

О.Б. Тамразова^{1,2}, И.М. Османов¹, А.С. Стадникова¹, Л.Н. Мазанкова^{1,3},
Э.Р. Самитова^{1,3}, С.Р. Родионовская⁴, В.Г. Акимкин⁵, М.А. Анцупова¹, А.А. Плоскирева⁵

ПОРАЖЕНИЕ КОЖИ ПРИ МУЛЬТИСИСТЕМНОМ ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ СИНДРОМЕ, АССОЦИИРОВАННОМ С COVID-19, У ДЕТЕЙ

¹ГБУЗ «Детская Городская Клиническая Больница им. З.А. Башляевой ДЗМ»,
²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки РФ,
³ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ,
⁴Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России,
⁵ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва, РФ



Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, возбудителем которой является коронавирус SARS-CoV-2, продолжает развиваться. Первые данные свидетельствовали о том, что дети переносят эту инфекцию гораздо легче, чем взрослые, в основном заболевание протекает бессимптомно и легко. Китайские, американские и европейские ученые описывали разнообразные кожные проявления у детей с коронавирусной инфекцией COVID-19. В статье представлены данные литературы о кожных проявлениях у детей, характерных для COVID-19. В апреле 2020 г. впервые появилось описание нового тяжелого воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с SARS-CoV-2, получившего название синдрома мультисистемного воспаления (СМСВ). В статье представлены данные литературы о клинических проявлениях СМСВ и его распространенности. Авторы представили описание клинического наблюдения развития СМСВ у ребенка 7 лет с COVID-19 и с поражением кожи и слизистых оболочек.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция COVID-19, дети, синдром мультисистемного воспаления, MIS-C, поражение кожи, клиническое наблюдение.

Цит.: О.Б. Тамразова, И.М. Османов, А.С. Стадникова, Л.Н. Мазанкова, Э.Р. Самитова, С.Р. Родионовская, В.Г. Акимкин, М.А. Анцупова, А.А. Плоскирева. Поражение кожи при мультисистемном воспалительном синдроме, ассоциированном с COVID-19, у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (6): 259–265.

О.Б. Tamrazova^{1,2}, I.M. Osmanov¹, A.S. Stadnikova¹, L.N. Mazankova^{1,3},
E.R. Samitova^{1,3}, S.R. Rodionovskaya⁴, V.G. Akimkin⁵, M.A. Antsupova¹, A.A. Ploskireva⁵

SKIN LESIONS IN CHILDREN WITH COVID-19-ASSOCIATED MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME

¹Z.A. Bashlyaeva Children City Clinical Hospital, ²Peoples' Friendship University of Russia,
³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, ⁴Academy of Postgraduate Education, Federal Biomedical Agency of Russia, ⁵Central Scientific Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

The pandemic of the new coronavirus infection COVID-19, caused by SARS-CoV-2 coronavirus, continues to develop. The first data indicated that children tolerate this infection much easier than adults, the disease course is generally asymptomatic and mild. Chinese, American and European scientists described a variety of skin manifestations in children with COVID-19 coronavirus infection. The article presents literature data on skin manifestations in children, characteristic for COVID-19. In April 2020, the description of a new severe inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2, called multisystem inflammation syndrome (MIS), appeared for the first time. The article presents literature data on MIS clinical manifestations and its incidence. The

Контактная информация:

Тамразова Ольга Борисовна – д.м.н., проф. каф. дерматовенерологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Адрес: Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
Тел.: (495) 787-38-03,
E-mail: anait_tamrazova@mail.ru
Статья поступила 13.10.20,
принята к печати 24.11.20.

Contact Information:

Tamrazova Olga Borisovna – MD, prof. of the Dermatovenerology Department, Faculty of Advanced Training of Medical Workers, Peoples' Friendship University of Russia
Address: Russia, 117198, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, 6
Phone: (495) 787-38-03,
E-mail: anait_tamrazova@mail.ru
Received on Oct. 13, 2020,
submitted for publication on Nov. 24, 2020.

authors describe clinical observation of MIS development in a 7-year-old child with COVID-19 and with lesions of the skin and mucous membranes.

Keywords: coronavirus infection COVID-19, children, multisystem inflammation syndrome, MIS-C, skin lesions, clinical observation.

Quote: O.B. Tamrazova, I.M. Osmanov, A.S. Stadnikova, L.N. Mazankova, E.R. Samitova, S.R. Rodionovskaya, V.G. Akimkin, M.A. Antsupova, A.A. Ploskireva. Skin lesions in children with COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2020; 99 (6): 259–265.

С 11 марта 2020 г. мир живет в условиях пандемии впервые возникшей новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной новым типом коронавируса SARS-CoV-2, который относится к семейству *Coronaviridae*, роду *Betacoronavirus* и представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус. К данному роду относятся три высокопатогенных коронавируса (II группа патогенности) – вирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), вирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и новая коронавирусная инфекция COVID-19 (SARS-CoV-2). Предполагают, что SARS-CoV-2 – рекомбинантный вирус, занимающий промежуточное положение между коронавирусом летучих мышей и другим коронавирусом с неизвестной таксономией. Известно, что генетическая последовательность SARS-CoV-2 сходна с последовательностью SARS-CoV по меньшей мере на 79% [1].

ВОЗ сообщила, что к октябрю 2020 г. новая коронавирусная инфекция COVID-19 распространилась более чем в 100 странах мира, вызвав более 34 млн случаев заражения коронавирусом и более 1 млн смертей [2]. В детской популяции чаще отмечают бессимптомное носительство или стертые клинические проявления по сравнению со взрослыми, с чем, возможно, связана низкая распространенность COVID-19 среди детского населения, составляющая не более 8% случаев от всех пациентов с диагностированной коронавирусной инфекцией [3, 4]. При определении распространенности заболевания по возрастным группам среди детей от 0 до 18 лет было отмечено, что чаще COVID-19 встречается у пациентов первого года жизни (22%) [5]. По последним данным, общий уровень смертности от COVID-19 во всех возрастных группах варьирует от 0,2% случаев в Германии до 7,7% в Италии [6]. Уровень смертности среди детского населения составляет 0,08% [7, 8].

Интенсивное изучение особенностей эпидемиологии, патогенеза и клинической картины заболевания продолжается по сей день. Известно, что патологические изменения в организме, вызванные SARS-CoV-2, многообразны и могут затрагивать не только респираторный тракт, но также и многие другие органы с возможным развитием системного заболевания [9]. Основная причина генерализации инфекции объясняется патогенезом заболевания, а именно путем проникновения SARS-CoV-2 в клетку [10, 11]. Начальным этапом жизненного цикла SARS-CoV-2 является абсорбция вирусной частицы на специфическом рецепторе клетки-мишени – ангиотензинпревращающем рецепторе 2-го типа (АПФ2). Клеточная трансмембранная сериновая протеаза типа 2 (ТСП2) способствует связыванию вируса с АПФ-2, активи-

руя его S-протеин, необходимый для проникновения SARS-CoV-2 в клетку [11]. В соответствии с современными представлениями АПФ2 и ТСП2 присутствуют во многих типах клеток и тканей, включая органы дыхания, сердце, почки, надпочечники, мочевой пузырь, желудочно-кишечный тракт, головной мозг, а также эндотелиальные клетки сосудов и гладкомышечные клетки. Также АПФ2 экспрессирован в базальном слое эпидермиса, эндокринных потовых железах и слизистой оболочке полости рта и носа. Этим и объясняется разнообразие клинических проявлений новой коронавирусной инфекции COVID-19: поражение верхних дыхательных путей, интерстициальное поражение легких, anosmia, энтерит, гепатит, острое повреждение почек, полиморфный васкулит, полинейропатии, депрессия, инсульты, инфекционно-токсический шок и др. [1]. Доказано, что экспрессия АПФ2 в легких увеличивается в более позднем детском возрасте, что объясняет пониженную восприимчивость детей к инфекции SARS-CoV-2 [12].

Клинические проявления коронавирусной инфекции COVID-19 у детей. Известно, что у детей отмечается более легкое течение новой коронавирусной инфекции COVID-19, чем у взрослых [13]. При систематическом анализе полнотекстовых материалов электронной базы PubMed в период с 1 января по 1 мая 2020 г. (62 исследования и 3 обзора литературы с общим количеством случаев 7480) выявлено, что у 15% детей отмечалось бессимптомное течение заболевания, у 42,5% – легкое, у 39,6% – средней степени тяжести, у 2% – тяжелой степени тяжести и только 0,7% детей поступали в отделение реанимации и интенсивной терапии [7, 8]. Более легкое течение заболевания у детей связано с менее выраженным иммунным ответом на вирусную инфекцию, так как известно, что синдром высвобождения цитокинов играет важную роль в патогенезе тяжелого течения инфекции COVID-19 [14, 15]. Клинические симптомы COVID-19 у детей и взрослых схожи, однако частота их встречаемости разная [16]. По данным литературы, у инфицированных детей обычно отмечались типичные симптомы острой респираторной вирусной инфекции – лихорадка (51,6%) и непродуктивный кашель (47,3%). В отличие от взрослых у детей с подтвержденной инфекцией COVID-19 чаще наблюдались внереспираторные симптомы: диарея (9,7%), рвота (7,2%), боль в животе (8%) [14]. Другие симптомы – усталость, выделения из носа, anosmia, миалгия, конъюнктивит у детей отмечали крайне редко.

В последнее время стала появляться и накапливаться информация о поражении кожного покрова у детей с COVID-19. По данным литературы, поражения кожи при COVID-19 у детей включают пятнисто-папу-

лезные, уртикарные, папуло-везикулезные высыпания, ливедо [17–20]. Очаги гиперемии, отечность пальцев кистей и стоп по типу «псевдообморожения» с феноменом Рейно описаны преимущественно у детей и молодых людей, хотя ученые так и не установили четкой ассоциации между данными поражениями кожного покрова и инфекцией COVID-19 [18, 21–23].

Мультисистемный воспалительный синдром.

Отличительной чертой течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 с поражением кожного покрова у детей является мультисистемный воспалительный синдром (MIS-C), или Кавасаки-подобный синдром [24]. MIS-C – редкое, но крайне тяжелое заболевание, ассоциированное с SARS-CoV-2, которое было зарегистрировано у детей в Европе и Северной Америке. По данным исследования, проведенного в США в период с 1 марта по 10 мая 2020 г., распространенность коронавирусной инфекции COVID-19 у детей в возрасте до 21 года составила 322 случая на 100 тыс. человек, а частота встречаемости MIS-C – 2 случая на 100 000. Ученые также отметили, что MIS-C чаще развивался у детей позднего школьного возраста и подростков [25–27], а также у выходцев из Латинской Америки (36%) и африканцев (40%) [28]. Клинические симптомы при MIS-C могут быть схожими с другими неотложными педиатрическими синдромами, такими как болезнь Кавасаки (БК), синдром вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза и шоковый токсический синдром (TSS). В основе патогенеза MIS-C лежит неконтролируемая выработка провоспалительных цитокинов, проявляющаяся системной воспалительной реакцией с полиорганным поражением [29]. При выполнении лабораторной диагностики у детей с MIS-C на наличие инфекции SARS-CoV-2 было отмечено, что в большинстве случаев больные имели положительные серологические тесты, преимущественно высокий титр IgG к SARS-CoV-2, и отрицательные показатели полимеразной цепной реакции (ПЦР). Ученые предположили, что MIS-C связан с дисрегуляцией иммунного ответа, возникающего после угасания острой фазы инфекционного процесса [30].

К основным характеристикам MIS-C по сравнению с БК относятся значительно более широкий возрастной диапазон, более высокая частота гастроинтестинальных и неврологических проявлений, и более частое развитие дисфункции левого желудочка и шока [31].

Клинические проявления синдрома мультисистемного воспалительного ответа включают стойкую лихорадку (>3 дней), гастроинтестинальные симптомы (боли в животе, рвота, диарея), высыпания и двусторонний негнойный конъюнктивит. Симптомы со стороны дыхательных путей могут отсутствовать. К лабораторным данным относятся лимфопения, повышение уровней воспалительных (С-реактивный белок – СРБ, СОЭ, D-димер) и сердечных маркеров (тропонин и натрийуретический пептид) [32–34]. По результатам систематического анализа полнотекстовых материалов электронной базы Medline в период с 1 марта по 30 июля 2020 г. (35 исследований с общим количеством случаев 783) установлено, что лихорадка, ключевой критерий при определении MIS-C, присутствовала во всех 783 случаях (100%); желу-

дочно-кишечные симптомы были зарегистрированы у 553/783 (71%): боли в животе – у 285/783 (36%), диарея – у 214/783 (27%), рвота – у 196/783 (25%); поражение кожи у детей наблюдалось в 42% случаев (у 330/783) и было представлено эритематозно-папулезной сыпью, очагами эритемы и плотным отеком кистей и стоп. Кожные проявления при БК и MIS-C у детей схожи. Симптомы со стороны дыхательных путей описывались нечасто; в 35/783 (4,5%) случаях наблюдался кашель и в 32/783 (4%) – боль в горле [33].

По мере распространения пандемии COVID-19 отличить пациентов с MIS-C от больных БК становится все сложнее. Учитывая важнейшее значение кожных проявлений при постановке диагноза MIS-C, ниже приводим собственное наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациент Н., 7 лет, поступил в инфекционное отделение № 1 ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ» 20.08.2020 с жалобами на повышение температуры тела в течение 4 дней до 39–40° С, выраженную слабость, заложенность носа, рвоту, жидкий стул, появление высыпаний на коже туловища.

Отмечалось острое начало заболевания с выраженной лихорадкой. Со слов мамы, ребенок болен с 16.08.2020, когда впервые было отмечено повышение температуры тела до 39,0° С, появление выраженной слабости, заложенности носа. 17.08.2020 мама отметила появление у ребенка очага разлитой гиперемии в области левого запястья. С 18.08.2020 у пациента присоединились гастроинтестинальные симптомы (однократная рвота, жидкий стул до 3 раз в сутки), с 19.08.2020 – появление мелкопятнистой сыпи на коже туловища, верхних и нижних конечностей. 20.08.2020 отмечалось увеличение количества высыпаний. Самостоятельно принимали ибупрофен без эффекта. При уточнении эпидемиологического анамнеза выяснилось, что в июле 2020 г. у матери и у отца ребенка была диагностирована новая коронавирусная инфекция COVID-19.

При поступлении состояние пациента расценивалось как тяжелое, температура тела 38,7° С, ЧСС 108 в минуту, АД 98/74 мм рт. ст., ЧД 23 в минуту, SpO₂ сатурация кислорода 97%. Зев был гиперемирован. Носовое дыхание затруднено в связи с обильным слизистым отделяемым. Отмечалось увеличение группы переднешейных лимфоузлов, подвижных и безболезненных при пальпации. На коже живота, груди, спины, верхних и нижних конечностей у пациента отмечалась распространенная эритематозно-папулезная сыпь (рис. 1, 2), на коже левого лучезапястного сустава – крупный очаг отечной эритемы ярко-розового цвета с четкими границами размером 10×8 см в диаметре (рис. 3), умеренная пастозность кистей. Субъективно высыпания не беспокоили. У пациента отмечались двусторонний негнойный конъюнктивит (рис. 4), инъекция склер, пастозность век. Дыхание жесткое, проводилось по всем полям, немного ослаблено по нижнезадним отделам, хрипы не выслушивались. Тоны сердца приглушенные, ритмичные. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, несколько вздут. Печень не выступа-

ла из-под края реберной дуги, селезенка не пальпировалась. Рвоты и стула не было. Мочеиспускание самостоятельное, адекватное. Сознание ясное. Очаговых и менингеальных знаков нет.

Данные лабораторных исследований при поступлении: в клиническом анализе крови гемоглобин 140 г/л, умеренный лейкоцитоз ($12,8 \times 10^9$ /л), нейтрофилия (87%), лимфопения (7,9%), тромбоциты 209×10^9 /л, повышение СОЭ (30 мм/ч).

В биохимическом анализе крови – повышение уровня маркеров острой фазы воспаления: СРБ 367 мг/л (норма 0–5,0 мг/л), ферритин 800,9 мкг/л (норма 7,0–84 мкг/л), гипонатриемия 125,7 ммоль/л (норма 130–156 ммоль/л), гипокалиемия 3,03 ммоль/л (норма 3,4–5,3 ммоль/л), лактат 3,2 ммоль/л (норма 0–1,5 ммоль/л), повышение уровней про-натрийуретического пептида 2894 пг/мл (норма 0–125 пг/мл), ИЛ-6 343,7 пг/мл (норма <7,0 пг/мл), тропонина 101,1 нг/л (норма <15,6 нг/л), ЛДГ 664 ЕД/л (норма 159–266 ЕД/л), ферритина 800 мкг/л (норма 7–142 мкг/л) (рис. 5), АСТ 55 ЕД/л (норма 0–35 ЕД/л) и нормальные показатели АЛТ 35 ЕД/л (норма 0–45 ЕД/л), общего белка 66 г/л (норма 42–80 г/л), альбумин 34,8 г/л (норма 35–52 г/л) – нижняя граница нормы.

В коагулограмме отмечено повышение уровня D-димера 6400 нг/мл (норма 0–500 нг/мл), фибриногена 5,79 г/л (норма 1,8–3,5 г/л).

При проведении серологической диагностики на SARS-CoV-2 обнаружены антитела к COVID-19 IgM 0,36 ед/мл (норма <2,0 ед/мл) и IgG 67,97 ед/мл (норма <10,0 ед/мл). ПЦР-исследование на РНК SARS-CoV-2 – результат отрицательный.

Динамика клинико-лабораторных показателей представлена на рис. 5.

УЗИ органов брюшной полости 20.08.2020: эхо-признаки гепатомегалии, инфильтративных изменений стенок петель толстого кишечника, реактивной гиперплазии мезентериальных лимфоузлов, динамических нарушений моторики кишечника, свободной жидкости в брюшной полости.

УЗИ почек и мочевого пузыря 21.08.2020: умеренные диффузные изменения стенок чашечно-лоханочной системы.

МСКТ органов грудной клетки 21.08.2020: КТ-признаков очаговых и инфильтративных изменений в легких не получено. Признаки аденопатии подмышечных лимфоузлов.

Эхо-КГ 22.08.2020: размеры полостей сердца в пределах нормы. Видимые сегменты коронарных артерий интактны. Показатели систолической функции левого желудочка (ФВ=62,28%) на нижней границе нормы. Поперечные трабекулы, эктопические хорды в левом желудочке. Клапанный аппарат без видимых изменений. Выпот в полости перикарда нет.

Таким образом, клинико-лабораторные данные, свидетельствующие о выраженных изменениях острофазных маркеров воспаления (повышение СРБ в 73,5 раза, D-димера в 6 раз, ИЛ-6 в 49 раз, NT-proBNP в 23 раза, тропонина в 6 раз, ферритина в 2,5 раза) у ребенка с длительной лихорадкой, поражением кожи и слизистых оболочек, лимфаденопатией, признаками миокардиальной дисфункции, гастроинтестинальны-



Рис. 1. Эритематозно-папулезная сыпь на коже нижних конечностей у пациента с MIS-C на 5-й день болезни.



Рис. 2. Эритематозно-папулезная сыпь на коже туловища, верхних конечностей у пациента с MIS-C на 5-й день болезни.



Рис. 3. Очаг эритемы ярко-розового цвета на коже левого лучезапястного сустава, умеренная отечность левой кисти у пациента с MIS-C на 6-й день болезни.



Рис. 4. Двусторонний негнойный конъюнктивит у пациента с MIS-C на 5-й день болезни.

ми проявлениями при наличии высоких титров IgG к SARS-CoV-2 в 6–7 раз и отсутствии ПНК SARS-CoV-2 в мазках из носо-/ротоглотки методом ПЦР позволили верифицировать клинический диагноз: М.31.8 Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2 (мелкопятнистая сыпь, конъюнктивит, отек кистей, гастроэнтерит, миокардит), развившийся в позднем периоде течения COVID-19.

Умеренное повышение ферритина при отсутствии других критериев позволило исключить синдром активации макрофагов. В связи с тяжелым течением заболевания (выраженным интоксикационным синдромом, водно-электролитными, метаболическими нарушениями, наличием кожно-слизистого синдрома) для дальнейшего лечения и наблюдения 21.08.2020 пациент был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Была проведена следующая терапия: внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) 0,5 г/кг, системные глюкокортикостероиды (ГКС) (метилпреднизолон 20 мг/кг на инфузию в течение 3 дней с последующим назначением преднизолона в дозе 2 мг/кг/сут внутривенно в течение 7 дней), антикоагулянты в течение 10 дней (гепарин из расчета 10 Ед/кг/ч), антибактериальные препараты (Цефтриаксон 70 мг/кг/сут, Цефепим 100 мг/кг/сут), ацетилсалициловая кислота из расчета 5 мг/кг/сут, рекомбинантный интерферон альфа-2 b (Виферон) по 1 млн ЕД/сут в течение 10 дней.

На фоне терапии состояние ребенка улучшилось: регрессировал кожно-слизистый синдром на 2-е сутки, купированы симптомы интоксикации, нормализовалась температура тела на 3-й день лечения и исчезли гастроинтестинальные симптомы на 5–7-й день.

Уровень острофазных маркеров воспаления на фоне лечения имел тенденцию к снижению и нормализации с положительным клиническим эффектом к 10-му дню лечения: ИЛ-6 нормализовался до 2 пг/мл (норма <7,0 пг/мл), СРБ 23,9 мг/л (норма 0–5,0 мг/л), D-димер 199 нг/мл (норма 0–500 нг/мл), фибриноген 3,81 г/л (норма 1,8–3,5 г/л). Для дальнейшего наблюдения и лечения 25.08.2020 пациент был переведен в инфекционное отделение № 1 ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ».

При осмотре в динамике у пациента 26.08.2020 на коже нижних конечностей, тыльной поверхности левого лучезапястного сустава отмечались пятна светлого-лилового цвета, мелкопластинчатое шелушение кожи ладонной поверхности кистей.

3.09.2020 (14 койко-дней) в удовлетворительном состоянии ребенок был выписан из больницы под наблюдением врача-педиатра, инфекциониста, кардиолога и ревматолога в поликлинике по месту жительства.

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует сложность курации жизнеугрожающего состояния, крайне тяжелой формы новой коронавирусной инфекции – MIS-C. Основными клиническими проявлениями MIS-C у детей являются персистирующая лихорадка и системное воспаление с вовлечением в патологический процесс системы крови, сердечно-

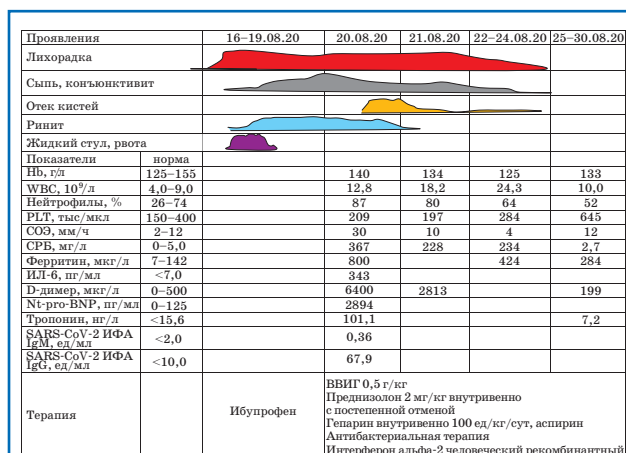


Рис. 5. Динамика клинико-лабораторных показателей у пациента Н., 7 лет. Диагноз: М 31.8 Мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с SARS-CoV-2: сыпь, конъюнктивит, отек кистей, гастроэнтерит, миокардит.

сосудистой и нервной систем, ЖКТ, почек, кожи, что нередко приводит к развитию вторичного гемофагоцитарного синдрома [35].

По данным литературы, при тяжелом течении COVID-19 в периферической крови наблюдается накопление «патогенных» Т-клеток, синтезирующих гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, который, активируя CD14+CD16+ «воспалительные» моноциты, индуцирует продукцию ИЛ-1β, ИЛ-6 и других биомаркеров воспаления [14], обуславливающих MIS-C, имевший место у нашего пациента. Ребенок заболел через месяц после контакта с родителями, переболевшими COVID-19, и, возможно, вместе с ними перенес бессимптомную или легкую форму заболевания, так как при развитии MIS-C у него определялись высокие титры специфических IgG при отрицательных результатах мазков на SARS-CoV-2 методом ПЦР, что является типичным паттерном MIS-C. Дебют MIS-C в данном случае острый, сочетающий фебрильную лихорадку, кожно-слизистые проявления, абдоминальный синдром с острыми воспалительными маркерами в крови. Несмотря на то что кожно-слизистые проявления COVID-19 у детей выявляются не у каждого пациента, данные изменения относятся к основным клиническим проявлениям MIS-C и представлены локальной эритемой, неспецифическими пятнисто-папулезными, уртикарными высыпаниями, акродерматитом, отечностью и эритемой пальцев кистей и стоп, конъюнктивитом и др. Частота развития кожных проявлений различна. L.R. Feldstein и соавт. [27] представили результаты наблюдения за 126 детьми, которые соответствовали критериям MIS-C. Кожно-слизистые изменения были выявлены у 74% детей, у 59% наблюдались неспецифические высыпания, у 55% – двусторонний конъюнктивит, у 42% – изменения слизистой оболочки полости рта и у 37% – отеки кистей и стоп и явления акродерматита. В обзоре E.M. Dufort и соавт. [28] среди 95 детей с MIS-C 60% пациентов имели диффузную неспецифическую сыпь, 56% – конъюнктивит, 27% – изменения слизистой оболочки ротовой полости. Кожные проявления, связанные с MIS-C, как правило, чаще встречаются у детей младшего возраста:

87% детей в возрасте 0–5 лет имели кожно-слизистые изменения по сравнению с 61,5% детей в возрасте 13–20 лет. Развитие кожно-слизистых проявлений, связанных с MIS-C в дебюте заболевания, требует проведения дифференциального диагноза с БК (как полной, так и неполной формы). Сыпь, характерная для БК, появляется в течение первых 5 дней болезни, представлена полиморфно-макулопапулезными элементами, нередко уртикарная, скарлатиноподобная, реже уртикарная, с микропустулезными элементами; чаще диффузная, локализуется на туловище и конечностях, а также в паховой области с развитием характерного признака – ранней десквамации. Поражение слизистых оболочек при БК характеризуется конъюнктивитом с двусторонней неэкссудативной инъекцией конъюнктивы, развивающимся после начала лихорадки и продолжительностью до 1–2 недель.

С клинической точки зрения у ряда пациентов с MIS-C наблюдаются признаки, сходные с БК, протекающей с синдромом шока, и проявляющиеся жизнеугрожающей гипотензией, требующей инотропной и вазопрессорной поддержки в условиях отделения интенсивной терапии. Этиопатогенез шока многофакторный, представлен кардиогенным, распределительным или смешанным механизмами развития, включая синдром капиллярной утечки. Синдром шока при БК часто ассоциируется с более высоким уровнем лабораторных маркеров воспаления (СРБ, СОЭ, фибриноген, D-димер), повышенным риском коронарита и дилатации коронарных артерий, резистентностью к терапии ВВИГ.

В представленном клиническом наблюдении развитие острого лихорадочного синдрома в сочетании с полиморфными кожными высыпаниями, вовлечением слизистых оболочек и высоким уровнем маркеров воспаления дали основание обсуждать диагноз неполной формы БК. Совокупность клинико-анамнестических данных (эпидемиологический анамнез, возраст пациента, отсутствие этапности развития заболевания, характерной десквамации кожи, особенности лимфаденопатии, доминирование абдоминального синдрома) и результатов обследования (крайне высокий уровень СРБ, повышение D-димера, отсутствие УЗИ-признаков коронарита), достижение быстрого терапевтического ответа на противовоспалительную и антикоагулянтную терапию (ВВИГ, системные ГКС, гепарин) позволили исключить БК. Наличие у ребенка антител к SARS-CoV-2, контакт с матерью, болевшей COVID-19, в сочетании с фебрильной лихорадкой, сыпью, двусторонним негнойным конъюнктивитом, отеком кистей, признаками дисфункции миокарда (снижение систолической функции левого желудочка, повышение NT-proBNP), признаками коагулопа-

тии (повышение D-димера), острыми гастроинтестинальными расстройствами, высоким уровнем СРБ позволили установить диагноз MIS-C.

Заключение

Согласно данным, полученным во время пандемии COVID-19, в большинстве случаев заболевание в детском возрасте протекает бессимптомно или с невыраженными клиническими симптомами. Однако в последнее время было отмечено, что у детей выявляется особая форма течения заболевания, ассоциированного с SARS-CoV-2, – MIS-C. Значимыми и частыми клиническими проявлениями MIS-C являются кожно-слизистые высыпания – распространенная эритематозно-папулезная сыпь, ограниченные очаги эритемы, плотный отек кистей и стоп, двусторонний негнойный конъюнктивит, склерит, а также высокий уровень маркеров острофазного воспаления и положительные серологические тесты на SARS-CoV-2. Быстрое распознавание MIS-C у детей позволяет своевременно начать патогенетическую терапию, избежав развития осложнений и возможного летального исхода.

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 нейтральным в отношении юрисдикционных 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.

Tamrazova O.B.  0000-0003-3261-6718


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

Stadnikova A.S.  0000-0003-3420-4442

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

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

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

Akimkin V.G.  0000-0001-8139-0247

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

Ploskireva A.A.  0000-0002-3612-1889

Литература

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8.1 (01.10.2020). https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19

2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Data as received by WHO from national authorities, as of 27 September 2020, 10 am CEST. Available at: [https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-](https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200928-weekly-epi-update.pdf?sfvrsn=9e354665_6)

[reports/20200928-weekly-epi-update.pdf?sfvrsn=9e354665_6](https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200928-weekly-epi-update.pdf?sfvrsn=9e354665_6) (дата обращения 27.09.2020)

3. American Academy of Pediatrics. Children and COVID-19: State-Level Data Report. Available at: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/> (Accessed on September 23, 2020).

4. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections

in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2020; 39 (5): 355. doi: 10.1097/INF.0000000000002660

5. *Göttinger F, Santiago-García B, Noguera-Julian A, Lanasa M, Lancella L, Carducci FIC, et al.* COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2020; 4: 653.

6. *Lazzerini M, Putoto G.* COVID-19 in Italy: momentous decisions and many uncertainties. *The Lancet Global Health.* 2020; 8 (5): e641–e642.

7. *Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari ME, Pusiol A, Nocerino A, et al.* SARS-CoV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur. J. Pediatr.* 2020; 179: 1029.

8. *Wang XF, Yuan J, Zheng YJ, Chen J, Bao YM, Wang YR, et al.* Clinical and epidemiological characteristics of 34 children with 2019 novel coronavirus infection in Shenzhen. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2020; 58: E008.

9. *Fu Y, Cheng Y, Wu Y.* Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Virol. Sin.* 2020; 1–6. doi: 10.1007/s12250-020-00207.

10. *Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H.* Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004; 203: 631–637. doi: 10.1002/path.1570

11. *Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2, TMPRSS2, and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181: 271–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052

12. *Muus C, Luecken MD, Eraslan G, Waghay A, Heimberg G, Sikkema L, et al.* Integrated analyses of single-cell atlases reveal age, gender, and smoking status associations with cell type-specific expression of mediators of SARS-CoV-2 viral entry and highlights inflammatory programs in putative target cells. *BioRxiv.* 2020; 04.19.049254. doi: 10.1101/2020.04.19.049254

13. *Chen ZM, Fu JF, Shu Q, Chen YH, Hua CZ, Li FB, et al.* Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J. Pediatr.* 2020; 16 (3): 240–246.

14. *Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395: 1033.

15. *Yonker LM, Shen K, Kinane TB.* Lessons unfolding from pediatric cases of COVID-19 disease caused by SARS-CoV-2 infection. *Pediatr. Pulmonol.* 2020; 55: 1085.

16. *Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al.* Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance – United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* 2020; 69: 759.

17. *Parri N, Lenge M, Buonsenso D.* Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383: 187.

18. *Casas CG, Català A, Hernández GC, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa LA, et al.* Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br. J. Dermatol.* 2020; 183: 71.

19. *Recalcati S.* Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020; 34: e212.

20. *Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R.* A dermatologic manifestation of COVID-19: Transient livedo reticularis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020; 83: 700.

21. *Alramthan A, Aldaraji W.* Two cases of COVID-19 presenting with a clinical picture resembling chilblains: first report from the Middle East. *Clin. Exp. Dermatol.* 2020; 45: 746.

22. *Kolivras A, Dehavay F, Delplace D, Feoli F, Meiers I, Milone L, et al.* Coronavirus (COVID-19) infection-induced chilblains: A case report with histopathologic findings. *JAAD Case Rep.* 2020; 6: 489.

23. *de Masson A, Bouaziz JD, Sulimovic L, Cassius C, Jachiet M, Ionescu MA, et al.* Chilblains is a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: A retrospective nationwide study from France. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020; 83: 667.

24. *Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, et al.* Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMA Pediatr.* 2020; 174 (9): 882–889. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1467.

25. *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; 395: 1771.

26. *Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, Orange JS, et al.* Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *JAMA.* 2020; 324: 294.

27. *Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al.* Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383: 334.

28. *Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al.* Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383: 347.

29. *Yeo WS, Ng QX.* Distinguishing between typical Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2. *Med. Hypotheses.* 2020; 144: 110263. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110263

30. *Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kafrou M, Jones CE, Shah P, et al.* Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020; 324: 259.

31. *Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al.* American College of Rheumatology Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. Version 1. *Arthritis Rheumatol.* doi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41454>. E-pub ahead of print.

32. *Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S.* A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2020 Nov; 39 (11): e340–e346.

33. *Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, et al.* Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatric Respiratory Reviews.* <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.08.001>

34. *Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al.* Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *Eclinical Medicine.* 2020; 26: 100527.

35. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Методические рекомендации Минздрава России (Версия 9 от 26.10.2020). Москва, 2020, стр. 235. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097