

С.Р. Родионовская^{1,2}, Л.Н. Мазанкова³, И.М. Османов¹, Э.Р. Самитова^{1,3},
М.А. Анцупова¹, В.В. Коройд¹, Е.П. Каурова¹

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ КАК ТРИГГЕРНЫЙ ФАКТОР МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И АНАЛИЗ СОБСТВЕННЫХ ДАННЫХ

¹ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ»,
²Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, ³ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, г. Москва, РФ



В статье представлены данные об эпидемиологии, патогенезе, особенностях клинических проявлений и диагностике мультисистемного воспалительного синдрома у детей (MIS-C), ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией. Цель исследования: выявить на основании оценки эпидемиологических данных, клинических проявлений и результатов лабораторно-инструментального обследования пациентов детского возраста с подтвержденным MIS-C на фоне новой коронавирусной инфекции наиболее характерные особенности данной патологии и проанализировать объем проводимой терапии. Материалы и методы исследования: в проспективное исследование включены данные 11 пациентов с новой коронавирусной инфекцией и MIS-C. Результаты: медиана возраста – 8 лет (6; 9,5), медиана длительности болезни на момент госпитализации – 6 суток (3; 6). Положительный результат определения SARS-CoV-2 методом ПЦР в мазках из носо-ротоглотки получен у 3 пациентов, антитела к SARS-CoV-2 методом ИФА выявлены у 10. Клинические проявления включали продолжительную фебрильную лихорадку у 11 больных, гастроинтестинальные симптомы различной выраженности – у 10, полиморфная сыпь отмечена в 7 случаях, явления конъюнктивита/склерита – в 7, отек век, лица, конечностей – в 4. Поражение ЦНС было представлено общемозговой симптоматикой и менингеальными явлениями. Повышение уровня лабораторных маркеров воспаления выявлено у всех пациентов. У 2 детей при выполнении МСКТ органов грудной клетки диагностированы характерные изменения для SARS-CoV-2, трактуемые как КТ 3–4. Объем терапии включал инфузии внутривенного иммуноглобулина, системные глюкокортикоиды, противовирусные и антибактериальные препараты, антикоагулянты, два пациента получили инфузии тоцилизумаба.

Ключевые слова: мультисистемный воспалительный синдром у детей, новая коронавирусная инфекция, внутривенный иммуноглобулин, тоцилизумаб.

Цит.: С.Р. Родионовская, Л.Н. Мазанкова, И.М. Османов, Э.Р. Самитова, М.А. Анцупова, В.В. Коройд, Е.П. Каурова. Новая коронавирусная инфекция как триггерный фактор мультисистемного воспалительного синдрома у детей: обзор литературы и анализ собственных данных. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99 (6): 127–134.

S.R. Rodionovskaya^{1,2}, L.N. Mazankova³, I.M. Osmanov¹, E.R. Samitova^{1,3},
M.A. Antsupova¹, V.V. Koroid¹, E.P. Kaurova¹

NEW CORONAVIRUS INFECTION AS TRIGGER FACTOR FOR MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN: LITERATURE REVIEW AND ANALYSIS OF ORIGINAL DATA

¹Z.A. Bashlyaeva Children City Clinical Hospital, ²Academy of Postgraduate Education, Federal Biomedical Agency of Russia, ³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Контактная информация:
Родионовская Светлана Рафаиловна – к.м.н.,
ревматолог ГБУЗ ДГКБ им З.А. Башляевой
ДЗМ, сотрудник каф. педиатрии Академии
постдипломного образования
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России
Адрес: Россия, 125373, г. Москва,
ул. Героев Панфиловцев, 28
Тел.: (910) 434-84-16,
E-mail: Rodionovskaya@mail.ru
Статья поступила 2.09.20,
принята к печати 24.11.20.

Contact Information:
Rodionovskaya Svetlana Rafailovna – MD, PhD,
rheumatologist of the Z.A. Bashlyaeva Children
City Clinical Hospital, employee of the Pediatrics
Department, Academy of Postgraduate Education,
Federal Biomedical Agency of Russia
Address: Russia, 125373, Moscow,
ul. Geroyev Panfilovtsev, 28
Phone: (910) 434-84-16,
E-mail: Rodionovskaya@mail.ru
Received on Sep. 2, 2020,
submitted for publication on Nov. 24, 2020.

The article presents data on the epidemiology, pathogenesis, features of clinical manifestations and diagnosis of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with a new coronavirus infection. Objective of the research: to identify clinical manifestations and results of laboratory and instrumental examination of pediatric patients with confirmed MIS-C caused by a new coronavirus infection, the most characteristic features of this pathology and to analyze the amount of therapy based on the assessment of epidemiological data. Results: median age – 8 years (6; 9,5), median duration of the disease at the time of hospitalization – 6 days (3; 6). A positive result of SARS-CoV-2 analysis in rhinopharyngeal swabs by PCR was in 3 patients, antibodies to SARS-CoV-2 by ELISA were detected in 10. Clinical manifestations included prolonged febrile fever in 11 patients, gastrointestinal symptoms of varying severity – in 10, polymorphic rash was noted in 7 cases, conjunctivitis/scleritis – in 7, edema of the eyelids, face, extremities – in 4. CNS lesion manifested itself with general cerebral and meningeal symptoms. All patients had an increase in the level of inflammation laboratory markers. In 2 children chest MSCT revealed characteristic changes for SARS-CoV-2, interpreted as CT 3–4. Therapy included intravenous immunoglobulin infusions, systemic glucocorticoids, antiviral and antibacterial drugs, anticoagulants; two patients received tocilizumab infusions.

Keywords: multisystem inflammatory syndrome in children, new coronavirus infection, intravenous immunoglobulin, tocilizumab.

Quote: S.R. Rodionovskaya, L.N. Mazankova, I.M. Osmanov, E.R. Samitova, M.A. Antsupova, V.V. Koroid, E.P. Kaurova. New coronavirus infection as trigger factor for multisystem inflammatory syndrome in children: literature review and analysis of original data. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2020; 99 (6): 127–134.

Согласно статистике пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19/SARS-CoV-2) дети и подростки менее подвержены заболеванию, их численность составляет от 1 до 5% в структуре пациентов с диагностированной инфекцией COVID-19, смертельные исходы отмечены в единичных случаях. В Российской Федерации дети составляют 6–7% зарегистрированных заболевших COVID-19, госпитализировано до 10% детей. Тяжелое течение отмечается в 1% случаев и, как правило, развивается при наличии тяжелой коморбидной патологии [1].

В апреле 2020 г. были впервые опубликованы сообщения из стран Европы и США о развитии у школьников и подростков симптомов лихорадки в сочетании с желудочно-кишечными проявлениями, сыпью, гипотензией, сердечной недостаточностью, позитивными тестами на SARS-CoV-2, сопровождаемыми лабораторными маркерами цитокинового шторма, включая высокие уровни интерлейкина 1 β , 6 (ИЛ-1 β , ИЛ-6). Ряд пациентов лечили в отделениях интенсивной терапии и получали инотропную поддержку. Летальный исход был в единичных случаях, его связывали с осложнениями экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [2–6]. Такое состояние названо мультисистемным воспалительным синдромом (МВС), ассоциированным с SARS-CoV-2. Нередко в публикациях фигурировал термин «Кавасакиподобный синдром» в связи с некоторым клиническим сходством с синдромом Кавасаки (СК), включающим фебрильную лихорадку, сыпь, поражение слизистых оболочек и развитие лимфаденопатии. У нескольких детей наблюдались признаки синдрома токсического шока и миокардита с кардиогенным шоком [2, 3].

МВС у детей, ассоциированный с SARS-CoV-2 (наиболее часто используемый в международной практике термин MIS-C), развивается после

фазы вирусемии, чаще через 1–6 недель после заражения, однако может совпадать и с острыми респираторными проявлениями COVID-19 [2, 3]. Данные о клинических проявлениях и эпидемиологических характеристиках детей с MIS-C на фоне коронавирусной инфекции ограничены немногочисленными публикациями и меняются по мере поступления информации.

Согласно эпидемиологическому анализу SARS-CoV-2 – наиболее вероятная причина МВС. Статистика развития MIS-C у детей отстает от пиковой заболеваемости COVID-19 среди взрослых примерно на 1 месяц. MIS-C не был идентифицирован в Китае и других азиатских странах, ставших первыми очагами эпидемии COVID-19, что привело к предположениям относительно вариативности вируса, поражающего районы с повышенной восприимчивостью и/или генетической предрасположенностью населения к MIS-C [7]. В большинстве опубликованных наблюдений пациенты имели положительный серологический тест на SARS-CoV-2 (60/69, 87%) и реже положительный результат ПЦР-теста (23/70, 32%). Это позволяет предположить, что MIS-C не связан с острым периодом вирусемии. У детей отмечены менее тяжелые легочные проявления по сравнению со взрослыми, что, возможно, связано с более низкой экспрессией гена рецептора ангиотензинпревращающего фермента [8]. В ответ на инфицирование возникает неконтролируемая выработка провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора). Именно данный механизм позволяет рассматривать MIS-C в рамках вторичного вирус-индуцированного гемофагоцитарного синдрома и проводить аналогии с синдромом активации макрофагов, который наиболее часто встречается в ревматологической практике [9, 10]. Неясно, уникально ли данное

состояние для детей или встречается у взрослых с COVID-19, где он, наиболее вероятно, протекает как синдром цитокинового шторма.

Идентичность ряда симптомов с СК создает серьезную диагностическую проблему, особенно при госпитализациях пациентов в инфекционные стационары. Выявление в редких случаях аневризм коронарных артерий [2, 3] заставило вернуться к обсуждению цитокинового шторма при СК [11], а также к возможности развития СК вследствие COVID-19. Y.J. Kim и сотрудники детской клиники Сеульского университета – региона с высокой частотой СК (217,2 случаев на 100 000 детей в возрасте до 5 лет) – проанализировали частоту данного системного васкулита в Корее в период пандемии COVID-19. В течение исследуемого периода среди 14 714 новых стационарных пациентов только 429 детей имели диагноз СК. Эти пропорции были идентичными статистике за 3 месяца (с февраля по апрель 2015–2019 гг.), что свидетельствует в пользу Кавасакиподобного синдрома (КП-синдрома) в рамках MIS-C [12].

В серии случаев из Великобритании, Италии, Франции и Швейцарии [2, 3, 13], в которых суммарно представлены 70 пациентов, чаще заболевали дети в возрасте от 2 до 16 лет, не имевшие сопутствующей соматической патологии. Клинические проявления МВС были представлены фебрильной лихорадкой в сочетании с симптомами поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (59/70; 84%), миокардита, наличием/отсутствием респираторных симптомов, поражением ЦНС, почек, а также различной частотой появления сыпи, конъюнктивита/склерита и изменений слизистых оболочек ротовой полости, напоминающих СК. У единичных пациентов выраженность абдоминального синдрома стала показанием для выполнения диагностической лапаротомии брюшной полости с выявлением интраоперационных признаков брыжеечного лимфаденита и перитонита. 52 ребенка (74%) были госпитализированы в отделения интенсивной терапии в связи с развитием гипотензии и необходимостью инотропной поддержки. В единичных случаях пациенты были переведены на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) и ЭКМО (11/70; 16%). При выполнении эхокардиографии (Эхо-КГ) отмечено снижение фракции выброса левого желудочка, реже выявлялись эхо-признаки клапанной регургитации и эктазии коронарных артерий (11/70 – 16%), аневризмы коронарных артерий зафиксированы у 3 из 70 больных (4%). Типичные лабораторные маркеры воспаления – С-реактивный белок (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровни прокальцитонина и ферритина были крайне высокими. Клиническая картина нередко сопровождалась серозитами (плевральный, перикардальный и перитонеальный), свидетельствующими о генерализованном воспалении. Уровни тропонина были повышены у 57 детей (57/70;

81%), уровень про-натрийуретического пептида (NT proBNP) – у 59 (59/65; 70%), что указывает на повреждение миокарда и сердечную недостаточность соответственно. Сообщалось о гематологических нарушениях, включая нейтрофилез, лимфопению, низкий или нормальный уровень тромбоцитов, повышенный D-димер и низкий уровень фибриногена. Данные о тромбозах отсутствовали.

Большинство пациентов получали терапию внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) и высокими дозами глюкокортикостероидов (ГКС). В единичных случаях применялась биологическая терапия анакинрой (рекомбинантный антагонист ИЛ-1 β), инфликсимабом (ингибитор ФНО- α), тоцилизумабом (ингибитор ИЛ-6) или повторное введение ВВИГ. Сообщалось, что у одного ребенка в британской когорте впоследствии развилась гигантская аневризма коронарной артерии. Летальные случаи представлены наблюдением в Великобритании – острый инсульт во время ЭКМО [2].

До настоящего времени в отечественной литературе публикации об особенностях развития МВС у детей единичны. В этой связи цель настоящей работы заключалась в выявлении на основании оценки эпидемиологических данных, клинических проявлений и результатов лабораторно-инструментального обследования пациентов детского возраста с подтвержденным MIS-C на фоне коронавирусной инфекции наиболее характерных особенностей данной патологии с оценкой эффективности этиопатогенетической терапии.

Материалы и методы исследования

В проспективное исследование включены 11 пациентов, госпитализированных в ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ с 9 марта по 30 июня 2020 г. в связи с острым развитием продолжительной фебрильной лихорадки, сопровождаемой симптомами системного воспаления, органной дисфункцией, поражением глаз, слизистых оболочек и экзантемой, что потребовало проведения дифференциального диагноза с СК и токсического шока при бактериально-вирусных заболеваниях. У 3 детей имелись указания на контакт с больными COVID-19 в семье.

Во всех случаях выполнены исследование мазков из носо- и ротоглотки на SARS-CoV-2 методом ПЦР, серологическое исследование крови методом ИФА на антитела класса IgM и IgG к SARS-CoV-2, биохимическое исследование на лабораторные маркеры воспаления, коагулограмма, включая D-димер, серологическое исследование на возбудители кишечных инфекций, на герпес-вирусные инфекции, микоплазму пневмонии, хламидии пневмонии. Всем пациентам выполнено инструментальное обследование, включавшее ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов, доплер-Эхо-КГ, УЗИ коронарных артерий, УЗИ легких и плевральных полостей, МСКТ/рентгенографию органов грудной клетки. Фракцию сердечного выброса в сочетании с концентрацией тропонина

Клинико-лабораторная характеристика пациентов исследуемой группы пациентов (n=11)

Пол м/ж	5/6	
Возраст, годы Ме [25-й; 75-й перцентили]	8 (6–9,5)	
Длительность болезни до госпитализации, сут Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 (3–6)	
Контакт с больным COVID-19	3 (11)	
Клинические проявления		
Лихорадка	11	
Диарея/боли в животе	7	
Сыпь	7	
Конъюнктивит/склерит	7	
Отеки лица/конечностей	4	
Одышка	8	
Поражение ЦНС	3	
Гепато/спленомегалия	6	
Сердечная недостаточность	2	
Перикардит	2	
Коронарит	0	
МСКТ органов грудной клетки КТ 3–4	2	
Лабораторные параметры		
Показатели	Норма	Ме [25-й; 75-й перцентили]
SARS-CoV-2 ПЦР положительный	Отрицательный	2 (11)
SARS-CoV-2 ИФА IgM, Ед/мл	<2	0,6 (0,4–1,7)
SARS-CoV-2 ИФА IgG, Ед/мл	<10	101,385 (80,9–109,7)
Hb, г/л	125–155	98,0 (94,5–108,0)
PLT, 10 ⁹ /л	150–400	161,0 (87,5–191,0)
WBC, 10 ⁹ /л	4,0–9,0	11,6 (7,8–15,1)
Нейтрофилы, %	26–74	83,8 (79,5–86,1)
АЛТ, Ед/л	0–41	25,0 (15,5–57,5)
ЛДГ, Ед/л	0–430	508,0 (435,5–761,3)
СРБ, мг/л	0–5,0	176,2 (127,6–339,0)
D-димер, мкг/л	0–500	3187,0 (1903,8–5196,7)
Ферритин, мкг/л	7,0–84	585,1 (240,1–656,6)
ИЛ-6, пг/мл	<7,0	1,5 (1,2–35,4)
Прокальцитонин, нг/мл	<0,5	2,3 (0,6–5,7)
Nt-pro-BNP, пг/мл	0–125	864,7 (326,5–1359,0)

I и про-B-типа натрийуретического пептида (proBNP) исследовали и использовали в качестве косвенных признаков миокардита и сердечной недостаточности.

Результаты

Среди пациентов исследуемой группы соотношение девочек и мальчиков было одинаковым и составило 6:5, медиана среднего возраста – 8 лет (6; 9,5), длительность заболевания на момент госпитализации – 6 дней (3; 6). Большинство детей были соматически здоровы, у одного ребенка диагностировано экзогенно-конституциональное ожирение 2–3-й степени. В 3 случаях были выявлены контакты с пациентами COVID-19 в семьях, 2 пациента контактировали с родственниками с симптомами ОРВИ, не обследованными на коронавирусную инфекцию (табл. 1).

Клинические проявления включали продолжительную фебрильную лихорадку у 11/11 больных. У 10 детей отмечены гастроинтестинальные симптомы различной выраженности: боли в животе – у 8/11, диарея – у 7/11, УЗИ-признаки илеоколита подтверждены в 8/11 случаях, нали-

чие свободной жидкости в брюшной полости – в 6/11. Полиморфная (пятнистая, геморрагическая, эритематозная) сыпь, возникающая в среднем на 2–3-й день болезни, отмечена в 7 случаях, явления конъюнктивита/склерита – в 7, отек век, лица, конечностей – в 4. Поражение ЦНС было представлено общемозговой симптоматикой и менингеальными явлениями у 3 больных (без изменений в ликворе).

По результатам УЗИ у 11 пациентов выявлена гепатоспленомегалия. По данным МСКТ признаки КТ 1 и КТ 2 не определялись ни в одном случае, КТ 3–4 – у 2 пациентов. Рентгенологически у 4 больных выявлен плеврит.

Положительный результат определения SARS-CoV-2 методом ПЦР в мазках из носоротоглотки получен у 3 пациентов, антитела к SARS-CoV-2 методом ИФА выявлены у 10 (одна больная из представленной группы не обследована). Медиана IgM SARS-CoV-2 составила 0,63 Ед/мл (0,41; 1,76) при норме <2,0 Ед/мл; медиана IgG – 101,3 Ед/мл (80,9; 109,7) при норме <10 Ед/мл, что свидетельствовало о поздних сроках развития МВС при COVID-19 у детей,

лишь у 2 пациентов с положительным результатом ПЦР в мазках из носо-ротоглотки данный синдром отмечали уже в ранние сроки заболевания. Бактериальные и вирусные кишечные инфекции, герпес-вирусные инфекции, микоплазменная и хламидийная инфекции в качестве коморбидных заболеваний не верифицированы ни у одного пациента.

Повышение уровня лабораторных маркеров воспаления выявлено у всех пациентов. Обращено внимание на крайне высокие показатели СРБ с медианой значений 176,2 мг/л (127,6; 339,0) при норме до 5,0 мг/л, D-димера 3187 мкг/л (1903,8; 5196,7) при норме 0–500 мкг/л, ферритина 585 мкг/л (240,0; 656,5) при норме 7,0–84,0 мкг/л. Лимфопения менее 10% отмечена у 8 пациентов, тромбоцитопения до 47–160 тыс/мкл – у 5. При исследовании уровня про-натрийуретического пептида выявлено существенное увеличение данного показателя у 6 пациентов, при условии выполнения исследования в остром периоде и до назначения противовоспалительной терапии медиана составила 864,6 пг/мл (326,5; 1359) при норме <400 пг/мл.

При постановке диагноза мы руководствовались диагностическими признаками МВС у детей, ассоциированного с SARS-CoV-2, рекомендованными ВОЗ (табл. 2) и Временными методическими рекомендациями МЗ РФ «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей», версия № 2 от 03.07.2020 г.

Лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) проходили 10 пациентов. Показанием к госпитализации в ОРИТ был симптомокомплекс системного воспаления в сочетании с интоксикационным синдромом, обусловленным длительной фебрильной лихорадкой,

нарастающей дыхательной и сердечной недостаточностью, полисерозитом, абдоминальным синдромом. Все 10 пациентов получали кислородную поддержку, один ребенок поступил в крайне тяжелом состоянии, обусловленном системным воспалением, дыхательной недостаточностью вследствие поражения легких (КТ 4) на ИВЛ. Инотропная поддержка в связи с развитием кардиогенного шока потребовалась 2 больным.

В 6 случаях проводили дифференциальный диагноз с СК, учитывая характерную сыпь, поражение слизистых оболочек, отеки конечностей, лимфаденопатию, ни в одном из наблюдений не выявлено вовлечения коронарных артерий.

Лечение МВС включало назначение ВВИГ (диапазон доз 0,4–1,0 г/кг) 7 пациентам, начиная со 2-х суток госпитализации, системных ГКС (преднизолон 2 мг/кг в течение 5 дней либо метилпреднизолон 20 мг/кг) 6 детям, антибактериальных и противовирусных препаратов во всех случаях. Терапия тоцилизумабом в дозе 400 мг внутривенно проведена 2 больным, показаниями были крайне высокая активность воспаления с некупируемой фебрильной лихорадкой, нарастанием дыхательной недостаточности, уровня лабораторных маркеров воспаления и в связи с отсутствием эффекта от глюкокортикоидной, антибактериальной и противовирусной терапии. 10 пациентов получали гепаринотерапию, ацетилсалициловая кислота в дозе 5 мг/кг/сут назначена 6 пациентам. Эффективность терапии оценивали в соответствии с купированием лихорадочного синдрома и сыпи в течение 2 суток от начала лечения, уменьшением выраженности гастроинтестинальных проявлений, серозитов, сердечно-легочной недостаточности за период наблюдения в ОРИТ, со снижением уровня СРБ более чем на 50–75% за первые

Таблица 2

Диагностические признаки МВС у детей, ассоциированного с SARS-CoV-2

ВОЗ	Центр профилактики и контроля за заболеваниями, CDC, США
<p>Лихорадка ≥ 3 дней у ребенка или подростка 0–19 лет; + 2 симптома из следующих:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Сыпь или двусторонний негнойный конъюнктивит, или признаки воспалительного поражения кожи и слизистых оболочек (полость рта, кисти рук, стопы); 2. Гипотония или шок; 3. Признаки дисфункции миокарда, перикардита, вальвулита или другой патологии сердца (в т.ч. ЭхоКГ-признаки или \uparrow тропонина или NT-proBNP); 4. Признаки коагулопатии (протромбиновое время, АЧТВ, \uparrow D-димера); 5. Острые нарушения ЖКТ (диарея, рвота или боль в животе); <p>+ \uparrow СОЭ, СРБ или прокальцитонина + исключение заболеваний другой микробной этиологии, сепсис, синдром токсического шока, синдром стрептококкового токсического шока; + доказательство COVID-19 (положительный результат ПЦР, теста на определение антигенов либо серологического исследования) либо вероятность контакта с заболевшими COVID-19</p>	<p>Пациенты <21 лет с лихорадкой, лабораторными признаками воспаления, в тяжелом состоянии, требующем госпитализации с полиорганными (двух органов или систем) нарушениями (кардиологические, почечные, респираторные, гастроинтестинальные, гематологические, дерматологические или неврологические нарушения)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лихорадка $>38^{\circ}\text{C}$ в течение ≥ 24 ч или субъективное ощущение лихорадки ≥ 24 ч • Лабораторное подтверждение воспаления, включая \geq одного признака: \uparrow СРБ, фибриногена, прокальцитонина, D-димера, ферритина, лактатдегидрогеназы, ИЛ-6, нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопения, увеличение СОЭ, снижение уровня альбумина <p>+ Исключение альтернативных диагнозов + Подтвержденный случай COVID-19 (положительный ПЦР-тест, выявление антигена, наличие антител) или контакт с больным COVID-19 в течение 4 недель, предшествующих началу симптомов</p>

3 суток лечения. Терапия оказалась эффективной у всех пациентов, средняя длительность пребывания в стационаре составила 19,5 койко-дней (от 13 до 45 дней). Летальных исходов не было, все дети выписаны на амбулаторное наблюдение с улучшением клинического состояния и нормализацией маркеров системного воспаления с рекомендациями диспансерного наблюдения и реабилитации.

Обсуждение

В ходе изучения особенностей развития МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2, нами выявлено соответствие полученных данных клиническим критериям диагностики MIS-C по версии ВОЗ и Центра профилактики и контроля за заболеваниями CDC, США. Учитывая тяжесть состояния, обусловленную полиорганным воспалением, проявлениями васкулита, вазоплегическим шоком, 10 пациентов лечились в ОРИТ. Инотропная поддержка потребовалась 2 больным, только один пациент, 1,7 года, с врожденным пороком сердца (ВПС), тяжелой пневмонией и дыхательной недостаточностью 2-й степени находился на ИВЛ.

Характерными симптомами были фебрильная лихорадка в сочетании с гастроинтестинальными проявлениями (нередко протекавшими с картиной «острого живота» за счет асептического перитонита), кожным васкулитом и вовлечением ЦНС. Вышеперечисленные состояния в совокупности с крайне высоким уровнем маркеров воспаления потребовали применения системных ГКС, ВВИГ, а в 2 случаях назначения биологической терапии тоцилизумабом с положительным эффектом. В нашем исследовании было выявлено повышение ИЛ-6 (137,2 пг/мл) только у одного ребенка 9 лет с двусторонней пневмонией и развитием МВС на 9-е сутки болезни, его значения нормализовались на 15-е сутки болезни на фоне лечения ГКС и ВВИГ.

Результаты нашего исследования согласуются с работами педиатрических клиник, наблюдающих пациентов с COVID-19. В проанализированной литературе представлены данные отдельных клинических наблюдений и серий случаев. Е.М. Dufort и соавт. [14] на основании исследования, проведенного в штате Нью-Йорк, сообщили о 15 515 случаях подтвержденной инфекции SARS-CoV-2 среди детей и подростков младше 21 года; 816 пациентов (5%) были госпитализированы, 14 (0,1%) умерли. Приведены клиничко-демографические характеристики, проанализированы симптомы, клиническое течение, лабораторные данные, терапия и результаты лечения 99 детей и подростков, соответствующих MIS-C. Из 76 больных, которым были выполнены ПЦР- и ИФА-тесты на SARS-CoV-2, у 44 (58%) выявлены маркеры текущей или недавно перенесенной инфекции. В этом исследовании подтверждены результаты нашей работы с предположением, что MIS-C, вероятно,

является постинфекционным воспалительным процессом, связанным с COVID-19, у 9 детей. Актуален анализ симптомов и проявлений MIS-C в зависимости от возраста пациента. Частота дерматологических симптомов была самой высокой среди детей в возрасте от 0 до 5 лет – 87%, а распространенность миокардита – среди подростков (73%). Распространенность желудочно-кишечных симптомов оказалась одинаковой во всех возрастных группах и составила 80%. Предварительный диагноз СК/неполный СК обсуждался у половины детей в возрасте от 0 до 5 лет с MIS-C и у 12% подростков в возрасте от 13 до 20 лет. У пациентов от 0 до 12 лет с MIS-C отмечены симптомы, типичные для БК, – инъекция конъюнктивы, сыпь, изменения слизистой оболочки полости рта. Среди пациентов 40% были афроамериканцами, 36% – латиноамериканцами. Эти демографические особенности согласуются с данными статистики о повышенной заболеваемости SARS CoV-2 среди африканцев и испаноговорящих сообществ [7]. Среднее время от появления симптомов до госпитализации составляло 4 дня (от 3 до 6 суток), 80% больных в течение первых суток госпитализации были направлены в ОРИТ, 10 (10%) находились на ИВЛ. Терапия ВВИГ проведена в 70% случаях, 64% пациентов получали системные ГКС, 62% – вазопрессорную поддержку, 48% – ГКС в сочетании с ВВИГ. Летальный исход зафиксирован у 2 детей от 0 до 12 лет, один ребенок находился на ИВЛ, второй получал ЭКМО. Ни в одном из случаев не проведена терапия ВВИГ, системными ГКС и биологическими агентами, что, вероятно, привело к неконтролируемому течению гемофагоцитарного синдрома.

Результаты эпидемиологического исследования А. Belot и соавт. [15], изучавших MIS-C во Франции, представлены наблюдением за 108 детьми (медиана возраста 8 лет – 5; 11) с манифестацией через 4–5 недель после пика эпидемии. КП-синдром зафиксирован в 61% случаев, миокардит – в 70%, полисерозит – в 22%, синдром активации макрофагов – в 23%. Авторы обращают внимание на необходимость проведения дифференциального диагноза с СК, акцентируя внимание на «нетипичной» клиничко-демографической характеристике исследуемой группы, что позволило исключить «классический» СК: более старший возраст пациентов, отсутствие гендерной предрасположенности, клинические проявления с преобладанием полисерозита, более высокая частота синдрома активации макрофагов. Уделено внимание и генетическому фактору, вероятно, играющему весомую роль в развитии MIS-C [16].

Анализ серий случаев 58 детей, госпитализированных в Великобритании [17], согласуется с результатами нашего исследования и вышеприведенных сообщений. Средний возраст детей составил 9 лет (5,7; 14), положительный ПЦР-тест на COVID-19 был у 15 больных (26%),

высокий уровень IgG SARS-CoV-2 – у 87%. Клиническая картина соответствовала критериям МВС, фебрильная лихорадка отмечена у всех пациентов, сыпь – у 52%, конъюнктивит – у 45%, хейлит – у 45%, отек конечностей – у 16%, боли в животе – у 53%, головная боль – у 26%. Лабораторные маркеры воспаления представлены повышением СРБ – медиана 229 мг/л, ферритина – 641 мкг/л; NT-proBNP был повышен в 24 из 29 случаев, тропонин – в 34 из 50. Половина пациентов нуждались в лечении в ОРИТ, из 50 пациентов 27 находились на инотропной поддержке, на ИВЛ – 25, ЭКМО – 2. Объем терапии включал: ВВИГ – в 71% случаев, системные ГКС – в 64%, инотропная поддержка выполнена в 47% случаев. Биологическая терапия проведена 11 пациентам: анакинра назначена 3 больным, инфликсимаб – 8. Авторы провели сравнительное исследование с группой пациентов с СК (1132 ребенка), были выявлены достоверные отличия в возрасте дебюта, более высоком уровне СРБ, ферритина, нейтрофилов, фибриногена и тропонина. Обращено внимание на выявление в единичных случаях аневризм коронарных артерий, что требует дальнейшего изучения.

Клиническая значимость повышения биомаркера миокардиального стресса NP-proBNP у пациентов с тяжелым течением COVID-19 неясна, учитывая его частое повышение у детей с тяжелыми респираторными заболеваниями [18]. Кроме того, повышение NP-proBNP выявляется у больных с абдоминальным сепсисом или септическим шоком и связано как с традиционными показателями тяжести сепсиса, так и с показателями, характеризующими состояние системы кровообращения, с усугублением вазодилатации и артериальной гипотензии вследствие повышенного уровня BNP. Не вызывает сомнений, что уровень этих биомаркеров может быть повышен у больных с нормальной функцией левого желудочка [19], поэтому пристальное внимание уделяют негемодинамическим этиопатогенетическим факторам, в том числе возможной роли экспрессии гена, регулирующего синтез BNP под влиянием ИЛ-1 β и ИЛ-6, ФНО- α [20]. Эти данные могут косвенно объяснять повышение уровня NP-proBNP в рамках MIS-C у пациентов без клиники кардиогенного шока и острого повреждения миокарда.

Наши результаты по медикаментозному лечению пациентов с МВС отражают общую направленность на применение комплексной противовоспалительной терапии, включающей системные ГКС, ВВИГ, а в ряде наиболее тяжелых случаев – биологических агентов. Доказано, что гиперпродукция провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-1 β обуславливает развитие острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с COVID-19 [21]. Согласно опыту ведения пациентов с синдромом активации макрофагов в ревматологии применение комплексной иммуносупрессивной терапии с использованием

высоких доз ГКС, ВВИГ, а в ряде случаев биологической терапии тоцилизумабом успешно купирует системную воспалительную реакцию через ИЛ-6-зависимые механизмы воспаления [22] и может быть использовано в терапии инфекционных состояний, протекающих с MIS-C.

Заключение

Развитие лихорадочного синдрома у детей в условиях пандемии COVID-19 в сочетании с гастроинтестинальными проявлениями, сыпью, поражением слизистых оболочек, серозитами и высоким уровнем лабораторных маркеров воспаления требует исключения или подтверждения МВС. Комплексная противовоспалительная терапия на ранних этапах заболевания с использованием системных ГКС и ВВИГ способствует высокоэффективному купированию системного воспалительного ответа. Представленным нами больным с тяжелым мультисистемным характером заболевания необходимо лечение в условиях многопрофильного педиатрического стационара, где возможны интенсивная терапия, наблюдение инфекциониста, ревматолога, пульмонолога, кардиолога и других специалистов.

В настоящее время по предложению ВОЗ от 15 мая 2020 г. подготовлена платформа для размещения стандартизованных деперсонифицированных клинических данных пациентов с MIS-C, что в будущем позволит разработать критерии диагностики и тактику лечения данного состояния. В Методических рекомендациях МЗ РФ «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей» уже сегодня опубликован спектр фармакологической терапии, рекомендованной для лечения пациентов с MIS-C [1]. Необходимо помнить, что у каждого ребенка презентация и клиническое течение МВС могут быть индивидуальными – от Кавасакиподобных проявлений до катастрофического гемофагоцитарного синдрома с ведущим поражением самых различных органов и систем, поэтому терапия должна быть адаптирована к каждому конкретному случаю с учетом рекомендаций профильных специалистов.

Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Финансирование: все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

Конфликт интересов: все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

Примечание издателя: ООО «Педиатрия» остается нейтральной в отношении юридических претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

Authors contribution: all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

Funding: all authors received no financial support for this manuscript.

Competing interests: the authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note: *Pediatrics LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.*

Rodionovskaya S.R.  0000-0002-5465-6860


Mazankova L.N.  0000-0002-0895-6707

Osmanov I.M.  0000-0003-3181-9601

Samitova E.R.  0000-0003-0380-7515

Antsupova M.A.  0000-0003-2142-5641

Koroid V.V.  0000-0002-8671-5386

Каурова Е.Р.  0000-0002-4078-0529

Литература

1. Методические рекомендации Минздрава России «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей» (версия 2 от 03.07.2020) https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf

2. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020; 395 (10237): 1607–1608. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1

3. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020 Jun 6; 395 (10239): 1771–1778. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X.

4. Cabrero-Hernández M, García-Salido A, Leoz-Gordillo I, Alonso-Cadenas JA, Gochi-Valdovinos A, González Brabin A, et al. Severe SARS-CoV-2 Infection in Children With Suspected Acute Abdomen: A Case Series From a Tertiary Hospital in Spain. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2020 Aug; 39 (8): e195–e198. doi: 10.1097/INF.0000000000002777.

5. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020 May 17. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360.

6. Kathleen Chiotos, Hamid Bassiri, Edward M Behrens, Allison M Blatz, Joyce Chang, Caroline Diorio, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the Coronavirus 2019 Pandemic: A Case Series. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2020; p1aa069. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa069>

7. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 – COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* 2020 Apr; 69 (15): 458–464. doi: 10.15585/mmwr.mm6915e3.

8. Rawat M, Chandrasekharan P, Hicar MD, Lakshminrusimha S. COVID-19 in Newborns and Infants-Low Risk of Severe Disease: Silver Lining or Dark Cloud? *Am. J. Perinatol.* 2020; 37 (8): 845–849. doi: 10.1055/s-0040-1710512

9. Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, Alibrahim OS, McGreevy MB, Prout AJ, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog. Pediatr. Cardiol.* 2020 May 23; 101232. doi: 10.1016/j.ppedcard.2020.101232.

10. Родионовская С.Р., Никушина И.П. Синдром активации макрофагов у больных системным ювенильным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52 (2): 202–208. doi: 10.14412/1995-4484-2014-202-208

11. Li Y, Zheng Q, Zou L, Wu J, Guo L, Teng L, et al. Kawasaki disease shock syndrome: clinical characteristics and possible use of IL-6, IL-10 and IFN- γ as biomarkers for early recognition. *Rheumatol.* 2019; 17 (1). <https://doi.org/10.1186/s12969-018-0303-4>

12. Kim YJ, Park H, Choi YY, Kim YK, Yoon Y, Kim KR,

Choi EH. Defining Association between COVID-19 and the Multisystem Inflammatory Syndrome in Children through the Pandemic. *J. Korean Med. Sci.* 2020 Jun 8; 35 (22): e204. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e204. PMID: 32508068.

13. Centers for Disease Control and Prevention. Emergency preparedness and response: health alert network. <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp> (дата обращения: 01.06.2020).

14. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (дата обращения: 01.06.2020).

15. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. New York State and Centers for Disease Control and Prevention Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Investigation Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N. Engl. J. Med.* 2020 Jul 23; 383 (4): 347–358. doi: 10.1056/NEJMoa2021756.

16. Belot A, Antona D, Renolleau S, Javouhey E, Hentgen V, Angoulvant F, et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Euro Surveill.* 2020 Jun; 25 (22): 2001010. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.22.2001010.

17. Casanova JL, Su HC; COVID Human Genetic Effort. A Global Effort to Define the Human Genetics of Protective Immunity to SARS-CoV-2 Infection. *Cell*. 2020; 181 (6): 1194–1199. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.016

18. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020 Jul 21; 324 (3): 259–269. doi: 10.1001/jama.2020.10369

19. Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Баутин А.Е., Бойцов С.А. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25 (3): 3801. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801>

20. Kakoullis L, Giannopoulou E, Papachristodoulou E, Pantzaris N, Karamouzou V, Kounis NG, et al. The utility of brain natriuretic peptides in septic shock as markers for mortality and cardiac dysfunction: a systematic review. *Int. J. Clin. Pract.* 2019; 73 (7): e13374. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13374>

21. Tanaka T, Kanda T, Takahashi T, Saegusa S, Moriya J, Kurabayashi M. Interleukin-6-induced reciprocal expression of SERCA and natriuretic peptides mRNA in cultured rat ventricular myocytes. *J. Int. Med. Res.* 2004; 32 (1): 57–61. PMID: 14997707. <https://doi.org/10.1177/147323000403200109> 25, 26

22. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19. *J. Med. Virol.* 2020 Mar 17. doi: 10.1002/jmv.25770