

Случай неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции COVID-19 у подростка с ожирением

Бицзуева А. В.^{1,3}, Горбунов С. Г.^{1,2}

¹ ГБУЗ Московской области «НИКИ детства Минздрава Московской области», (ул. Большая Серпуховская, д. 62, г. Москва, 115093, Россия)

² ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 123995, Россия)

³ ГБУЗ МО «Красногорская городская больница № 2» Минздрава Московской области, (ул. Военный городок Павшино, д. 2В, г. Красногорск, 143405, Россия)

Резюме

Новая коронавирусная инфекция COVID-19, как правило, у детей и подростков имеет более легкое течение по сравнению со взрослыми. Однако у ряда коморбидных пациентов это заболевание может протекать тяжело и даже заканчиваться летально. К такой сопутствующей патологии относится ожирение, ставшее еще более распространенным в популяции,

в том числе и в детском возрасте, во время пандемии COVID-19 и имеющее ряд общих патогенетических механизмов воспаления с этой инфекцией. В статье рассматривается такой клинический случай у подростка 17 лет с неблагоприятным исходом, целью демонстрации которого явилось определение рисков тяжелого течения новой коронавирусной инфекции.

Для переписки:

Горбунов
Сергей Георгиевич
e-mail:
gsgsg70@mail.ru

EDN: RNIYER



Ключевые слова: COVID-19, ожирение, неблагоприятный исход, риски, подросток

A case of an unfavorable outcome of a new coronavirus infection COVID-19 in an obese teenager

A. V. Bitsueva^{1,3}, S. G. Gorbunov^{1,2}

¹ Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region, (115093, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 62, Russia)

² Russian Medical Academy of Continuig Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, (123995, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1, Russia)

³ Krasnogorsk City Hospital № 2 of the Ministry of Healthcare of the Moscow region, (143405, Krasnogorsk, Voenny Gorodok Pavshino str., 2B. Russia)

Summary

Corresponding author:
Sergey G. Gorbunov
e-mail:
gsgsg70@mail.ru

The new coronavirus infection COVID-19, as a rule, in children and teenagers has a lighter course compared to adults. However, in a number of comorbid patients, this disease can be severe and even end fatally. This concomitant pathology includes obesity, which became even more common in the population, including in childhood,

during the COVID-19 pandemic and has a number of common pathogenetic mechanisms of inflammation with this infection. The article considers such a clinical case in a 17-year-old teenager with an unfavorable outcome, the purpose of demonstrating which was to determine the risks of a severe course of a new coronavirus infection.

Keywords: COVID-19, obesity, adverse outcome, risks, teenager.

Несмотря на то, что пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 объявлена официально завершившейся 5 мая 2023 года, это заболевание все еще остается актуальным для здравоохранения как России, так и других странах, в том числе для педиатрической службы. Связано это с тем, что у ряда пациентов детского возраста COVID-19 может протекать тяжело и даже иногда заканчиваться летально из-за имеющейся коморбидной патологии, тогда как в большинстве случаев он характеризуется более легким течением по сравнению со взрослыми [1]. К числу наиболее частых фоновых заболеваний, которые потенциально могут привести к неблагоприятному течению и исходу этой инфекции, относится ожирение [2].

Ситуация усугубляется за счет еще большего распространения ожирения в популяции, как среди взрослых, так и среди детей и подростков, вследствие резкого изменения образа жизни в период строгих ограничений в разгар пандемии, что выражалось в уменьшении физической активности и злоупотреблении гиперкалорийной пищей. Эти факторы способствовали росту ожирения у населения различных возрастных групп [3].

Также, к настоящему времени хорошо известно об общности ряда патогенетических механизмов воспаления при COVID-19 и ожирении. В частности установлено, что дисфункциональные гипертрофированные адипоциты при ожирении продуцируют чрезмерное количество провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α и др.), что способствует увеличению количества макрофагов, которые, в свою очередь, ведут к еще большему воспалению [4, 5]. Ожирение приводит к стойкому нарушению иммунной регуляции и связано с повышенной восприимчивостью к инфекциям, которые могут протекать по септическому варианту и закончиться летально [6]. Это заболевание оказывает неблагоприятное воздействие на эндотелий сосудов и связано с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [7]. При этом известно, что SARS-CoV-2 проникает в клетки, взаимодействуя с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2, который экспрессируется среди прочих тканей и в адипоцитах [8].

Все выявленные наблюдения указывают на потенциально неблагоприятную взаимосвязь между SARS-CoV-2 и иммунным ответом организма при ожирении. Таким образом, COVID-19 и ожирение представляют собой эпидемические состояния с взаимным пагубным воздействием [3].

Исходя из приведенных данных, целью описываемого нами клинического случая тяжелого течения COVID-19 у коморбидного пациента с ожирением является определение рисков неблагоприятного исхода.

Подросток 17 лет, поступил в детское инфекционное отделение одного из медицинских учреждений Московской области на 6 сутки от начала заболевания с жалобами на повышение температуры тела до $39,6^{\circ}\text{C}$, кашель, боли в груди и затруднение дыхания. Заболел после контакта с больными COVID-19 родителями. Из анамнеза болезни известно, что заболевание началось с повышения температуры до субфебрильных цифр, на 3 день появилась фебрильная лихорадка, к 4 дню присоединился кашель. Пациент обратился к педиатру. Был взят мазок из ротоглотки на SARS-CoV-2 методом ПЦР и назначена антибактериальная терапия (цефиксим 400 мг/сутки внутрь). Получен положительный результат мазка. Назначенная на амбулаторном этапе терапия эффекта не имела. На 6 сутки появилась одышка, сохранялась фебрильная лихорадка до $39,6^{\circ}\text{C}$, что послужило причиной вызова бригады скорой медицинской помощи и госпитализации мальчика в стационар.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 2 беременности, 2 оперативных родов при сроке гестации 38 недель. Родился с весом 3000 г, ростом 50 см. Период адаптации протекал без особенностей. До 1 года находился на диспансерном учете у невролога с диагнозом «перинатальная энцефалопатия». До 2 лет находился на грудном вскармливании. Вакцинирован согласно Национальному календарю профилактических прививок. На момент заболевания прививки против COVID-19 подросткам официально еще не были разрешены. В возрасте 12 лет поставлен на диспансерный учет с диагнозом «ожирение 2 степени, астеноневротический синдром». Из перенесенных заболеваний: ветряная оспа,

ОРВИ, отит, бронхит. Наследственность не отягощена. Аллергоанамнез: пищевой и лекарственной непереносимости нет.

При поступлении состояние подростка оценено как тяжелое за счет выраженных симптомов интоксикации (слабость, вялость, адинамия, отсутствие аппетита) и дыхательной недостаточности (одышка в покое смешанного характера с участием вспомогательной мускулатуры при дыхании, снижение сатурации кислорода по данным пульсоксиметрии, частый непродуктивный кашель). ЧСС – 124 в минуту, частота дыхания – 35 в минуту. SpO₂ – 92%. Сохранялась высокая фебрильная лихорадка. Кожа чистая, бледно-розовая, множественные багровые стрии на боковых поверхностях туловища. Физическое развитие среднее, непропорциональное. Правильного телосложения, повышенного питания. Рост – 179 см, вес – 104 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 32, SDS ИМТ + 2,6. Ротоглотка ярко гиперемирована. Носовое дыхание свободное, выделений нет. Изменений вкуса и обоняния не отмечается. Язык чистый, влажный. Миндалины из-за небных дужек не выступают, налетов нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание ослаблено в нижних отделах с обеих сторон, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ясные, ритмичные. Печень +1,5 см, селезенка из-под реберной дуги не выступает. Рвоты не было, физиологические отправления в норме. Менингеальные и очаговые симптомы отрицательные.

В клиническом анализе крови при поступлении количество лейкоцитов и тромбоцитов было в норме ($5,4 \times 10^9/\text{л}$ и $187,9 \times 10^9/\text{л}$, соответственно), наблюдался сдвиг влево в лейкоцитарной формуле (84% нейтрофилов). Общий анализ мочи – без патологии. В биохимическом анализе крови отмечалось значительное повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – (654 ЕД/л), незначительное повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ) – (57 Ед/л), уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ), концентрации общего билирубина и его фракций не превышали нормальных значений. Содержание в крови белков острой фазы воспаления – С-реактивного белка (СРБ) и ферритина – умеренно повышено (соответственно, 98 мг/л и 420 мкг/л). В коагулограмме

отмечалась тенденция к гиперкоагуляции: повышение фибриногена – 4,5 г/л, снижение активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ) – 27,7 с, повышение D-димера – 1,2 мг/л, протромбиновый индекс – 91%, международное нормализованное отношение (МНО) – 1,1. Мазок из ротоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на РНК SARS-CoV-2 – положительный. Определить тип вируса в стационаре не представлялось возможным, однако с высокой долей вероятности можно предположить, что это был вариант «дельта», поскольку в эту волну у подавляющего количества пациентов выделялся именно он. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки: картина двустороннего полисегментарного поражения легких (вероятность вирусного генеза, в том числе COVID-19, высокая); степень тяжести – КТ-3, поражение паренхимы – 50%.

С учетом жалоб, анамнеза, данных объективного осмотра, лабораторного и инструментального обследования пациенту был выставлен клинический диагноз: новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, среднетяжелое течение, ожирение 2 степени. Подростку было назначено лечение согласно действующим на момент его госпитализации временным методическим рекомендациям Минздрава России: умифеновир, дексаметазон (16 мг/сутки), эноксапарин натрия, инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами, симптоматические средства, оксигенотерапия (увлажненный кислород через лицевую маску потоком 3 л/мин).

Несмотря на начатую терапию, состояние пациента стало ухудшаться: отмечалось нарастание дыхательной недостаточности в виде усиления одышки, снижения сатурации кислорода, появления гиперергической температурной реакции рефрактерной к жаропонижающим средствам. Через сутки с момента госпитализации в связи с ухудшением состояния мальчик был переведен в отделение реанимации.

Состояние при переводе тяжелое. Получает оксигенотерапию 3 л/мин. В сознании, по шкале Глазго 15 баллов, вялый. Выраженное тахипноэ смешанного характера с участием

вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. Частый малопродуктивный кашель. Кожа и видимые слизистые оболочки чистые. В легких дыхание диффузно ослаблено с обеих сторон, выслушиваются сухие жужжащие хрипы. Тоны сердца громкие, ритмичные, умеренная тахикардия (ЧСС – 120 уд/мин) в покое. АД – 120/70 мм.рт.ст., SpO₂ – 95% на кислороде потоком 3 л/мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень +1.5 см, селезенка не пальпируется. Физиологические отправления в норме.

В клиническом анализе крови количество лейкоцитов практически не изменилось (5,9x10⁹/л), сохраняется сдвиг влево в лейкоцитарной формуле (75% нейтрофилов), количество тромбоцитов в норме (188x10⁹/л). Общий анализ мочи – протеинурия до 1 г/л, микрогематурия. В биохимическом анализе крови растет активность печеночных ферментов: АСТ до 217 Ед/л, АЛТ до 148,2 Ед/л, концентрации общего билирубина и его фракций не превышают нормальных значений. Сохраняется умеренное повышение содержания в крови уровня СРБ (84,8 мг/л), количество прокальцитонина не превышает норму (0,1 нг/мл). Значительно повышен уровень ферритина (6725 мкг/л). В коагулограмме сохраняется тенденция к гиперкоагуляции, растет уровень D-димера – 3419 мг/л.

В реанимационном отделении назначено следующее лечение: пропозиция, кислородотерапия, продолжена противовирусная, инфузионная, антикоагулянтная, гормональная терапия (доза дексаметазона увеличена до 24 мг/сутки), назначена антибактериальная терапия и гастропротективные средства.

В динамике состояние ребенка остается тяжелым за счет явлений дыхательной недостаточности. На вторые сутки нахождения в отделении реанимации, ввиду нарастания дыхательной недостаточности, проявляющейся в виде падения сатурации до 88% на фоне кислородотерапии потоком 3–5 л/мин, нарастания тахипноэ до 44 в минуту ребенок переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). На фоне проводимой терапии отмечается нарастание частоты дыхания до 60 в минуту с участием вспомогательной мускулатуры, десатурация до 70%, тотальный цианоз.

Лабораторные показатели изменялись следующим образом: в общем анализе крови появился лейкоцитоз (16,72x10⁹/л), сохранялся сдвиг влево в лейкоцитарной формуле (80% нейтрофилов), появилась тромбоцитопения (110x10⁹/л). В общем анализе мочи сохранялись протеинурия и микрогематурия. В биохимическом анализе крови отмечалось значительное повышение ЛДГ (2349 Ед/л) и креатинфосфокиназы (КФК) (1963,9 Ед/л), а также уровня креатинина и мочевины (соответственно, 152 мкмоль/л и 18,11 ммоль/л). Активность аминотрансфераз незначительно снизилась, но оставалась немного выше нормы: АСТ – 46,7 Ед/л, АЛТ – 68,5 Ед/л. Содержание в крови белков острой фазы воспаления – СРБ и ферритина – несколько снизилось до 14,3 мг/л и 1440 мкг/л, соответственно. Сохранялась тенденция к гиперкоагуляции (АЧТВ снизилось до 26 с).

Ребенку проводилась контрольная рентгенография органов грудной клетки – динамика отрицательная, отмечалась двусторонняя диффузная инфильтрация легких с вовлечением паренхимы свыше 75%.

По данным электрокардиографии (ЭКГ) – умеренная синусовая тахикардия 91–100 в минуту, горизонтальное положение электрической оси сердца, диффузные изменения в миокарде.

При эхокардиографии (ЭхоКГ) камеры сердца не расширены, створки клапанов и сократимость миокарда левого желудочка не изменены; умеренно повышено давления в легочной артерии; в полости перикарда и в правой плевральной полости небольшое количество жидкости.

На следующий день на фоне проводимой медикаментозной терапии и ИВЛ у мальчика появилась отечность и цианоз левой нижней конечности от паховой связки до пальцев стопы, пульсация сохранена в области проекции бедренной артерии, на тыльной поверхности стопы, в подколенной ямке. Заподозрен тромбоз левой бедренной вены. Ребенку проведена ультразвуковая доплерография (УЗДГ) вен нижних конечностей, консультация сосудистого хирурга. Выставлен диагноз: илеофemorальный тромбоз слева, тромбоз глубоких и большой подкожной вены слева. Проведена коррекция доз антикоагулянтных

препаратов (назначен гепарин в дозе 20 Ед/кг/час до достижения АЧТВ 40 с), антибактериальной терапии; продолжается инфузионная, гормональная, симптоматическая терапия. Несмотря на проводимое лечение, состояние ребенка с прогрессирующей отрицательной динамикой, проявляющейся усугублением системной воспалительной реакции, нестабильной гемодинамикой, нарушением функции печени и почек.

При динамическом наблюдении состояние крайне тяжелое. Находится на ИВЛ в принудительном режиме, с жесткими параметрами вентиляции. Тяжесть обусловлена вентиляционно-перфузионными нарушениями, метаболическими нарушениями, проявлением ДВС-синдрома. Сознание медикаментозно угнетено. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, левая нога увеличена в объеме, цианотична. В легких дыхание ослаблено, рассеянная крепитация с обеих сторон. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Проводится кардиотоническая поддержка норадреналином. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, печень +3 см, селезенка не увеличена. Отмечаются признаки острого почечного повреждения (олигурия, повышенный уровень креатинина – 192,1 мкмоль/л и мочевины – 21,97 ммоль/л). В клиническом анализе крови лейкоцитоз ($22,9 \times 10^9/\text{л}$), сохраняется сдвиг влево в лейкоцитарной формуле (81% нейтрофилов), тромбоцитопения ($126 \times 10^9/\text{л}$). В общем анализе мочи – протеинурия, микрогематурия, глюкозурия. В биохимическом анализе крови значительное повышение ЛДГ до 3012 Ед/л, небольшое увеличение АСТ – 66,1 Ед/л и АЛТ – 70,5 Ед/л. Повышены СРБ и ферритин, соответственно, до 125,6 мг/л и 812,5 мкг/л. Нарастает уровень Д-димера до 6,7 мг/л. Бактериологический посев из ротоглотки – массивный рост *Streptococcus spp.* чувствительного к ванкомицину, фузидину, линезолиду. При бактериологическом исследовании бронхолегочного отделяемого выделены *Acinetobacter baumannii* и *Candida albicans*. Из кала патогенные микроорганизмы не выделены.

Мальчику проводится лечение: ИВЛ, инфузионная терапия, антибактериальная терапия, кардиотоническая поддержка, гемотрансфузии, гормональная терапия,

антикоагулянтная терапия, симптоматическая терапия, экстракорпоральные методы лечения (гемосорбция, продленная гемодиализация).

Проведены неоднократно консультации специалистов регионального и федерального центров по вопросам диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции.

Несмотря на проводимое лечение, состояние ребенка с прогрессирующей отрицательной динамикой: сохраняется устойчивая потребность в повышении параметров ИВЛ, нестабильность гемодинамики, стойкий ДВС-синдром. По данным МСКТ легких – 95% поражения легочной ткани. На 19 день лечения в отделении реанимации зафиксировано стойкое снижение сатурации до 60%, не купируемое параметрами ИВЛ, с последующей критической брадикардией и переходом в асистолию. Реанимационные мероприятия, проводимые в полном объеме в течение 30 минут, эффекта не дали, после чего была констатирована биологическая смерть.

Заключительный диагноз основной: новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, тяжелое течение; осложнения: сепсис, двусторонняя пневмония; синдром полиорганной недостаточности (дыхательная недостаточность III степени, острая сердечно-сосудистая недостаточность, острая почечная недостаточность, печеночная недостаточность); тромбоз подвздошно-бедренно-подколенно-берцового сегмента левой нижней конечности; ДВС-синдром; пневмомедиастинум; подкожная эмфизема мягких тканей; сопутствующий: ожирение II степени.

Патологоанатомический диагноз основной: двусторонняя субтотальная серозно-геморрагическая пневмония с нагноением и абсцедированием; осложнения: отек легких, отек головного мозга; тромбоз левой подвздошной, бедренной, подколенной и берцовой вен; острый респираторный дистресс-синдром; реанимационные мероприятия – ИВЛ, пневмомедиастинум, подкожная эмфизема левой части туловища; сепсис (по данным медицинской документации); сопутствующий: ожирение II степени.

Расхождений в диагнозах нет.

В заключение можно сделать вывод о том, что ожирение явилось предиктором тяжелого

течения и неблагоприятного исхода COVID-19 у подростка в описываемом клиническом случае. Имеющиеся риски подтверждаются достаточно высоким уровнем таких маркеров воспаления как СРБ, прокальцитонина и особенно ферритина, которые в динамике лишь нарастают, несмотря на адекватно проводимое лечение. Возможно, что назначение биологической терапии ингибиторами интерлейкина-6 могло оказать положительное влияние, но на данный момент такие препараты

в стационаре отсутствовали. Вероятно, было бы целесообразно проведение более активного антитромботического лечения и ранней профилактики тромбозов. Летальный исход у такого пациента можно считать условно непредотвратимым. Избежать его можно было как за счет некоторой коррекции терапии, так и благодаря комплексу преморбидных мероприятий, направленных на нормализацию массы тела, что позволило бы минимизировать указанные выше риски.

ЗАЯВЛЕНИЕ О КОНФЛИКТЕ ИНТЕРЕСОВ / CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare that they have no conflict of interest.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ / FUNDING SOURCE

Статья написана на основании собственного исследования, не финансировалась спонсорами и не является частью гранта.

This article was written based on our own research, and was not funded by sponsors and is not part of a grant.

Бицужева Аида Владимировна, заведующая детским инфекционным отделением; научный сотрудник отдела детских инфекционных заболеваний

Горбунов Сергей Георгиевич, д.м.н., заведующий отделом детских инфекционных заболеваний; профессор кафедры детских инфекционных болезней

Aida V. Bitsueva, head of the children's infectious diseases department; researcher of the department of children's infectious diseases; *ORCID: 0000-0002-1505-0890*

Sergey G. Gorbunov, MD, head of the department of children's infectious diseases; professor of department children's infectious diseases; *ORCID: 0000-0001-6335-0487, Scopus Author ID: 57193925691*

Литература

1. Furman E. G. Coronavirus infection COVID-19 and children. *Pediatrics. Zhurnal imeni G. N. Speranskogo*. 2020; 99(3): 245–251. (in Russ.) doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-3-245-251. Фурман Е. Г. Коронавирусная инфекция COVID-19 и дети. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2020; 99(3): 245–251. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-3-245-251.
2. Agarwal A., Karim F., Fernandez Bowman A., Antonetti C. R. Obesity as a Risk Factor for Severe Illness From COVID-19 in the Pediatric Population. *Cureus*. 2021 May 3;13(5): e14825. doi: 10.7759/cureus.14825.
3. La Fauci G., Montalti M., Di Valerio Z., Gori D., Salomoni M. G., Salussolia A., Soldà G., Guaraldi F. Obesity and COVID-19 in Children and Adolescents: Reciprocal Detrimental Influence-Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jun 21;19(13):7603. doi: 10.3390/ijerph19137603.
4. Korakas E., Ikonomidis I., Kousathana F., Balampanis K., Kountouri A., Raptis A., Palaiodimou L., Kokkinos A., Lambadiari V. Obesity and COVID-19: immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020 Jul 1;319(1): E105-E109. doi: 10.1152/ajpendo.00198.2020.
5. Giamarellos-Bourboulis E. J., Netea M. G., Rovina N. et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe*. 2020 Jun 10;27(6):992–1000.e3. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.009.
6. Frydrych L. M., Bian G., O'Lone D. E., Ward P. A., Delano M. J. Obesity and type 2 diabetes mellitus drive immune dysfunction, infection development, and sepsis mortality. *J Leukoc Biol*. 2018 Sep;104(3):525–534. doi: 10.1002/JLB.5VMR0118-021RR.
7. Alpert M. A. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci*. 2001 Apr;321(4):225–36. doi: 10.1097/00000441-200104000-00003.
8. de Lucena T. M. C., da Silva Santos A. F., de Lima B. R., de Albuquerque Borborema M. E., de Azevêdo Silva J. Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Jul-Aug;14(4):597–600. doi: 10.1016/j.dsx.2020.05.025.