. Dexamethasone for COVID-19? Not so fast [published online ahead of print, 2020 Jun 4]. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020;34(3):10.23812/20-EDITORIAL\_1-5. doi:10.23812/20-EDITORIAL\_1-5
25. Singh AK, Majumdar S, Singh R, Misra A. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician's perspective [published online ahead of print, 2020 Jun 27]. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(5):971-978. doi:10.1016/j.dsx.2020.06.054
26. Coppo A, Bellani G, Winterton D, et al. Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2020;S2213-2600(20)30268-X. doi:10.1016/S2213-2600(20)30268-X
27. Ghelichkhani P, Esmaeili M. Prone Position in Management of COVID-19 Patients; a Commentary. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1):e48.
28. Aleksandrovich Ju.S., Pshenishnov K.V. Respiratornaja podderzhka pri kriticheskikh sostojanijah v pediatrii i neonatologii. [Respiratory support for critical conditions in pediatrics and neonatology]. М.: izdatel'skaja gruppa «GJeOTAR-Media», 2020. — 272 s.

---

**Авторский коллектив:**

*Пшениснoв Константин Виктoрович* — доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; e-mail: Psh\_k@mail.ru

*Александрoвич Юрий Станиславoвич* — заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; e-mail: Jalex1963@mail.ru

*Казиахмедoв Виталий Анварoвич* — доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; e-mail: vac-spb@yandex.ru

*Кoстик Михаил Михайлoвич* — профессор кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н.; e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

*Конгpашев Игорь Анатoльевич* — заведующий отделением лучевой диагностики Детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова, к.м.н.; e-mail: kigan777@gmail.com