

УДК 616.98-053-036.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2312-413X.9.3.2021.236228>

Пипа Л.В.¹, Пілюйко Н.В.¹, Одарчук І.В.¹, Філик А.В.¹, Зимак-Закутня Н.О.²,
Кабачинська Н.О.², Гурніцька І.Е.², Лисик В.С.², Ковтун З.І.², Якимішина К.В.²

¹ Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

² КП «Хмельницька міська дитяча лікарня» Хмельницької міської ради, м. Хмельницький, Україна

Особливості перебігу мультисистемного запального синдрому, асоційованого із COVID-19, у дітей: від огляду літератури до власних клінічних спостережень

Резюме. Сучасні дані свідчать про те, що під час глобальної пандемії COVID-19 діти хворіють менше, ніж дорослі, і у більшості з них перебіг безсимптомний або з легкими симптомами. Однак з квітня 2020 року у США та Європі почали фіксувати випадки захворювання дітей, у яких розвинувся тяжкий запальний синдром, що тимчасово пов'язаний із SARS-CoV-2. У цих звітах хоча і відмічалася клініка, подібна з іншими педіатричними синдромами, такими як хвороба Кавасакі (KD), шоківий синдром хвороби Кавасакі, синдром активації макрофагами та шоківий токсичний синдром, але це був новий синдром, що характеризувався цитокіновим штормом з підвищеними маркерами запалення та типовим клінічним перебігом. Клінічні характеристики — більший середній вік, ніж при KD, більша частота ураження серця та шлунково-кишкових симптомів, менша частота коронарних аномалій.

Ключові слова: діти; SARS-CoV-2; COVID 19; MIS-C; хвороба Кавасакі; мультисистемний запальний синдром

Вступ

Реальна поширеність SARS-CoV-2 серед дітей невідома. Спочатку здавалося, що порівняно з дорослими діти хворіють менше і захворювання у них перебігає легше. Однак з кінця квітня 2020 року в декількох звітах провідних медичних спільнот світу описано виникнення у дітей тяжкого мультисистемного запального синдрому, що нагадує хворобу Кавасакі (KD), тимчасово пов'язану з інфекцією COVID-19. Немає ще загального розуміння цього патологічного синдрому, але поширеність серед дитячої популяції привертає увагу педіатрів усього світу. Цей огляд спрямований на узагальнення наявної літератури з цієї теми і висвітлення власного досвіду.

Епідеміологія

Одне з перших епідеміологічних досліджень здійснене в Китаї: у більшості з 2143 педіатричних пацієнтів, про яких повідомили Y. Dong et al. (2020), захворювання перебігало безсимптомно або з легкими та помірними симптомами [1, 34]. Відсоток пацієнтів з тяжкими формами був значно нижчим, ніж серед дорослих (5,9 проти 18,5 %, $p < 0,05$), з найвищим піком тяжких форм у віковій категорії дітей 0–5 років та дуже низьким рівнем смертності (0,1 %) [1, 34]. Передбачалося, що легкий ступінь вираженості дитячих форм COVID-19 був пов'язаний з факторами зовнішнього середовища (меншим впливом патогенних агентів) та імуногенними факторами (розвиток імунної системи,

© «Актуальна інфектологія» / «Actual Infectology» («Aktual'naâ infektologija»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Пипа Лариса Володимирівна, доктор медичних наук, професор, завідувача кафедрою педіатрії акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21037, Україна; e-mail: pipa_l_v@ukr.net

For correspondence: Larisa Pyra, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics, Faculty of Postgraduate Education, National Pirogov Memorial Medical University, Pirogov st., 56, Vinnytsia, 21018, Ukraine; e-mail: pipa_l_v@ukr.net

нижча експресія рецепторів ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (ACE-2), кількість ACE-2 на тканинах-мішенях [2].

У більш недавньому систематичному огляді проаналізували 18 китайських досліджень з 1065 учасниками (444 пацієнти були молодше 10 років, а 553 — віком від 10 до 19 років) із підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2 [3, 34]. Автори дійшли висновку, що найпоширенішим перебігом COVID-19 у дітей була сукупність ознак і симптомів від абсолютно безсимптомних до симптомів гострої інфекції верхніх дихальних шляхів, таких як лихоманка, втома, кашель, біль у горлі, ринорея та застійні явища, а також задишка. Порівняно з дорослими у дітей рідко прогресували тяжкі симптоми верхніх дихальних шляхів, які вимагали б спрямування в реанімаційне відділення. Крім того, були описані шкірні прояви у дітей при інфекції SARS-CoV-2, при цьому особлива увага приділяється синдрому «обмороженої шкіри», одній із ознак деяких ревматологічних порушень [4, 34].

Незважаючи на те, що у більшості дітей COVID-19 може перебігати безсимптомно, у повідомленнях з Європи та Америки висловлювались занепокоєння щодо запального процесу у дітей, які були хворі або перехворіли на COVID-19. Клінічна картина цього запального синдрому подібна до хвороби Kawasaki, синдрому активації макрофагів (MAS), шокового синдрому при хворобі Kawasaki (KDSS) або синдрому токсичного шоку (TSS) [5–10].

Хвороба Kawasaki — рідкісний гострий васкуліт середніх і дрібних судин. Відповідно до італійських рекомендацій, опублікованих у 2018 році, діагностичними критеріями типової або повної KD є наявність лихоманки > 5 днів та > 4 з таких клінічних критеріїв: двобічний неексудативний кон'юнктивіт, еритема губ та слизової оболонки рота, набряки кінцівок, шкірний висип та шийні лімфаденопатії [35].

Неповна KD виникає у пацієнтів із лихоманкою без достатньої кількості основних клінічних критеріїв, тоді як атипична KD характеризується лихоманкою, пов'язаною з ознаками, та симптомами, що відрізняються від класичних (запалення мозкових оболонок, шлунково-кишкові симптоми, гострий живіт, артрит, пневмонія та ін.) [34].

У невеликого відсотка пацієнтів може розвинутиися більш тяжка форма KD, відома як KDSS, яка визначається на основі систолічної гіпотензії (стійкого зниження систолічного артеріального тиску від вихідного рівня > 20 %) або клінічних ознак порушення перфузії. KD має потенційні серйозні серцеві ускладнення, такі як аневризми коронарних артерій, і залишається основною причиною набутих захворювань серця в розвинених країнах [34].

Етіологія досі не зрозуміла, хоча, як вважають, це сильна запальна реакція на інфекційний тригер у генетично схильних осіб. Докази ролі вірусної інфекції на серцево-судинні захворювання свідчать про сезонні епідемічні тенденції [11, 34].

Низка вірусів були визначені як етіологічний чинник KD, і родина коронавірусів була запропонована як можлива пов'язана причина. Визначення вищої частоти зустрічальності нового коронавірусу (HCoV-NH) у

дихальних секретах пацієнтів з хворобою Kawasaki, ніж у контролі (72 проти 4,5 %), описано Esper et al. [12], але подальші дослідження дали суперечливі результати [13, 14]. Інформація щодо можливої ролі SARS-CoV-2 у патогенезі класичної KD все ще відсутня, але сучасні дані, схоже, не підтверджують цю гіпотезу.

Jones et al. (2020) описали перший випадок одночасного захворювання на COVID-19 та хворобу Kawasaki: автори лише детально описали випадок 6-місячного немовляти, у якого були всі критерії повної KD, а також позитивне тестування PCR на COVID-19. Пацієнта успішно лікували IVIG та ацетилсаліциловою кислотою [6, 34].

З кінця квітня 2020 р. у кількох повідомленнях з Європи та США описані випадки захворювання у дітей, які проявляються тяжким запальним синдромом, що тимчасово пов'язаний з інфекцією SARS-CoV-2, та схожі за перебігом з KD, MAS [15], KSS [16] та TSS [17] (табл. 1).

Серія випадків тяжкого запального синдрому, який тимчасово пов'язаний з інфекцією SARS-CoV-2, призвела до розробки настанов та рекомендацій від різних наукових товариств, які використовували різні аббревіатури: Королівський коледж педіатрії та охорони здоров'я дітей (RCPCH) визначив аббревіатуру PIMS-TS (педіатричний запальний синдром, тимчасово асоційований з SARS-CoV-2) [18]; Центри з контролю та профілактики захворювань (CDC) описали цей синдром під маркою MIS-C (багатосистемний запальний синдром у дітей) [19]. Італійський Istituto Superiore di Sanità опублікував рекомендації з цієї теми наприкінці травня 2020 року [20].

Перші звіти з'явилися у Великій Британії [7, 21] та Італії [5, 9], потім у Франції [8, 10, 22, 23], Нью-Йорку та інших регіонах США [7, 24]. Майже в усіх описаних пацієнтів виявляли позитивні антитіла IgG до SARS-CoV-2, тоді як лише невеликий відсоток мав позитивний мазок з носоглотки (PCR): ці дані свідчать про пізній початок захворювання порівняно з первинною інфекцією через імунну реакцію господаря [35].

Усе більше доказів свідчать про те, що пошкодження тканин при COVID-19 в основному опосередковується вродженим імунітетом господаря, який активує шторм цитокінів, що нагадує активацію макрофагів вірусно-індукованого гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу [25, 26]. Нові докази імунної відповіді при COVID-19, схоже, з'являються в результаті недавнього гістологічного дослідження [27]. Автори повідомляють про ескалацію дисбалансу від імунної відповіді Th2 до гіперчутливості III типу з подальшим відкладенням комплексів «антиген-антитіло», особливо всередині стінок кровоносних судин, активацію факторів комплементу (C3a та C5a) та вивільнення цитокінів, здатних викликати гострий некротизуючий васкуліт [25, 26]. Синдром цитокінового шторму з підвищеним рівнем маркерів запалення (IL-1, IL-6, TNF- α) був описаний у дорослих із COVID-19, і це було пов'язано із високим ризиком летальності [28]. Цей шторм клінічно відображається серцевою недостатністю, пневмонією, шлунково-кишковими, неврологічними та нирковими ураженнями, пов'язаними із підвищенням рівнів СРБ, феритину та певних прозапальних цитокінів (IL-1, IL-6, TNF- α).

Таблиця 1. Порівняння синдромів, що схожі за перебігом, з новими зареєстрованими педіатричними випадками дитячого запального синдрому, який тимчасово асоціюється з SARS-CoV-2-PIMS-TS/мультисистемним запальним синдромом у дітей MIS-C

	Запальний синдром SARS-CoV-2, ймовірно, пов'язаний з COVID-19 [34]	Типова хвороба Kawasaki [35]	Шоковий синдром хвороби Kawasaki [16]	MAS-синдром [15]	Синдром токсичного шоку [17]
Лихоманка	Стойкий	Стойкий > 5 днів	Стойкий	Високий, відсутність перенесення	Високий
Клінічні особливості	Можливо, відповідає критеріям повного KD, частіше неповного/атипового (важливий вік: > 5 років). Часті болі в животі, гіпотонія або клінічні ознаки поганої перфузії, ураження серця (міокардит) . Можливі неврологічні ознаки (головний біль/сплутаність свідомості)	Типовий вік < 5 років . > 4 критеріїв з наступних: двосторонній неексудативний кон'юнктивіт, еритема губ і слизової оболонки порожнини рота, зміни кінцівок, шкрявчатий висип, шийні лімфаденопатії	Наявні критерії хвороби Kawasaki (типова/атипова/неповна) + систолічна гіпотензія або зниження систолічного артеріального тиску від вищого рівня $\geq 20\%$, або клінічні ознаки поганої перфузії	Гепатоспленомегалія, генералізована лімфаденопатія, дисфункція центральної нервової системи, геморагічні прояви	Нудота/блювання, біль у животі/діарея. Міалгія. Головний біль/сплутаність свідомості. Висип (дифузна макулярна еритродермія)/ десквамація/некроз м'яких тканин, поліоргани ураження (міокард, нирки, ГРДС)
Лабораторні дослідження	Підвищений СРБ, PCT, нейтрофілія. Часто підвищені феритин, D-димери, I-тропонін. Можливі: низький рівень тромбоцитів , гіпоальбумінемія, лімфопенія , підвищений рівень печінкових ферментів	Підвищений рівень лейкоцитів, CRP, PCT, тромбоцитоз (друга фаза), можливі: анемія, гіпоальбумінемія, гіпонатріємія, підвищення рівня печінкових ферментів	Більш високий рівень лейкоцитів, СРБ, PCT, BNP, феропротеїнів тропоніну I, ніж у пацієнтів із KD. + ознаки коагулопатії: низька кількість тромбоцитів ($< 150 \times 10^9$ клітин/л), високі результати D-димеру, тривалий частковий час тромболістину для віку	Підвищений феритин, печінкові ферменти, LDH, тригліцериди, D-димери, CRP + панцитопенія, низький рівень фібриногену	Підвищений рівень лейкоцитів, СРБ, PCT, ферментів печінки. Низька кількість тромбоцитів ($< 100 \times 10^9$ клітин/л) або ознаки коагулопатії як дисемінована внутрішньосудинна коагуляція
Ураження серця	Коронарна дилатація рідше, ніж при хворобі Kawasaki. Міокардит і нестабільність гемодинаміки частіше, ніж при хворобі Kawasaki	Без лікування: 25–40 % коронарних розширень та аневризми. Перикардит — 18 %, міокардит — 3 %. Гемодинамічна нестабільність, незвичайна в гострій фазі	Більш тяжкі відхилення від норми коронарної артерії, частіше низькі фракції викиду та мітральна регургітація/міокардит	Нечасто	Гіпотонія/дисфункція міокарда при прогресуючій поліорганий недостатності
Етіологія	Аномальна імунна відповідь на SARS-CoV-2? SARS-CoV-2 з прямою тригерною дією?	Невідомо (збудник інфекції? Генетичні фактори пацієнта?)	Невідомо (завищені запальні реакції, що сприяють, фактори господаря?)	Системні запальні розлади найчастіше при системному ювенільному ідіопатичному артриті або інших аутоімунних/автозапальних станах (СЧВ, хвороба Kawasaki, періодична лихоманка, синдроми), можливий інфекційний тригер EBV, CMV, мікоплазма	Суперантигенні токсини золотистим стафілококком або <i>Streptococcus pyogenes</i>
Терапія	Запропоновано: IVIG, аспірин, стероїди, інші імуномодуючі засоби лікування шоку: об'ємна реанімація ± впливання вазоактивного агента	Перша лінія: IVIG 2 мг/кг + аспірин. Друга лінія: друга доза IVIG, стероїди	Терапія Kawasaki + лікування шоку: об'ємна реанімація ± інфузії вазоактивного агента	Перша лінія: внутрішньовенне введення метилпреднізолону 30 мг/кг (не більше 1 г) протягом 3 днів. Друга лінія: циклоспорин, анакіра, ритуксимаб	Антибіотикотерапія ± лікування шоку: об'ємна реанімація ± інфузії вазоактивного агента
Результати	Надзвичайно низький рівень смертності	Добрі, якщо правильно лікувати	Порушення серцево-судинної системи зникали при терапії, аномальна діастолічна функція шлуночків зберігалася в хронічній фазі	Можлива еволюція з прогресуючою поліорганною недостатністю і, зрештою, летальним наслідком, якщо її не розпізнати. Смертність 8 %	Смертність 5–10 % від стрептококового TSS, 3–5 % — від стафілококового TSS

Примітки: ГРДС — гострий респіраторний дистрес-синдром; СРБ — C-реактивний білок; СЧВ — системний червоний вовчак; PCT — прокальцитонін; BNP — натрійуретичний пептид мозку; IVIG — внутрішньовенний імунний глобулін.

Точних епідеміологічних даних щодо запального синдрому, який тимчасово пов'язаний із SARS-CoV-2, поки що немає, але кілька країн, включаючи Італію, Францію, Іспанію та Велику Британію, створили національні реєстри [34]. Перші результати французького національного інфекційного контролю повідомили про 108 випадків PIMS з 1 березня по 17 травня. Крива епідемії показала різке збільшення захворюваності після 13 квітня, що завершилися через 4–5 тижнів після піку епідемії COVID-19 у Франції. Ці результати, разом із кореляцією між географічним розподілом випадків COVID-19 та пацієнтів з клінікою, подібною до хвороби Кавасакі, підтверджують причинно-наслідковий зв'язок між інфекцією SARS-CoV-2 та PIMS. Початок захворювання через 4–5 тижнів після COVID-19 підтверджує гіпотезу про те, що PIMS є постінфекційним процесом. У цій серії випадків було зафіксовано одну смерть [22].

Внутрішньовенні імуноглобуліни були ефективними у цих пацієнтів: їх імуномодулюючі властивості не є специфічними, але призводять до сильних протизапальних ефектів. Однак термінове призначення IVIG в дозі 2 г/кг передбачає інфузію великої кількості рідини (рекомендовано вливати їх розподіленими на дві окремі дози та використовувати переважно концентровані імуноглобуліни з високим вмістом антитіл). У разі ожиріння (індекс маси тіла > 30 кг/м²) зменшення 20% терапевтичної дози допоможе уникнути ниркових ускладнень, пов'язаних із підвищенням онкотичного тиску та в'язкості крові [4].

В одному з нещодавніх оглядів Nakra пропонує лікувати всіх пацієнтів, які відповідають критеріям KD, IVIG + ацетилсаліцилова кислота [29]. Крім того, IVIG може мати сприятливий імуномодулюючий ефект також у пацієнтів, які не відповідають цим критеріям.

Licciardi et al. (2020) відмітили значне покращення стану всіх пацієнтів після застосування високих доз стероїдів (метилпреднізолон внутрішньовенно, після чого преднізон *per os*) [9, 34]. У деяких випадках вводили також IVIG. Більше того, Verdoni et al. (2020) підтверджують необхідність введення додаткових стероїдів у пацієнтів з ознаками, що нагадують MAS (стероїди, виходячи з їх досвіду, безпечні та ефективні) [5].

Якщо розглядати цей гіперзапальний синдром як постінфекційний процес, імунодепресивні ефекти терапії не несуть ризику відновити інфекцію. Якщо полімеразна ланцюгова реакція у реальному часі на SARS-CoV-2 дає позитивний результат (що свідчить про активну інфекцію), то можливе застосування додаткових методів лікування, таких як призначення рекомбінантних антагоністів IL-1 (наприклад, анакінри). Іншими можливими методами лікування є тоцилізумаб — інгібітор IL-6, який застосовується для встановлення рефрактерної KD, однак слід дотримуватися обережності через одне повідомлення, яке продемонструвало швидкий розвиток аневризми коронарних артерій після такої терапії [33].

Противірусна терапія ремдесивіром може бути розглянута для пацієнтів з позитивною PCR на SARS-

CoV-2, однак дослідження показали, що її користь найбільша при застосуванні на початку захворювання [31, 32].

Загальна смертність при MIS-C (PIMS) була низькою. У Великій Британії спостерігалася одна смерть (через цереброваскулярне ускладнення під час перебування в ЕСМО) [7], про одну смерть повідомили у французькому спостереженні [22] та про чотири випадки смерті в США [33].

В Україні на піку підвищення захворюваності в жовтні-грудні 2020 р. педіатри почали діагностувати випадки мультисистемного запалення, асоційованого з COVID-19. У КНП «Хмельницька міська дитяча лікарня» були успішно проліковані більше 10 пацієнтів з цією патологією. Два клінічних випадки ми пропонуємо до уваги медичної спільноти.

Випадок 1. Хлопчик, 9 р., м. Хмельницький, 14.11.2020 доставлений до КП «ХМДЛ» бригадою швидкої медичної допомоги зі скаргами на нудоту, гіпертермію 39–40 °С, блювання, зниження апетиту, загальну слабкість.

З анамнезу хвороби відомо, що хлопчик захворів гостро 10.11.2020, коли з'явилися вищеписані скарги. Лікувався амбулаторно (жарознижуючі засоби, глюкоза, антибактеріальні засоби, пробіотики). Однак стан дитини прогресивно погіршувався, що змусило звернутись за допомогою в ХМДЛ.

З анамнезу життя відомо, що хлопчик зрідка хворів на гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ), бронхіт, краснуху, мав приступи синдрому циклічного блювання. Вакцинований згідно з календарем щеплень. Спадковий та алергологічний анамнез не обтяжені.

На час госпіталізації стан дитини середнього ступеня тяжкості, при об'єктивному огляді: зів злегка гіперемований, шкірні покриви чисті, блідо-рожеві, над легеньми жорстке дихання, дещо ослаблене в нижніх відділах. Тони серця ритмічні, середньогучні. Живіт м'який, помірно болючий при пальпації. Дитина оглянута хірургом — хірургічну патологію виключено.

При дообстеженні виявлено лейкоцитоз із зсувом формули вліво. Загальний аналіз крові (ЗАК) 14.11.2020: ер. — $4,49 \times 10^{12}/л$, Нб — 123 г/л, КП — 0,84, тр. — $180 \times 10^9/л$, лейкоц. — $14,2 \times 10^9/л$, пал. — 24 %, с. — 67 %, е. — 1 %, б. — 1 %, лім. — 3 %, мон. — 4 %, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — 28 мм/год.

Отримано результати імунохроматографічного дослідження (Cito test «Фармаско») на IgM та IgG до SARS-CoV-2: IgM — негативні, IgG — позитивні.

Попередній діагноз «гострий бронхіт, пневмонія?». Дитина була госпіталізована. Розпочато антибактеріальну та посиндромну терапію. 15.11.2020 стан дитини прогресивно погіршувався: утримувалася лихоманка, наростали прояви інтоксикаційного синдрому, приєдналось затмарення свідомості, хлопчик став відмічати сторонні звуки, у зв'язку з чим переведений у відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ).

Стан дитини був тяжкий, обумовлений інтоксикаційним синдромом, гіпертермією, погіршенням зору, міалгією. Скарги на головний біль, слабкість, розмитість перед очима, помірний біль в животі в ділянці епі-

гастрію. Хлопчик в свідомості, капризний при огляді. Об'єктивно: шкіра чиста, блідо-рожева, при підйомі температури тіла з'являється плямистий зливний висип з локалізацією на долонях і верхніх кінцівках. Слизові оболонки чисті, блідо-рожеві. Має місце почервоніння очей за типом негнійного кон'юнктивіту. Гемодинаміка стабільна, тони серця ритмічні, приглушені, незначна тахікардія. Дихання самостійне, адекватне. Аускультативно в легенях жорстке дихання, ослаблене в нижніх відділах. Проводилася киснева терапія зволеним киснем через носові канюлі. Живіт дещо піддутий, симетричний, доступний глибокій пальпації, болісний у ділянці епігастрію. Паренхіматозні органи не збільшені. Сечопускання самостійне, діурез достатній. Випорожнення — 1 р/д. 18.11.2020 стан дитини дещо покращився, температура тіла була в діапазоні субфебрильних цифр, однак 19.11.2020 знову з'явилась лихоманка. При аускультативі в легенях дихання жорстке, ослаблене в нижніх відділах. SpO₂ — 90 %.

За час перебування у ВАІТ проведено обстеження: виявлено зміни, що вказували на наявність запального процесу бактеріального генезу, оскільки утримувався лейкоцитоз із зсувом формули вліво. ЗАК 19.11.2020: Нв — 96 г/л, ер. — $3,47 \times 10^{12}$ /л, КП — 0,82, лейкоц. — $24,0 \times 10^9$ /л, тр. — 329×10^9 /л, пал. — 1 %, с. — 85 %, е. — 1 %, б. — 1 %, лім. — 9 %, мон. — 4 %, ШОЕ — 49 мм/год, гематокрит — 0,30.

Мали місце підвищення показників прокальцитоніну, феритину, С-реактивного протеїну: 16.11.2020 тропонін І — 0,11 ng/ml (норма до 0,5 ng/ml), прокальцитонін — 1,82 ng/ml (норма < 0,1 ng/ml); D-димер — 2,1 mg/l (норма < 0,5 mg/l); креатинфосфокіназа СК — МВ-фракція — 12,0 U/l (норма < 25 U/l); СРП — 81,0 mg/l (норма < 5 mg/l), феритин — 266,4 (норма 20–250,0 mg/l), які знижувались в динаміці: тропонін І — 0,04 ng/ml (норма до 0,5 ng/ml), прокальцитонін — 0,89 ng/ml (норма < 0,1 ng/ml); креатинфосфокіназа СК — МВ-фракція — 20,0 U/l (норма < 25 U/l); СРП — 87,9 mg/l (норма < 5 mg/l), феритин — 218,0 (норма 20–250,0 mg/l), D-димер — 1,6 mg/l (норма < 0,5 mg/l).

У біохімічному аналізі крові відмічалась гіпопротеїнемія (заг. білок — 50 г/л, альб. — 30 %, глоб. — 20 %), незначне підвищення трансаміназ (АлТ — 35 од/л, АсТ — 40 од/л). Показники коагулограми від 18.11.2020 (D-димер — 2,1 mg/l (норма < 0,5 mg/l), ТТ — 15,8 с, фібриноген — 1,82 г/л, АЧТЧ — 24,9 с, ПТ — 14,9 с) показали наявність ознак внутрішньосудинного згортання.

При інструментальному обстеженні методом ультразвукового дослідження (УЗД) в дитини виявлено ознаки полісерозиту (асцит, гідроперикард). УЗД легень (19.11.2020) — рідина в плевральному синусі до 14 мм зліва та до 11 мм справа; ознаки інфільтрації в лівій легені — 35×16 мм, з обох сторін субплевральна виражена інфільтрація. УЗД органів черевної порожнини (ОЧП) 17.11.2020: виражені ознаки гіперпневматизації кишечника, ознаки спленомегалії, виражені зміни в нирках (нефропатія), незначно виражений асцит. Ехокардіографія (ЕхоКГ) 17.11.2020: фракція

викиду — 52 %, ознаки сепарації листків перикарда до 2 мм. Вільна рідина в перикарді. Знижена скоротлива здатність лівого шлуночка.

Електрокардіографія 16.11.2020 — варіант норми.

Р0 органів грудної клітки (ОГК) 18.11.2020: інфільтративних змін не виявлено, судинно-інтерстиційний рисунок посилений з обох сторін, синуси вільні, серце в нормі.

Пацієнт неодноразово був консультований кардіологом, гематологом, неврологом, офтальмологом, гематологом. Встановлено діагноз «PAST-SARS-CoV-2-інфекція. MIS-C (мультисистемний синдром), асоційований з COVID-19».

Лікування: інфузійна терапія у складі глюкозо-солевих розчинів, імуноглобулін внутрішньовенним (в/в) шляхом інфузії впродовж 24 год; гормонотерапія; антибіотикотерапія, антикоагулянтна терапія; симптоматична та посиндромна терапія.

23.11.2020 стан дитини стабілізувався. Нормалізувались клінічні та параклінічні показники. 02.12.2020 у задовільному стані під нагляд сімейного лікаря/педіатра виписаний додому. Рекомендації: продовжити прийом гормональних препаратів з поступовим зниженням дози і відміною, контроль аналізу крові, ЕхоКГ, УЗД ОЧП.

Випадок 2. Хлопчик, 11 р., м. Хмельницький. 11.11.2020 доставлений бригадою ШМД до КП «ХМДЛ» зі скаргами на підвищення температури тіла 39–40 °С, плямистий папульозний висип зливного характеру по всьому тілу, блювання, надмірну пітливість.

З анамнезу хвороби відомо, що хлопчик захворів гостро 04.11.2020, коли відчув нездужання та появу нудоти, 08.11.20 приєдналась гіпертермія. Лікувався амбулаторно (жарознижуючі препарати та антибіотик), однак стан дитини прогресивно погіршувався, що змусило звернутись до ХМДЛ.

З анамнезу життя: зрідка хворів на ГРВІ, отит, аденоїдит. Вакцинований згідно з календарем щеплень. Спадковий та алергологічний анамнез не обтяжені.

На час госпіталізації стан дитини середнього ступеня тяжкості, температура 38,7 °С, частота дихання — 24/хв, частота серцевих скорочень — 122/хв. Об'єктивно: зів злегка гіперемований, язик обкладений білими нашаруваннями, шкірні покриви рожеві, з елементами плямистого папульозного висипу зливного характеру по всьому тілу, над легенями жорстке дихання, перкуторно — ясний легеневиий звук. Тони серця ритмічні, середньогучні. Живіт м'який, болючий при пальпації в правій здухвинній ділянці. Симптоми подразнення очеревини сумнівні. Випорожнення не було, діурез достатній. При лабораторному обстеженні виявлено лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво. ЗАК 11.11.2020: ер. — $4,9 \times 10^{12}$ /л, Нв — 123 г/л, КП — 0,77, тр. — 194×10^9 /л, лейкоц. — $15,3 \times 10^9$ /л, пал. — 7 %, с. — 77 %, е. — 2 %, б. — 0 %, лім. — 10 %, мон. — 4 %, ШОЕ — 10 мм/год.

УЗД ОЧП 11.11.2020: у проекції гіпогастрію справа візуалізуються виражені інфільтративні зміни петель кишечника, значно збільшені і змінені лімфатичні вуз-

ли на фоні інфільтрованого сальника. Апендикс чітко не візуалізується. Виявлена невелика кількість вільної рідини в плевральній порожнині.

Rö ОГК 12.11.2020 — інфільтративних змін не виявлено. Синуси вільні. Серце в нормі.

Дитина оглянута хірургом — хірургічну патологію виключити неможливо, тому хлопчик госпіталізований до хірургічного відділення. 12.11.2020 стан дитини відносно покращився, біль в животі помірно регресував, дитина переведена до педіатричного відділення.

12.11.2020 визначено антитіла класу IgG до коронавірусу SARS-CoV-2, результат позитивний (IP більше 15,77).

У динаміці збільшився лейкоцитоз: 13.11.2020 лей. — $16,4 \times 10^9$ /л, пал. — 2 %, с. — 86 %, е. — 1 %, лім. — 5 %, мон. — 5 %, ШОЕ — 47 мм/год, відмічалось підвищення гострофазових показників: тропонін I — 0,26 ng/ml (норма до 0,5 ng/ml), прокальцитонін — 2,39 ng/ml (норма < 0,1 ng/ml); D-димер — 2,4 mg/l (норма < 0,5 mg/l); креатинфосфокіназа СК — МВ-фракція — 76,0 U/l (норма < 25 U/l); СРП — 21,7 mg/l (норма < 5 mg/l), феритин — 218,4 (норма 20–250,0 mg/l).

Згідно з показниками коагулограми від 13.11.2020: D-димер — 2,4 mg/l (норма < 0,5 mg/l), ТТ — 120 с, фібриноген — 2,72 г/л, АПТТ — 26,3 с, ПТ — 12,3 с — у дитини з'явилися ознаки внутрішньосудинного згортання.

13.11.2020 стан хлопчика різко погіршився за рахунок посилення інтоксикаційного синдрому (фебрильна лихоманка, посилення болю в животі, поширеність плямистого папульозного висипу по всьому тілу, наявність позивів до блювання). При огляді шкіра рожево-гіперемована, з елементами плямистого папульозного висипу з тенденцією до злиття. Язик обкладений білим нашаруванням. У легенях ослаблене дихання, серцева діяльність ритмічна, серцеві тони ослаблені. У зв'язку з погіршенням стану дитину переведено до ВАІТ.

13.11.2020 під загальним знеболюванням хлопчику проведено пальпацію живота під садицею в стані медикаментозного сну — даних за гостру хірургічну патологію не виявлено.

Обстеження за період перебування у ВАІТ вказали на наявність запального процесу у дитини. Біохімічний аналіз крові: глюкоза — 5,97 ммоль/л, заг. білірубін — 10,2 мкмоль/л, АлТ — 57 од/л, АсТ — 43 од/л, креатинін — 84,4 мкмоль/л, сечовина — 6,7 мкмоль/л. 14.11.2020: прокальцитонін — 2,51 ng/ml, СРП — 65,4 mg/l (норма < 5 mg/l). 16.11.2020: прокальцитонін — 1,7 ng/ml (норма < 0,1 ng/ml), D-димер — 1,9 mg/l (норма < 0,5 mg/l), креатинфосфокіназа — МВ-фракція — 17 U/l (норма < 25 U/l); СРП — 65,4 mg/l (норма < 5 mg/l), феритин — 218,4 (норма 20–250,0 mg/l). Загальний аналіз сечі — у межах фізіологічних показників.

Згідно з даними інструментальних методів обстеження, у дитини наросли прояви полісерозиту. УЗД серця 14.11.2020: знижена скоротлива здатність лівого шлуночка. Дилатація лівого шлуночка; рідина в плев-

ральному синусі справа — 12 мм, зліва — 5–6 мм. УЗД ОЧП 14.11.2020 — збільшилась кількість рідини між петлями кишечника.

Хлопчик консультований гематологом, кардіологом, хірургом.

Під час лікування у ВАІТ стан дитини динамічно покращувався: біль в животі зменшився, висип помірно регресував, у зв'язку з чим для подальшого лікування хлопчик переведений до педіатричного відділення.

Встановлено діагноз «PAST-SARS-CoV-2-інфекція. MIS-C (мультисистемний синдром), асоційований з COVID-19».

Під час лікування у відділенні стан дитини покращувався. Нормалізувались також показники параклінічних методів дослідження.

Лікування: інфузійна терапія; імуноглобулін в/в шляхом безперервної 24-годинної інфузії; гормонотерапія; антибіотикотерапія; антикоагулянтна терапія; симптоматична та посиндромна терапія.

23.11.2020 хлопчик був виписаний із стаціонару під нагляд сімейного лікаря/педіатра, дані рекомендації: продовжити метіпред із зниженням дози та повної відміни, аспірин 6 тижнів, золопент, відеїн, контроль аналізу крові, ЕхоКГ та УЗД ОЧП.

Висновки

Знання про гіперзапальний синдром та його зв'язок з KD та COVID-19 постійно удосконалюються. Поточні дані підкреслюють, що ці дві патології, ймовірно, мають кілька спільних шляхів для активації цитокінового шторму, однак є відмінності між MIS-C та KD. Клінічна інформація та наукові дані в майбутньому дадуть уявлення про патофізіологію та покращать наше розуміння KD та синдрому мультисистемного запалення.

Необхідні подальші дослідження для ранньої діагностики цього гіперзапального синдрому, оптимального лікування та профілактики, а також розуміння ефективності довгострокового спостереження за дітьми, які пережили COVID-19.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Dong Y., Mo X., Hu Y. et al. *Epidemiology of COVID-19 among children in China. Pediatrics.* 2020. 145(6). e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702 [PubMed] [Google Scholar].
2. Li W., Moore M.J., Vasilieva N. et al. *Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature.* 2003. 426(6965). 450-454 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
3. Castagnoli R., Votto M., Licari A. et al. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. JAMA Pediatr.* 2020 April. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1467. Online ahead of print [PubMed] [Google Scholar].

4. Koné-Paut I., Cımaz R. Is it Kawasaki shock syndrome, Kawasaki-like disease or pediatric inflammatory multisystem disease? The importance of semantic in the era of COVID-19 pandemic. *RMD Open*. 2020. 6. e001333 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
5. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A. et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicenter of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020. 395(10239). 1771-1778 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
6. Jones V.G., Mills M., Suarez D. et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp. Pediatr*. 2020. 10. 537-540 [PubMed] [Google Scholar].
7. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C., Wilkinson N., Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020. 23. 395(10237). 1607-1608 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
8. Belhadjer Z., Méot M., Bajolle F. et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020 doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360 Online ahead of print [PubMed] [Google Scholar].
9. Licciardi F., Pruccoli G., Denina M. et al. SARS-CoV-2-induced Kawasaki-like hyperinflammatory syndrome: a novel COVID phenotype in children. *Pediatrics*. 2020. May 21. e20201711. doi: 10.1542/peds.2020-1711 [PubMed] [Google Scholar].
10. Toubiana J., Poirault C., Corsia A., Bajolle F., Fourgeaud J., Angoulvant F. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020 Jun. 369. doi: 10.1136/bmj.m2094 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
11. Makino N., Nakamura Y., Yashiro M. et al. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011–2012: from the results of the 22nd nationwide survey. *J. Epidemiol.* 2015. 25. 239-245 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
12. Esper F., Shapiro E.D., Weibel C., Ferguson D., Landry M.L., Kahn J.S. Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease. *J. Infect. Dis.* 2005. 191. 499-502 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
13. Ebihara T., Endo R., Ma X., Ishiguro N., Kikuta H. Lack of association between New Haven coronavirus and Kawasaki disease. *J. Infect. Dis.* 2005. 192. 351-352 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
14. Shirato K., Imada Y., Kawase M., Nakagaki K., Matsuyama S., Taguchi F. Possible involvement of infection with human coronavirus 229E, but not NL63, in Kawasaki disease. *J. Med. Virol.* 2014. 86. 2146-2153 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
15. Ravelli A., Minoia F., Davø S. et al. Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann. Rheum. Dis.* 2016. 75. 481-489 [PubMed] [Google Scholar].
16. Kanegaye J.T., Wilder M.S., Molkara D. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics*. 2009. 123. e783-e789 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
17. Chuang Y.-Y., Huang Y.-C., Lin T.-Y. Toxic Shock Syndrome in Children. *Pediatric Drugs*. 2005. 7(1). 11-25 [PubMed] [Google Scholar].
18. Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH) Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. May 2020. <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>. July 30, 2020 [Google Scholar].
19. Centers for Disease Control and Prevention: Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). 14 May 2020. <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>. July 30, 2020 [Google Scholar].
20. Istituto Superiore di Sanità. Indicazioni ad interim su malattia di Kawasaki e sindrome infiammatoria acuta multisistemica in età pediatrica e adolescenziale nell'attuale scenario emergenziale da infezione Sars-CoV-2. 2020, Rapporto ISS COVID-19 n. 29/2020 [Google Scholar].
21. Ramcharan T., Nolan O., Lai C.Y. et al. Paediatric inflammatory multisystem syndrome: temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): cardiac features, management and short-term outcomes at a UK tertiary paediatric hospital. *Pediatr. Cardiol.* 2020 Jun. 1-11. doi: 10.1007/s00246-020-02391-2. Online ahead of print [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
22. Belot A., Antona D., Renolleau S. 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 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
23. Pouletty M., Borocco C., Ouldali N. et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicenter cohort. *Ann. Rheum. Dis.* 2020 Aug. 79(8). 999-1006 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
24. Chiotos K., Bassiri H., Behrens E.M. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During The Coronavirus 2019 Pandemic: A Case Series. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2020 Jul 13. 9(3). 393-398 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
25. Henderson L.A., Canna S.W., Schuler G.S. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Jul. 72(7). 1059-1063 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
26. Molloy E.J., Bearer C.F. COVID-19 in children and altered inflammatory responses. *Pediatr. Res.* 2020. doi: 10.1038/s41390-020-0881-y. Published online April 3 [PubMed] [Google Scholar].
27. Roncati L., Ligabue G., Fabbiani L., Malagoli C. Type 3 hypersensitivity in COVID-19 vasculitis. *Clin. Immunol.* 2020. 217 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
28. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020. 395. 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)301835 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
29. Nakra N.A., Blumberg D.A., Herrera-Guerra A., Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed management. *Children*. 2020. 7. 69 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
30. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 — preliminary report. *N. Engl. J. Med.* DOI: 10.1056/NEJMoa2021436 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
31. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M., Shi Z., Hu Z., Zhong W., Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020. 30. 269-271 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

32. Wang Y., Zhang D., Du G., Du R., Zhao J., Jin Y., Fu S., Gao L., Cheng Z., Lu Q. et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: A randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020. 395. 1569-1578 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

33. Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N. Engl. J. Med.* 2020 Jul 23. 383(4). 334-346 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

34. Lami F., Scalabrini I., Lucaccioni L., Iughetti L. The perfect storm: Current evidence on pediatric inflammatory mul-

tisystem disease during SARS-CoV-2 pandemic. *Acta Biomed.* 2020. 91(3). e2020034 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

35. Marchesi A., Tarissi de Jacobis I., Rigante D. Kawasaki disease: guidelines of the Italian Society of Pediatrics, part I — definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical expression and management of the acute phase. *Ital. J. Pediatr.* 2018. 44. 102 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

Отримано/Received 26.02.2021

Рецензовано/Revised 05.03.2021

Прийнято до друку/Accepted 15.03.2021 ■

L.V. Pyra¹, N.V. Piljuko¹, I.V. Odarchuk¹, A.V. Filyk¹, N.O. Zymak-Zakutnja², N.O. Kabachynska², I.E. Gurnitska², V.S. Lysyk², Z.I. Kovtun², K.V. Jakymyshyna²

¹ National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

² Municipal Enterprise "Khmelnyskyi City Children's Hospital" Khmelnytskyi City Council, Khmelnytskyi, Ukraine

Peculiarities of the course of multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children: from literature review to own clinical observations

Abstract. Current data suggest that during the global pandemic of COVID-19 children are less affected than adults and most of them are asymptomatic or with mild symptoms. However, recently, cases of pediatric patients who have developed severe inflammatory syndrome temporally related to SARS-CoV-2 have been reported both in the USA and Europe. These reports, although sharing features with other pediatric syndromes such as Kawasaki disease (KD), Kawasaki disease shock syndrome, macrophage activated syndrome, and toxic shock syndrome, seem to outline a novel entity

syndrome, characterized by cytokine storm with elevated inflammatory markers and typical clinical finding. Clinical characteristics are greater median age than KD, higher frequency of cardiac involvement and gastrointestinal symptoms, lower frequency of coronary anomalies. We report a summary of the current evidence about clinical features, pathogenesis, therapy strategies, and outcome of this novel syndrome.

Keywords: children; SARS-CoV-2; COVID-19; MIS-C; Kawasaki disease; hyperinflammatory syndrome