

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

ДО ПРОФ. АСЕНА СЕРБЕЗОВА

МИНИСТЪР НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Уважаема проф. Сербезова,

В отговор на Ваше писмо 61 – 00 - 6/ 06.01.2022, изпратено от деловодството на МЗ на електронната ми поща, относно членовете на експертните съвети по медицинските специалности да изготвят актуализирани препоръки за терапевтично поведение за пациенти със средно тежко и тежко протичане на коронавирусна инфекция, включително и в областта на интензивните грижи отговарям следното:

През 2021 година беше създадена към МЗ работна група за

ПРЕПОРЪКИ ЗА ЛЕЧЕНЕ НА ДЕЦА С КОВИД19 ИНФЕКЦИЯ, МУЛТИСИСТЕМЕН ИНФЛАМАТОРЕН СИНДРОМ, КОВИД19 С ХИПЕРИНФЛАМАЦИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ НА АГ И НЕОНАТОЛОГИЧНАТА ПОМОЩ В РЪБЛГАРИЯ,

Експертният съвет по педиатрия предложи хабилитирани лица / доц. Румяна Андонова и проф. Стефан Стефанов/, които участваха в работната група. Препоръките са представени в МЗ. Една част от тях бяха включени в Интерактивния справочник за лечение на Ковид 19, на МЗ и БЛС. От мес. Август 2021 год. не са отбелязани значими промени в алгоритмите за лечение на Ковид 19 при деца.

Децата и COVID-19

До настоящия момент у нас официално са потвърдени 45 458 случая на възраст от 0 до 19 години. Убедени сме, че тази бройка е по- висока. Повечето експерти и педиатри считат, че резултатите от щадящите бързи антигенни тестове/ без да коментираме качествата на тестове със слюнка/, които често се правят от самите деца, не са достатъчно информативни и остават скрити вирусноносители. По тази причина смятаме, че в настоящия момент на настъпваща пета върна на Ковид 19 е необходимо на национално и регионално ниво да се прецизира формата на обучение при децата .

Ролята на децата в разпространението на COVID-19 и разнообразието от клинични прояви сред педиатричната популация все още не са напълно изяснени. Заради големия процент асимптоматични случаи приносът на децата за разпространението на вируса не е изяснен. Най-честите симптоми са респираторните, треска и оплаквания от ГИТ. Тежките случаи при деца варират между 0.4 -9%, но това отразява само случаите, третирани в болница. От децата, подложени на интензивни грижи, половината са с придружаващо заболяване. В Европейско проучване от 582 деца 4 са починали и са били над 10г. възраст. Средните нива на антитела IgG при малките деца се оказали два пъти по-високи в сравнение с групата на 11-18-годишните. А нивата на последните били 2 пъти по-високи, от тези на 19-24-годишните. При деца 4.4-23% от случаите с първите варианти са били асимптоматични (данните варират, защото не всички деца се тестват) Трудно е да се определи колко точно деца са прекарвали Коронавирус, защото диагностиката, тестването и тежестта на болестта са различни в различните места по света, а броят на асимптоматичните случаи е висок. По-ниската заболеваемост и по-

леките заболявания досега при децата при един и същ или дори по-голям вирусен товар още не е напълно изяснена. Най-често децата се заразяват в семейството (домакинството) (63%) -Deborah Lehman, MD reviewing Han MS et al. JAMA Pediatr 2020 Aug 28.

При изработване на препоръките бяха взети предвид предложенията и на водещи педиатри – експерти, както и на педиатри с опит в лечението на Ковид 19 - проф. Стефан Стефанов, доц. Румяна Андонова, проф. Светлана Велизарова, Екип на пловдивската детска клиника- д-р Али, на МУ- Варна, д-р Ивайло Николов и екип- Александровска болница и др.

Според изискванията препоръките са приети от Експертния съвет с **мнозинство**.

ПРЕПОРЪКИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ДЕЦА С КОВИД 19

На базата на публикация и препоръки Multicenter Interim Guidance on Use of Antivirals for Children With Coronavirus Disease 2019/Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 са използвани дефинициите за тежест на ковид-19 в детска възраст:

- лека или средно тежка форма – няма нужда от кислород
- тежка форма – нужда от кислород или повишена нужда спрямо изходната без необходимост от апаратна вентилация (неинвазивна или инвазивна) – при деца с неврологичен дефицит, изоставане в развитието, генетични синдроми, затлъстяване, хронично пулмонологично или кардиологично заболяване, имунокомпроментирани

- Тежки клинични форми са :

Клинични случаи при деца, отговарящи на някой от следните критерии:

- (1) тахипнея ≥ 60 вдишвания за минута за деца под два месеца; ≥ 50 вдишвания за минута за кърмачета на възраст 2-12 месеца; ≥ 40 вдишвания за минута за деца на възраст 1-5 години и ≥ 30 вдишвания за минута за деца над 5 години, независимо от фебрилитет и плач;
- (2) сатурация на кислорода $\leq 92\%$ измерена с пулсоксиметър, в покой;
- (3) затруднено дишане (стенене, назално трептене, супраклавикуларен и интеркостален тираж), цианоза и периодична апнея;
- (4) летаргия и конвулсия;
- (5) затруднено хранене и признаци на дехидратация.

критична форма – новопоявила се или повишена нужда за неинвазивна или инвазивна механична вентилация, сепсис, мултиорганна недостатъчност

- Повечето деца с SARS-CoV-2 не се нуждаят от специфична терапия.
 - Нужда от хоспитализация при деца с тежка или критична форма.
 - Деца с лека или тежка форма биха се нуждаели от хоспитализация, ако са рискови за развитие на тежка форма поради наличие на подлежащи заболявания или фебрилни кърмачета < 30 -дневна възраст.
1. Оценка на дихателна система – може да се промени внезапно състоянието 1 седмица след началото на симптомите!

1.1 осигуряване на кислород или неинвазивна или инвазивна вентилация

1.2 членовете на Експертния съвет по педиатрия предлагат да се уточнят лечебните задания , с възможност за апаратна вентилация на деца с Ковид 19, които се нуждаят от интензивно лечение. Предлагаме да се иска мнението и на Главния координатор на Експертния съвет по съответната медицинска специалност проф. Атанас Темелков-

2. Инфузия на глюкозо-солеви разтвори при необходимост
3. Включване на емпирична антибиотична терапия при необходимост

4. Мониториране за синдром на цитокинова буря посредством проследяване на артериално налягане и евентуална хипотония, сатурация за влошаване на хипоксемия и биомаркери – при хоспитализация CRP, D-dimer, феритин, LDH, и IL-6.
5. Тромбопрофилактика с ацетилсалицилова киселина (ацетизал, аспирин)– на базата на наличие на рискови фактори (централен венозен катетър; ВСМ; имобилизация; обезитет; прием на контрацептиви; малигнени заболявания; хирургия; сепсис; травма; наличие на антифосфолипиден синдром; тромбофилия; сърдечна недостатъчност; възпалително чревно заболяване; нефротичен синдром; чернодробна недостатъчност) и рискът от кървене
 - a. Терапевтична доза - <2 месеца -1.5 мг/кг/доза на всеки 12 часа; >2 месеца - 1 мг/кг/доза на всеки 12 часа
 - b. Профилактична доза - <2 месеца - 0.75 мг/кг/доза на всеки 12 часа; >2 месеца - 0.5 мг/кг/доза на всеки 12 часа
6. Ремдесивир
 - a. Хоспитализирани деца > 12 години или > 40 кг с рискови фактори за тежко протичане или повишаваща се нужда от кислород (ниво на доказателство **ВIII**) – 200 мг интравенозно на 1-ви ден, след което 100 мг дневно до 5-ти-10-ти ден
 - b. Хоспитализирани деца на каквато и да е възраст >3.5 кг с повишаваща се нужда от кислород (ниво на доказателство **СIII**) - 5 мг/кг интравенозно на 1-ви ден, след което 2.5 мг/кг дневно до 5-ти-10-ти ден
 - c. FDA Emergency Use Authorization (EUA) при пациенти над 3.5 kg
 - d. Ремдесивир не се препоръчва, ако eGFR <30 mL/min.
7. Дексаметазон – 0.15 mg/kg/доза (максимална доза 6 mg) веднъж дневно за 10 дни хоспитализирани деца нуждаещи се от high-flow кислород, неинвазивна вентилация или ЕСМО (ниво на доказателство ВIII). Не се препоръчва рутинно за педиатрични пациенти, които се нуждаят само от ниски нива на кислородна поддръжка (т.е. само чрез назална канюла).
 - Prednisolone 1 mg/kg еднократно дневно (максимална доза 40 mg)
 - Methylprednisolone 0.8 mg/kg еднократно дневно (максимална доза 32 mg)
8. Не се препоръчва използване на реконвалесцентна плазма (ниво на доказателство АIII)
9. Недостатъчни доказателства за приложение на Барицитиниб в комбинация с ремдесивир
10. Недостатъчни доказателства за или против приложение на Тоцилизумаб
 1. Boston Children’s Hospital COVID-19 Treatment Guidance, August 2020,
 2. Rimensberger P.C., Kneyber M.C.J., Deep A. et al. Caring for Critically Ill Children With Suspected or Proven Coronavirus Disease 2019 Infection: Recommendations by the Scientific Sections’ Collaborative of the European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care. www.pccmjournal.org Pediatric Critical Care Medicine, Jan 2021, Vol 22: 56-67.
 3. CHKD Treatment Guideline for COVID-19 in Children; Children’s Hospital of the King’s Daughters, Version 2.9-October 20, 2020
 4. Terheggen U., Heiring C., Kjellberg M. et al. European consensus recommendations for neonatal and paediatric retrievals of positive or suspected COVID-19 patients; www.nature.com/pr 07 July 2020
 5. Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19; American College of Rheumatology; www.rheumatology.org Nov.2020

6. Kneyber M.C.J, De Luca D., Calderini E. et al. Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC); Intensive Care Med (2017) 43:1764-1780.

Протокол за лечение на деца с Covid 19 инфекция

Клинична картина	Поддържаща терапия	Антивирусна терапия
Асимптоматична инфекция	Активно наблюдение	Не е нужна
Лека инфекция: температура, симптоми от ГДП, която не изисква допълнително кислород	<ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol (10–15 mg/kg на всеки 4–6 h) при температура > 38 °C • аспирация на ГДП и локална терапия • за деца до 12м. задължителна хоспитализация 	<ul style="list-style-type: none"> • рядко при съпътстващи заболявания моноклонални антитела
Средно тежки случаи респираторни симптоми (като кашлица, лек дистрес с полипнея), изискващи допълнителен кислород с назални канюли или - треска, затруднено хранене, признаци на дехидратация	<ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol при температура > 38 °C • Аспирация на ГДП и локална терапия • Кислородна терапия с помощта на назални канюли или маска за лице при сатурация 92% (целева кислородна сатурация > 95%), вижте временното ръководство на СЗО • Интравенозен достъп, адекватен прием на течности състоянието на хидратация • Следете жизнените показатели] на всеки 8 h (или преди това в случай на промени в клиничната картина) • Задължителна хоспитализация 	<ul style="list-style-type: none"> • Метилпреднизолон (1-2 mg/kg ден) • Ремдесивир (5 mg/kg/1-ви ден от 2,5 mg/kg за 5 дни) при деца на 12 години, до 6 ден от началото на симптомите • Метилпреднизолон плюс Ремдесивир при деца над 12г.

Лечение на хоспитализирани деца с COVID-19

Основните медикаменти за лечение са изложени по-долу. Могат да бъдат използвани и други медикаменти в зависимост от състоянието, придружаващите заболявания, възрастта и др. Пълни данни за индикации, контраиндикации и нежелани лекарствени реакции да се търсят в Кратка характеристика на продукта (КХП) в уебсайта на ИАЛ https://www.bda.bg/images/stories/documents/bdias/drugs2_list2_1.htm

Медикаменти	Индикации	Забележки	Доза	Продължителност	Странични реакции	Библиография
Антибиотици	Данни за бактер. суперинфекция : -↑CRP, прокалцитонин , неутрофилия; фебрилитет > 3 дни;	Емпирична терапия, съобразена с фоново заболяване	Амоксицилин 90мг/кг/24ч; Цефтриаксон 80-100мг/24ч	7-14 дни	Съгласно КХП	1,2,3
Антивирусни Remdesevir (Veklury©)- Одобрен от ЕМА за деца >12 г.в. и т.м. >40кг; разрешен от FDA за <12год. >3,5кг (по чл.266б от ЗЛПХМ)	Тежка пневмония с нужда от нискодозова кислородотерапия; ARDS, Сепсис/Септичен шок;	До 10 дни от началото на симптомите;	Деца>40 кг: 200 mg натовар. доза, от 2-рия ден-100мг и.в.; Деца<40кг: 5мг/кг натоварваща доза, от 2-рия ден- 2,5мг/кг	Обичайно 5 дни; До 10 дни по клинични индикации	Хепатоцит олиза-при ALT >10 пъти-СПИРАНЕ; артериална хипотония, свързана с инфузията; удължаване на QT-интервал	1,2,3,4
Моноклонални антитела Casirivimab+ Imdevimab (REGN-COV2)	Над 12 години, които не се нуждаят от допълнителен кислород при лечението и са изложени на висок риск от прогресиране до тежък COVID-19 с рискови фактори /9/	До 10 дни след първите симптоми или след положителен тест	Casirivimab 600мг + Imdevimab 600мг и.в. (предпочитан път) или подкожно;	Възможност за повторно приложение при съответни индикации	Хипергликемия, гадене, повръщане, диспнея, анафилактични реакции	6,8
Кортикостероиди Дексаметазон	Деца > 5 г.в. + високодоз. О2 тер., неинвазивна или инвазивна вентилация	Може да се замени с Преднизолон 1мг/кг; Предпочитан при	1x0,15мг/кг/24ч; максимална доза 6мг/24ч	До 10 дни или до деня на дехоспитализация	Хипергликемия; артериална хипертония ; стероидна миопатия, инфекции	1,2,3,6

Метилпреднизолон		пациенти с бр. астма				
<p>Антикоагуланти Нискомолекулярни хепарини (LMWH) (Епохарагин, Слехан)</p> <p>Нефракционирани хепарини</p> <p>Перорални антикоагуланти</p>	Тромбози; симптоматич. инфекция и рискови фактори за венозна тромбоза, или завишени >5 пъти D-димери или фракция на изтласкване <35% на ехоКГ	Не са показани при асимптом. инфекция, при липса на ЦВК или други рискови фактори за венозния тромбоза	<p>Профилактична доза: До 2м.в: 0,75мг/кг/12 часа; \geq2м.в. 0,5мг/кг/12ч;</p> <p>Терапевтична доза До 2м.в. 1,5мг/кг/12 часа; \geq 2м.в. 1мг/кг/12ч;</p> <p>Профилактичните и терапевтичните дози се прилагат съобразно общоприетите правила;</p> <p>Възможно титриране на дозата според активност на anti-Xa (таргетно ниво 0,2-<0,5 U/ml);</p> <p>Предпочитан при бъбречна увреда; При риск от кръвене (кратък полуживот);</p> <p>Активност на anti-Xa (таргетно ниво 0,1-<0,35 U/ml);</p>	Поне 2 седмици след дехоспитализация	Хеморагии	4,5,6,8

		Не се препоръчват рутинно; Възм.ползв. при юноши с норм. бъбр. ф-я;				
Антиагреганти Аспирин (ASA)	При MIS-C или тромбозита.	За Кавазаки-подобна кл.; Възможна комбинация ниска доза ASA с LMWH;	3-5мг/кг/24ч (макс. 81мг/24ч) поне 4седм.	Висока доза до нормализиране на коронариите и поне 1 мес. → ниска доза поне още 2 седм.	Хеморагии. Противопок. при тромбоцити < 80 000/мкл	1,2
Антистенокардин	При MIS-C или умерено тежка или тежка CoVID19	По-малко НЛР и противопок.	3-6мг/кг/24ч	По преценка	Редки	
Антипиретици Парацетамол	Фебрилитет	Всяка възраст	4x10-15мг/кг	До изчезване на фебрилитета	Редки	1,2,4
Инфузионно лечение	Фебрилитет, тахипнея→ Повишена perspiratio insensibilis	При риск от ARDS-> Рестрикция на течностите;	Според възрастовите норми	Според състоянието	Отоци, хиперволемия, сърд. недост	1,2
Високодозна кислородотерапия	Недостатъчен ефект от нискодозирана кислородотерапия	Поддържане на SaO2 92-96%	12-30л O2 /мин	Според SaO2	Риск от пожар	1,2
Изкуствена белодробна вентилация	Невъзможност да поддържат SaO2 >90%; прогрес. хиперкапния, нарушено съзнание, хемодинам. нестабилност, полиорганна недост.	Протоколи за вентилация на ARDS са приложими; Допустими са по-ниски стойности на рН 7.15-7,30 (пермисивна хиперкапния)	Ниски обеми 5-8мл/кг при добър комплайънс, 3-6мл/кг при незадоволителен; Ниски инспираторни налягания (plateau pressure <28mmH2O)	Според състоянието	Респиратор - асоциирана пневмония, пневмоторакс, др.	1,2,9

			Титриране на РЕЕР индивидуално ; Вентилация по корем;			
--	--	--	---	--	--	--

Допълнения и уточнения:

1. Рискови фактори за венозни тромбози. Обмисляне за тромбoproфилактика при ≥ 1 от описаните/ 4/:

- Възраст ≥ 12 г.в. или следпубертетна възраст
- Пациенти в интензивни отделения
- Механична вентилация
- Затлъстяване
- Централни венозни пътища
- Обездвижване
- Сърповидно-клетъчна анемия
- Автоимунни заболявания
- Нефротичен синдром
- Екзацербация при муковисцидоза
- Болничен престой > 3 дни
- Роднини първа линия с анамнеза за непровокирана венозна тромбоза
- Данни за предходна и/или фамилна анамнеза за тромбози/тромбофилия
- Прием на естроген-съдържащи медикаменти
- Инотропна терапия
- Ритъмно-проводни нарушения
- Вродена или придобита кардиопатия с венозна стаза или нарушено венозно връщане

2. Лабораторни маркери, свързани с висок риск от тромбози:

- Силно завишени Д-димери (според някои автори >5 пъти (8))
- Умерена тромбоцитопения
- Завишен фибриноген
- Удължено протромбиново време
- ДД със сепсис-асоциирана коагулопатия (силно понижени тромбоцити и фибриноген)
- При децата с бъбречна патология лечението трябва да е съобразено с бъбречния клирънс.
- За децата с диабет- мониториране на кр. глюкоза

3. Преценка за терапия с REGN-COV2 при пациенти с висок риск от прогресиране /9, 10/:

- Затлъстяване
- Напреднала възраст
- Сърдечно-съдови заболявания (вкл. артериална хипертония)
- Хронични белодробни заболявания (вкл. Астма),
- Захарен диабет тип 1 и тип 2;
- Хронично бъбречно заболяване, вкл. на диализа;

- Хронично чернодробно заболяване
- Имуносупресирани (по преценка на лекуващ лекар)
- Други

Библиография:

1. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [insert date].
2. NICE COVID-19 rapid guidelines. PharmacoEcon Outcomes News. 2021;877(1):33. doi: 10.1007/s40274-021-7682-3. Epub 2021 May 1. PMID: 33948079; PMCID: PMC8085796.
3. Venturini E, Montagnani C, Garazzino S, Donà D, Pierantoni L, Lo Vecchio A, Nicolini G, Bianchini S, Krzysztowiak A, Galli L, Villani A, Castelli-Gattinara G; Italian SITIP-SIP SARS-Cov-2 pediatric infection study group. Treatment of children with COVID-19: position paper of the Italian Society of Pediatric Infectious Disease. *Ital J Pediatr*. 2020 Sep 24;46(1):139.
4. Children's Hospital of the King's Daughters. CHKD Treatment Guideline for COVID-19 in Children; 2020. <https://www.chkd.org/uploadedFiles/Documents/COVID-19/CHKD%20COVID%2019%20treatment%20guideline.pdf>
5. Tran VL, Parsons S, Varela CR. The Trilogy of SARS-CoV-2 in Pediatrics (Part 3): Thrombosis, Anticoagulant, and Antiplatelet Considerations. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2021;26(6):565-576. doi:10.5863/1551-6776-26.6.565
6. Goldenberg NA, Sochet A, Albisetti M, Biss T, Bonduel M, Jaffray J, MacLaren G, Monagle P, O'Brien S, Raffini L, Revel-Vilk S, Sirachainan N, Williams S, Zia A, Male C; Pediatric/Neonatal Hemostasis and Thrombosis Subcommittee of the ISTH SSC. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness. *J Thromb Haemost*. 2020 Nov;18(11):3099-3105.
7. Kache, S., Chisti, M.J., Gumbo, F. *et al*. COVID-19 PICU guidelines: for high- and limited-resource settings. *Pediatr Res* **88**, 705–716 (2020).
8. Sharathkumar AA, Faustino EVS, Takemoto CM. How we approach thrombosis risk in children with
9. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.3>
10. <https://www.regencov.com/>
11. <https://reference.medscape.com/drug/regen-cov-casirivimab-imdevimab-4000144#4>
12. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/regn-cov2-antibody-combination-casirivimab/imdevimab-covid19-article-53-procedure-conditions-use-conditions-distribution-patients-targeted_en.pdf
13. [Заповед № РД-01-835/13.10.2021 г.](#)

ПРЕПОРЪКИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ДЕЦА С МУЛТИСИСТЕМЕН ВЪЗПАЛИТЕЛЕН СИНДРОМ ПРИ ДЕЦА (MIS-C) И ХИПЕРВЪЗПАЛЕНИЕ (ХИПЕРИНФЛАМАЦИЯ) ПРИ COVID-19

Всички препоръки се основават на текущите познания и ще бъдат преразгледани в зависимост от обстоятелствата и доказателствата.

Препоръките за MIS-C се фокусират върху общите насоки, диагностичната оценка и възможностите за терапия, както и сравняването и контрастирането на характеристиките на MIS-C и болестта на Kawasaki.

За хиперинфламация при COVID-19 препоръките се фокусират и върху общи насоки, както и имуномодулиращо лечение.

Настоящите препоръки за въз основа на : Клинично ръководство за педиатрични пациенти с мултисистемен възпалителен синдром при деца (MIS-C), свързани с ТОРС-CoV-2 и хиперинфламация при COVID-19, изработено от Американския конгрес по ревматология

(ACR, Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19, от 17.6.2020 год., публикувани на 23. 07. 2020 год. и ревизирани на 9.11.2020 год., публикувани в Arthritis & Rheumatology, Early View version, December 5, 2020.)

Диагностична оценка на MIS-C:

- Дете, което се диагностицира за MIS-C, трябва в ДД-план да бъде оценено за други инфекциозни и неинфекциозни (напр. злокачествено заболяване) заболявания, които могат да обяснят клиничната картина (Н).
- Пациентите, подозирани за MIS-C, трябва да бъдат хоспитализирани в болницата и наблюдение, докато се завърши диагностичната оценка, особено ако се наблюдават следните (М / Н):
 - аномални жизнени показатели (тахикардия, тахипнея)
 - Респираторен дистрес от всякаква тежест
 - неврологични дефицити или промяна в психичното състояние (включително фини прояви)
 - Доказателства за дори леко бъбречно или чернодробно увреждане
 - Значително повишени възпалителни маркери (С-реактивен протеин $\geq 10,00$ mg / dL)
 - Ненормален EKG, В-тип натриуретичен пептид (BNP) или тропонин Т
- Пациенти с шок, значителен дихателен дистрес, неврологични промени (променен психичен статус, енцефалопатия, фокални неврологични дефицити, менингизъм, папилема), дехидратация или характеристики на болест на Кавасаки трябва да бъдат изследвани в насока на диагноза MIS-C (Н).
- Децата, приети в болница с MIS-C, трябва да бъдат лекувани и проследявани от мултидисциплинарен екип, включително детски ревматолози, кардиолози, специалисти по инфекциозни болести и хематолози. В зависимост от клинични прояви, може да се наложи да се консултират и от специалисти по детска неврология, нефрология, хепатология, гастроентерология, но и от други специалности при необходимост (Н / М).

Лечение и проследяване при сърдечно засягане при MIS-C:

- Пациенти с MIS-C и аномален BNP и / или тропонин Т при диагностицирането трябва да се проследят в хода на лечението и продължаващо наблюдение докато те се нормализират (Н).
- EKG трябва да се извършва минимум на всеки 48 часа при пациенти с MIS-C, които са хоспитализирани и по време на последващи посещения. Ако има нарушения на проводимостта, пациентите трябва да бъдат поставени на непрекъснато телеметрия, докато е в болница, и Holter монитори трябва да се имат предвид по време на проследяване (М / Н).
- Ехокардиограмите, проведени при диагностициране и по време на клинично проследяване, трябва да включват оценка на камерна / валварна функция, перикарден излив и размери на коронарните артерии с измервания индексирани към повърхността на тялото с помощта на z-резултати (Н).
- Ехокардиограмите трябва да се повтарят най-малко 7-14 дни и 4-6 седмици след излекуването. За тези пациенти със сърдечни аномалии, настъпващи в острата фаза на

заболяването се препоръчва ехокардиографско изследване 1 година след MIS-C. Пациенти с левокамерна (LV) дисфункция и / или САА се препоръчват и изискват по-чести ехокардиограми (М / Н).

- Ядрено-магнитен резонанс на сърцето може да бъде показан 2-6 месеца след диагностициране на MIS-C при пациенти, които са имали значителни преходна дисфункция на LV в острата фаза на заболяването (фракция на изтласкване на LV <50%) или персистираща LV дисфункция. ЯМР на сърцето трябва да се фокусира върху характеризирани на миокарда, включително функционална оценка, T1 / T2 претеглено изобразяване, T1 картографиране и количествено определяне на извънклетъчния обем (ECV) и късен гадолиний подобрене (Н).

- Сърдечна КТ трябва да се извършва при пациенти със съмнение за дистални САА, които не се виждат добре ехокардиограма (М).

Имуномодулиращо лечение при MIS-C:

- Пациентите, изследвани за MIS-C без животозастрашаващи прояви, трябва да бъдат подложени на сигурна диагностична оценка за MIS-C, като се изключат други възможни инфекциозни и неинфекциозни заболявания преди започване на имуномодулиращото лечение (М).

- При пациентите, диагностицирани с MIS-C и с животозастрашаващи прояви, може да се наложи имуномодулиращо лечение за MIS-C, преди да може да бъде завършена пълната диагностична оценка (Н).

- След оценка от специалисти с опит в MIS-C, някои пациенти с леки симптоми може да се нуждаят само от внимателно наблюдение без имуномодулиращо лечение (М). Панелът отбелязва несигурност около емпирично използване на интравенозен имуноглобулин (IVIg) в тази обстановка за предотвратяване на САА.

- Постепенна прогресия на имуномодулаторните терапии трябва да се използва за лечение на MIS-C с IVIg считана за терапия от първо ниво. Глюкокортикоидите трябва да се използват като допълнителна терапия при пациенти с тежка форма заболяване или като интензифицираща терапия при пациенти с рефрактерна болест (Фигура 2) (Н).

- IVIg трябва да се дава на пациенти с MIS-C, които са хоспитализирани и / или отговарят на критериите за болест на Кавазаки (Н).

- Висока доза IVIg (обикновено 2 g/kg, в зависимост от идеалното телесно тегло) трябва да се използва за лечение на MIS-C (Н).

- Сърдечната функция и количеството на течностите трябва да бъдат оценени при пациенти с MIS-C преди провеждане на лечението с IVIg. Пациенти с депресирана сърдечна функция се нуждаят от внимателно наблюдение и диуретици при провеждане на лечението с IVIg (Н).

- При някои пациенти със сърдечна дисфункция IVIg може да се прилага в разделени дози (1 g / kg дневно над 2 дни) (М).

- Глюкокортикоиди с ниска умерена доза (1-2 mg / kg / ден) трябва да се прилагат с IVIg като допълнително терапевтично средство за лечение на MIS-C при пациенти с шок и / или органозастрашаващо заболяване (М).

- При пациенти, които не се повлияват от IVIg и ниско-умерена доза глюкокортикоиди се препоръчва висока доза на ГКС – интравенозна пулс-терапия с метилпреднизолон (10-

30 mg / kg / ден) могат да се имат предвид, особено ако и пациентът се нуждае от висока доза или множество инотропи и / или вазопресори (М).

о При пациенти с резистентен MIS-C от единична доза IVIG, втора доза на IVIG не се препоръчва, предвид риска от обемно претоварване и хемолитична анемия, свързана с големи дози на IVIG (Н).

о Кортикостероиди в доза 1-2 mg / kg / ден се препоръчват при пациенти с по-леки форми на MIS-C, които са постоянно фебрилни и симптоматични въпреки единична доза IVIG (М).

о Anakinra (> 4 mg / kg / ден IV или SQ) може да се обмисли за лечение на MIS-C, рефрактерни на IVIG и глюкокортикоиди, при пациенти с MIS-C и характеристики на синдрома на активиране на макрофаги (MAS), или при пациенти с противопоказания за продължителна употреба на глюкокортикоиди (М).

● Контролните лабораторни изследвания и сърдечна оценка дават оценка на ефекта от имуномодулиращото лечение. Пациентите може да се нуждаят от 2-3-седмично или дори по-дълъг период за намаляване на дозите на имуномодулиращите лекарства (Н).

Антитромбоцитна и антикоагулационна терапия при MIS-C:

● Аспирин с ниска доза (3-5 mg / kg / ден; макс. 81 mg / ден) трябва да се използва при пациенти с MIS-C и да продължи до нормализиране на броя на тромбоцитите и потвърждаване на нормалните коронарни артерии на ≥ 4 седмици след диагнозата.

Лечението с аспирин трябва да се избягва при пациенти с активно кървене, значителен риск от кървене и / или брой тромбоцити $\leq 80\,000 / \mu\text{L}$ (М).

● Пациентите с MIS-C с САAs и максимален z-резултат 2,5-10,0 трябва да бъдат лекувани с ниски дози аспирин.

Пациентите с z-резултат $\geq 10,0$ трябва да бъдат лекувани с ниска доза аспирин и терапевтична антикоагулация с еноксапарин (фактор Ха ниво 0,5-1,0) или варфарин

● Пациенти с MIS-C и документирана тромбоза или фракция на изтласкване (EF) <35% трябва да получават терапевтична антикоагулация с еноксапарин поне до 2 седмици след изписване от болницата (Н).

● Показанията за по-продължително амбулаторно терапевтично дозиране на еноксапарин включват: САА с z-резултат > 10,0 (неопределен лечение), документирана тромбоза (лечение за ≥ 3 месеца в очакване на разрешаване на тромба) или продължаващо умерена до тежка дисфункция на ЛН (Н).

● За пациенти с MIS-C, които не отговарят на горните критерии, лечението трябва да бъде съобразено с риска на пациента от тромбоза (Н).

Имуномодулиращо лечение при деца с COVID-19:

● Деца с тежки респираторни симптоми, дължащи се на COVID-19, с някои от следните са индицири за провеждане на имуномодулираща терапия: синдром на остър респираторен дистрес (ARDS), шок / сърдечна дисфункция, значително повишена лактат дехидрогеназа (LDH), D-димер, IL-6, IL-2R, CRP и / или феритин, и депресиран брой лимфоцити, албумин и / или брой тромбоцити (М / Н).

● Глюкокортикоидите трябва да се използват като имуномодулиращо лечение от първо ниво при пациенти с COVID-19 и хиперинфламация (Н).

● Anakinra (> 4mg / kg / ден IV или SQ) - при тежки инфекция и при деца с хипервъзпалителен синдром. При деца с COVID-19 и хиперинфламация, както и при при

пациенти с рефрактерна болест въпреки лечението с глюкокортикоиди или при пациенти с противопоказания за стероиди. Анакинра може да се приложи също и преди инвазивна механична вентилация (H).

- Децата с COVID-19, лекувани с анакинра, трябва да бъдат наблюдавани и изследвани за чернодробната функция (LFT) (M).

- Тоцилизумаб не се препоръчва при повечето педиатрични пациенти с COVID-19 и хиперинфламация предвид липсата на полза, съобщавана при рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания при възрастни с COVID-19 пневмония. Трябва да се има и предвид и факта, че ако пациентът не отговори благоприятно на лечението, ефектите от лечението с тоцилизумаб остават продължително време (M).

При необходимост от приложение на Тоцилизумаб дозата е 8 мг/кг еднократно, венозно за 1 час, а при неповлияване и тежка дихателна недостатъчност – същата доза може да се повтори след 12 часа.

- Няма достатъчно доказателства в подкрепа на употребата на други имуномодулиращи агенти, освен ако терапията с глюкокортикоиди и IL-1 блокиращите агенти са противопоказани или лечението е с тях е неефективно (M).

Диагностични критерии за MIS-C

1. **Епидемиологичната връзка с инфекцията TORC-CoV-2** се определя като дете с НАЛИЧЕН ПОНЕ ЕДИН от следните критерии: положителен SARS-CoV-2 полимеразна верижна реакция (PCR), положителни SARS-CoV-2 серологии, предшестващо заболяване, наподобяващо COVID-19 или близък контакт с потвърдени или подозирани случаи на COVID-19 през последните 4 седмици.

2. **Обрив** (полиморфен, макулопапулозен или петехиален, но не везикуларен); **Гастроинтестинални симптоми** (диария, коремна болка или повръщане); **промени в лигавицата на устната кухина** (червени и / или напукани устни, ягдов език или еритема на орофарингеала лигавица); **конюнктивит**, (двустранна конюнктивална инжекция без ексудат); **неврологични симптоми**, (променен метал състояние, енцефалопатия, фокални неврологични дефицити, менингизъм или папилема).

3. Пълен метаболитен панел: Na, K, CO₂, Cl, BUN, Cr, глюкоза, Ca, албумин, общ протеин, AST, ALT, ALP, билирубин.

4. При възможност да се изследват прокалцитонин и цитокини,

5. Ако е възможно, изследвайте SARS-CoV-2 IgG, IgM, IgA.

Алгоритъм за първоначално имуномодулиращо лечение в MIS-C

1. IVIG дозиране е 2 gm / kg в зависимост от идеалното телесно тегло. Преди това трябва да се оцени сърдечната функция и количеството на течностите, предвид на IVIG-

терапията. При някои пациенти със сърдечна дисфункция IVIG може да се прилага като разделени дози (1 gm / kg дневно за 2 дни).

2. Може да се използва метилпреднизолон или друг стероид при еквивалентно дозиране.

3. Рефрактерната болест се определя като персистираща треска и / или продължаващо и значително засягане на крайния орган.

4. Глюкокортикоиди с ниска-умерена доза (метилпреднизолон 1-2 mg / kg / ден) могат да бъдат обмислени за терапия от първа линия при някои пациенти с MIS-C със загрижени характеристики (лош външен вид, силно повишен BNP, необяснима тахикардия),

5. Ако на пациента са приложени ниско-умерени дози глюкокортикоиди като терапия от първа линия и няма достатъчен ефект, може да се приложи венозна пулс-терапия с метилпреднизолон в доза 10-30 mg / kg / ден.

С разпространението на Омикрон варианта на SARS-CoV-2 в Европа и в света се забелязва както по-голяма честота на заболяването сред педиатричната популация, така и на хоспитализирани деца с изявена симптоматика. По данни на Комисията за контрол и превенция на заболяванията през последните седмици в САЩ хоспитализациите на деца по повод на Ковид 19 са се увеличили 4-5 пъти. Все още не е ясно как точно ще протече инфекцията у нас. Децата с анамнеза за придружаваща патология - неврологични нарушения, изоставане в НПР, генетични синдроми , затлъстяване, хронични пулмо-кардиопатии или имунокомпроментирани са с повишен риск за по-тежко протичане.

С уважение :
Проф. П. Переновска
Главен координатор на Експертния съвет по педиатрия

10.01.2022 год.