

Обзор
УДК 616.9-036.869
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-2-76-83>

Мультисистемный воспалительный синдром или Kawasaki-подобный синдром у детей, ассоциированный с COVID-19

Е.А. Беседина, А.С. Бадьян, С.Г. Пискунова, Э.В. Дудникова, В.Н. Коваленко, А.М. Инкин

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Елена Алексеевна Беседина, besedina-dasha@yandex.ru

Аннотация. С появлением вируса SARS-CoV-2 с декабря 2019 г. все страны мира начали активное внедрение различных стратегий для предотвращения его распространения и интенсивного поиска эффективных методов лечения. Первоначально рассматривались тяжёлые случаи заболевания только у взрослых, однако позже появилась информация о тяжёлом течении патологии у детей и подростков. Данное состояние, возникающее в рамках перенесённого COVID-19, получило название мультисистемный воспалительный синдром (МВС), или Kawasaki-подобный синдром. Имеющиеся результаты исследований указывают на то, что МВС является результатом врождённого и адаптивного иммунного ответа, характеризующегося цитокиновым штормом и отсроченным иммунологическим ответом на SARS-CoV-2. Эпидемиологические, клинические и иммунологические различия классифицируют МВС как отличный от болезни Kawasaki (БК) синдром, включая возрастной диапазон, а также географическое и этническое распределение пациентов. Необходимо отметить, что новые данные от пациентов с МВС указывают на уникальные характеристики иммунологического ответа, а также клиническое сходство с другими воспалительными синдромами, которые могут служить ориентиром при поиске молекулярных механизмов, участвующих в МВС. В обзоре представлен анализ исследований по данной теме: особенности патогенеза, диагностики, методов лечения, а также дальнейшие направления изучения проблемы. Поиск механизмов развития МВС у детей продолжается, а, в свою очередь, врачебная настороженность, своевременная диагностика и лечение позволяют добиться наилучшего возможного результата для таких пациентов.

Ключевые слова: COVID-19, мультисистемный воспалительный синдром, Kawasaki-подобный синдром, дети.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Беседина Е.А., Бадьян А.С., Пискунова С.Г., Дудникова Э.В., Коваленко В.Н., Инкин А.М. Мультисистемный воспалительный синдром, или Kawasaki-подобный синдром, у детей, ассоциированный с COVID-19. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(2):76-83. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-76-83

Multisystem inflammatory syndrome (MIS) or Kawasaki-like syndrome associated with COVID-19

E.A. Besedina, A.S. Badyan, S.G. Piskunova, E.V. Dudnikova, V.N. Kovalenko, A.M. Inkin

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Elena A. Besedina, besedina-dasha@yandex.ru

Annotation. With the emergence of the SARS-CoV-2 virus in December 2019, all countries around the world have implemented various strategies to prevent its spread and intensively search for effective treatments. Initially, severe cases of the disease were considered only in adults, but later information appeared on the severe course of the disease in children and adolescents. This condition, which occurs as part of the transferred COVID-19, is called multisystem inflammatory syndrome (MIS) or Kawasaki-like syndrome. The available data indicate that MVS is the result of an innate and adaptive immune response characterized by a cytokine storm and a delayed immunological response to SARS-CoV-2. Epidemiological, clinical, and immunological differences classify MVS as a distinct syndrome from Kawasaki disease (BK), including age range, and geographic and ethnic distribution of patients. It should be noted that new data from patients with MVS point to unique characteristics of the immunological response, as well as clinical similarities with other inflammatory syndromes, which can serve as a guide in the search for molecular mechanisms involved in MVS. This review presents an analysis of studies on this topic: features of pathogenesis, diagnosis, treatment methods, as well as further directions for studying the problem. The search for mechanisms for the development of MVS in children continues, and, in turn, medical alertness, timely diagnosis and treatment make it possible to achieve the best possible result for such patients.

Keywords: COVID-19, multisystem inflammatory syndrome (Kawasaki-like syndrome), children.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Besedina E.A., Badyan A.S., Piskunova S.G., Dudnikova E.V., Kovalenko V.N., Inkin A.M. Multisystem inflammatory syndrome (MIS) or Kawasaki-like syndrome associated with COVID-19. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(2):76-83. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-76-83

Введение

С момента появления SARS-CoV-2 наблюдается его значительная контагиозность и вирулентность, что привело к его быстрому распространению и развитию высокой заболеваемости во всем мире [1]. В то время как вирус поражал все возрастные группы, считалось, что дети переносят данное заболевание легче. По статистическим данным, распространённость инфекции у детей составляла от 1 до 5% и в подавляющем большинстве случаев протекала в лёгкой форме или бессимптомно. Однако в дальнейшем появились сообщения о группах детей, у которых развилась тяжёлая системная воспалительная реакция, связанная с SARS-CoV-2 [2]. Одним из редких, но потенциально опасных для жизни осложнений COVID-19 является состояние, известное как мультисистемный воспалительный синдром (МВС), также называемый Kawasaki-подобный синдром или болезнь Kawasaki (БК) у детей.

В данном обзоре представлен анализ исследований по данной теме: особенности патогенеза, диагностики, методов лечения, а также дальнейшие направления изучения проблемы. Поиск литературы выполнен в базах данных PubMed, eLIBRARY.RU и Web of Science с использованием следующих ключевых слов: «SARS-CoV-2», «мультисистемный воспалительный синдром», «дети». Были проанализированы как оригинальные исследования, так и литературные обзоры, результаты метаанализов.

МВС проявляется как лихорадочный синдром, характеризующийся системным гипервоспалением, стойкой лихорадкой и дисфункцией мультисистемных органов [3].

Впервые случаи МВС, свидетельствующие о новом гипервоспалительном расстройстве, связанном с COVID-19, поражающем детей и подростков, были зафиксированы в апреле 2020 г. в Великобритании и Италии и характеризовались гипотензией, мультисистемным поражением и повышенными маркерами воспаления [4, 5]. Данные о возникновении МВС наблюдались у детей через 4–6 недель после перенесённого заболевания COVID-19. Кроме того, более 70% пациентов с МВС имели серопозитивные результаты тестов на антитела против SARS-CoV-2. Впервые 14 мая 2020 г. центр США по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention (CDC)) опубликовал клиническое определение этого синдрома, который был назван мультисистемным воспалительным синдромом у детей, связанным с COVID-19. Дополнительные сообщения о МВС также последовали из других стран [5, 6]. Так, в 26 исследованиях, опубликованных в 2020 и 2021 гг., было зарегистрировано 1136 случаев МВС (в основном в США и Европе), средний возраст заболевших детей составил 6–11 лет без существенных гендерных различий.

МВС у детей младшего возраста по клиническим проявлениям сходен с болезнью Kawasaki (БК) и синдромом токсического шока (СТШ), а клинические проявления у детей более старшего возраста включают симптомы шока с признаками синдрома цитокинового шторма (СЦШ) или синдрома активации макрофагов (САМ) [7]. Для улучшения постановки диагноза CDC были опубликованы следующие критерии для постановки МВС:

- возраст младше 18 лет;
- лихорадка;

- лабораторные признаки воспаления;
- госпитализация;
- мультисистемное поражение органов;
- лабораторное подтверждение инфекции SARS-CoV-2 либо контакт детей с COVID-19 за 4–6 недель до появления симптомов и постановки диагноза [8].

Этиологические факторы МВС

Представляет научный интерес анализ работ, касающихся изучения механизмов взаимосвязи SARS-CoV-2 и развития МВС.

Исходя из клинического опыта, по сравнению со взрослыми первичная инфекция SARS-CoV-2 у детей имеет более лёгкое течение. Однако имеющиеся данные указывают на то, что существует взаимосвязь заражения SARS-CoV-2 и последующего развития МВС. Между проявлением симптомов COVID-19 и началом МВС наблюдались средние интервалы в 21 и 25 дней. Было обнаружено, что 80–90% пациентов с МВС имеют антитела к SARS-CoV-2, однако при ПЦР-тестировании положительные тесты составляли всего 20–40%. Кроме того, носоглоточные аспираты, взятые от пациентов с МВС, имеют более высокие пороговые значения цикла ОТ-ПЦР SARS-CoV-2, что указывает на более низкие уровни вирусной РНК, чем у пациентов с тяжёлой формой COVID-19. С другой стороны, по итогам вскрытия трёх человек с МВС SARS-CoV-2 определялся в различных тканях, включая сердце, почки, мозг и кишечник, что связано с мультисистемным поражением органов [8,9]. Таким образом, накопленные данные свидетельствуют о том, что МВС может быть результатом сочетания постинфекционной иммунной дисрегуляции, вызванных вирусом цитопатических эффектов и воспаления в системах многих органов.

Исследователями были представлены сведения о выявлении определенного локуса человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) и toll-подобного рецептора (TLR) с подтипами HLA-DRB1 и HLA-MICA A4, ассоциированными с МВС [10]. Предполагается, что HLA-B*46:01 является аллелем риска развития тяжёлой инфекции COVID-19, а группа крови типа I (0) является защитным фактором от COVID-19. При этом БК, СТШ или МВС опосредованы генетическим вариантом HLA, FcyR и/или антителозависимым усилением инфекции (ADE), что приводит к гипервоспалению с дисбалансом Т-хелперов 17 (Th17)/Treg и усиленными медиаторами Th17/Th1, такими как интерлейкин-6 (IL-6), IL-10, индуцируемый белок-10 (IP-10), интерферон (IFN γ) и IL-17A. В этом же исследовании представлены сведения о более низкой экспрессии Treg-сигнальных молекул, FoxP3 и трансформирующего фактора роста (TGF- β), а также показаны определенные сходства и различия в фенотипах, восприимчивости и патогенезе МВС, с помощью которого врач может обеспечить раннюю защиту, профилактику и точное лечение заболеваний [9].

Факторы риска МВС

Анализ данных литературы убедительно демонстрирует связь сопутствующих заболеваний у пациентов с более тяжёлым течением COVID-19. Однако на сегодняшний день их роль в развитии МВС остается неясной. Ряд авторов предполагает, что пациенты с избыточным

весом, астмой или аутоиммунными расстройствами могут иметь более высокий риск развития МВС [10, 11, 12]. При этом ни один из зарегистрированных пациентов, участвующих в исследовании, не имел врождённого порока сердца или хронического сердечно-сосудистого заболевания. Однако в нескольких случаях был описан высокий риск развития МВС у африканской и испанской этнической групп. Имеются данные о взаимосвязи дефицита витамина D и развития МВС [13]. Развитию МВС также способствуют изменения в микробиоте/микробиоме кишечника и дыхательных путей [14]. Однако данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Вышеизложенное диктует необходимость проведения дальнейших исследований для лучшего понимания роли генетического, социально-экономического или иных факторов в возникновении МВС [15].

Патогенетические механизмы развития МВС

На сегодняшний день до конца не изученными остаются вопросы патофизиологических механизмов МВС. Наиболее признанной является теория постинфекционной иммунной дисрегуляции, особенно с участием иммунной системы. Важную роль играет «цитокиновый шторм» с активацией пути IL-1 β и повышением уровней провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-8, IL-18, фактора некроза опухоли (TNF- α) и интерферона γ (IFN- γ). Данный каскад реакций приводит к повреждению многих внутренних органов, отмеченных при МВС, в частности к повреждению сердца.

Carter M.J. et al. в своих исследованиях обнаружили повышение уровней IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 и IFN γ и снижение T- и B-клеток в острой фазе у пациентов с МВС с последующей нормализацией данных показателей [15]. При этом Consiglio C.R. et al. выявили, что уровни IL-6 и IL-17A были более высокими у пациентов с БК по сравнению с пациентами с МВС, что указывает на различный патогенез между этими двумя заболеваниями [3].

Убедительные данные представлены Yonker L.M. et al., которые обнаружили значительное ($p=0,004$) повышение уровня белка SARS-CoV-2 S1 у пациентов с МВС по сравнению со здоровой группой контроля [16]. Исследователями показано, что у пациентов с МВС отмечено увеличение концентрации зонулина в крови — белка, регулирующего проницаемость желудочно-кишечного тракта путём модуляции межклеточных плотных соединений. Повышенная проницаемость кишечника в свою очередь способствует попаданию антигенов SARS-CoV-2 в кровоток. Данный механизм расщепления S1/S2 на шиповом белке SARS-CoV-2 подтверждает и, как предполагалось, запускает гиперовоспалительный ответ МВС за счёт взаимодействия с рецепторами T-клеток и основным классом комплексов гистосовместимости II молекулы. Кроме того, Vella L.A. et al. провели углубленное иммунное профилирование у пациентов с МВС и обнаружили повышенную активацию CX3CR1+ CD8+ T-клеток, связанную с персистирующей антиген презентацией SARS-CoV-2 [17].

В литературе представлены сведения о том, что у МВС есть некоторые общие черты с СЦШ, такие как повышенные маркеры интерферона-гамма (IFN γ), CXCL. IFN γ классически повышен при гемофагоцитарном

лимфогистиоцитозе, семейной форме СЦШ, следовательно, МВС может иметь общие генетические маркеры с данными патологическими состояниями.

Гуморальные особенности у детей с МВС (отложение комплемента и фагоцитоз нейтрофильных клеток) совпадают с таковыми у выздоравливающих взрослых с COVID-19. Однако у пациентов с тяжёлым МВС сохраняются высокие уровни связывания Fc γ R и IgG, активирующие воспалительные моноциты/макрофаги. Хотя гипергаммаглобулинемия не встречается у пациентов с МВС, наблюдается избирательное увеличение IgG, причина которого не известна. Кроме того, в показателях антител у детей с МВС, по сравнению со взрослыми с тяжёлой формой COVID-19, по данным ряда авторов, имеются важные различия. Например, Vella L.A. et al. в своих исследованиях показали, что у детей с МВС вырабатывались преимущественно специфические антитела IgG (Abs) к S-белку, а к N-белку выработки антител не происходит в дополнение к пониженной нейтрализующей активности. У взрослых же пациентов с COVID-19 были обнаружены IgG, IgM и IgA к S-белку, а также анти-N IgG [17].

Ученными Sharma C. et al. обсуждается роль системы комплемента в патогенезе МВС. У детей с МВС и с COVID-19 обнаруживаются повышенные уровни растворимого C5b-9 в плазме крови по сравнению со здоровыми [7].

Кроме того, в ряде работ отмечена возможная роль окислительного стресса (ОС) в развитии МВС. ОС регулирует NF- κ B, который в свою очередь влияет на иммунный ответ и развитие воспаления при некоторых вирусных инфекциях [18] и может участвовать в иммунной тромбоцитопении (ИТ), наблюдаемой при МВС. У взрослых с COVID-19 отмечалось усиление перекисного окисления липидов и дефицит некоторых антиоксидантов (витамин С, глутатион). Данная ситуация может быть аналогичной и у детей при МВС [17, 18, 19].

По мнению Ramaswamy A. et al., у пациентов с тяжёлым МВС происходит образование аутоантител, которые далее связываются с эндотелиальными клетками, что способствует эндотелиальной дисфункции и мультисистемному воспалению, характерному для этого заболевания [20]. Хотя на сегодняшний день нет единой гипотезы о том, как эндотелин-1 влияет на этот процесс у пациентов с МВС, не исключена его значимая роль в прогрессировании патологии. Биосинтез и высвобождение эндотелина-1 регулируются на уровне транскрипции различными факторами, такими как киназа p38MAP, NF- κ B, PKC/ERK и JNK/c-Jun, которые в свою очередь активируются в присутствии ОС, что может усиливать возможное участие ОС в патогенезе МВС.

Всё вышеуказанное диктует необходимость активного изучения особенностей патогенетических механизмов развития МВС у детей с целью более глубокого понимания причин реализации указанного синдрома, что является, бесспорно, важным в выборе стратегии и тактики терапевтических подходов пациентов с тяжёлым течением SARS-CoV-2.

Клинические и лабораторные особенности МВС у детей

С целью более точной диагностики, лечения и прогноза последующего исхода заболевания в настоящее время выделены следующие подтипы МВС:

- «лихорадочное расстройство» — подтип МВС, для которого характерны постоянная лихорадка, головная боль, усталость и повышенные маркеры воспаления без признаков тяжелого мультисистемного поражения;
- «Кавасаки-подобный симптом», который соответствует критериям полного или неполного симптомокомплекса БК, но не имеет признаков тяжелого мультисистемного поражения или шока;
- «тяжелое заболевание», характеризующееся повышенными маркерами воспаления и тяжелым мультисистемным поражением.

В современных базах данных представлено достаточно большое количество работ, связанных с изучением клинических особенностей МВС у детей. В настоящее время остается неясным, как различные штаммы SARS-CoV-2 влияют на частоту и клиническую картину МВС у детей и подростков [21, 22, 23]. Чаще при МВС первые симптомы наблюдаются через 3–6 недель после заражения COVID-19. У детей с МВС выделяют желудочно-кишечные симптомы у всех возрастных групп (более чем у 80%), коагулопатию, шок с рефрактерной к терапии лихорадкой, поражения слизистой оболочки, лимфаденопатию и/или сердечно-сосудистые осложнения, такие как инфаркт миокарда и аневризмы коронарных артерий [24, 25, 26, 27].

Исследование, одобренное рабочими группами по визуализации сердца и интенсивной терапии сердечно-сосудистых заболеваний Европейской ассоциации педиатрической и врожденной кардиологии, сообщило, что у когорты из 286 пациентов с МВС в 17 европейских странах было выявлено поражение миокарда (93%), желудочно-кишечные симптомы (71%), шок (40%) и аритмия (35%) [28]. У всех пациентов наблюдалась стойкая лихорадка ($>38^{\circ}\text{C}$) и повышенные лабораторные маркеры воспаления. Большинство пациентов были ранее здоровыми детьми и не имели сопутствующих заболеваний [3].

По данным исследований, средний возраст детей с диагнозом МВС составляет 6–11 лет, но колеблется от 1 до 18 лет. Есть сведения о том, что клинические симптомы и частота МВС могут варьироваться в зависимости от расы и этнической принадлежности. Во многих рассмотренных исследованиях сообщалось, что большинство пациентов были чернокожими или испаноязычными [5, 8, 17]. По данным Irfan O. et al., примерно 23% больных имело сопутствующие заболевания, причём наиболее распространённым было ожирение, за которым следовали хронические болезни дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Дерматологические или слизисто-кожные симптомы возникают у 85% детей от 0 до 5 лет и у 60% подростков в возрасте 13–18 лет [28]. По мнению Emeksiz S. et al., степень лабораторных отклонений отчетливо коррелирует с тяжестью заболевания [29].

Более половины пациентов страдает гипотензией и подвержены шоку в результате системного гипервоспаления/расширения сосудов или поражения миокарда, что часто требует госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [30, 31, 32]. Исследование 1733 пациентов с МВС в США показало, что у 90,4% пациентов были осложнения, затрагивающие по меньшей мере 4 системы органов и 58,2% были госпитализированы в отделение ОРИТ. Наиболее распространённые симптомы включали боль в животе (66,5%), рвоту (64,3%),

сыпь (55,6%), диарею (53,7%) и гиперемию конъюнктивы (53,6%).

В своем исследовании Dufort E.M. et al. сообщили о результатах эпиднадзора штата Нью-Йорк за 99 подтверждёнными пациентами с МВС в начале пандемии [9]. Большинству пациентов было от 6 до 12 лет, при этом 54% пациентов были мужского пола. Из 78 пациентов с сообщенными расовыми данными 40% были африканского происхождения. Из 85 пациентов с сообщенными данными об этнической принадлежности 36% были испаноязычными. Ожирение было наиболее распространенным предшествующим заболеванием (29 из 36 пациентов с сопутствующей патологией). До 80% пациентов были госпитализированы в отделение интенсивной терапии, причём 10% из них нуждались в искусственной вентиляции лёгких. Из 93 пациентов на эхокардиограмме у 52% были выявлены отклонения (в частности, дисфункция желудочков), у 32% — перфузия перикарда, у 9% — аневризмы коронарных артерий. Два пациента умерли, ни один из них не получал внутривенное введение иммуноглобулинов или глюкокортикоидов, хотя один из них находился на экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Следует подчеркнуть, что респираторные симптомы не являются характерной чертой МВС, но у некоторых детей могут наблюдаться из-за шока, кардиогенного отёка лёгких или прямого поражения лёгких [19, 29, 33]. Сердечно-сосудистые и неврологические нарушения чаще встречаются у подростков, чем у детей младшего возраста [34, 35].

Признаки сердечно-сосудистых заболеваний отмечаются у 40–80% пациентов и включают повышение мозгового натрийуретического пептида и тропонина, желудочковую дисфункцию, перикардальный выпот, расширение коронарных артерий или аневризму, а также аритмии. Механизмы, лежащие в основе повреждения сердечно-сосудистой системы при МВС, до конца не изучены, но предполагается, что они являются результатом действия прямой вирусной токсичности на кардиомиоциты, микрососудистую дисфункцию и/или воспаление.

Поражение миокарда во многих случаях носит субклинический характер, примерно у трети пациентов наблюдается снижение систолической дисфункции левого желудочка (определяется как фракция выброса левого желудочка $\leq 55\%$). Желудочковая дисфункция обычно выявляется во время госпитализации и, по-видимому, является преходящей с нормализацией функции желудочков у $>90\%$ пострадавших пациентов через 30 дней и у 99% — через 90 дней [28, 32]. Стоит отметить, что в настоящее время проводятся исследования для определения отдаленных последствий МВС на сердечно-сосудистую систему у детей [10, 21, 28, 36, 37].

Аневризмы коронарных артерий отмечают у 8–13% пациентов с МВС и большинство (93%) из них относительно невелики (Z-балл правой коронарной или левой передней нисходящей артерии <5). Аритмии являются относительно редким осложнением МВС и встречаются у 12% пациентов [10, 21, 28, 36, 37].

По данным Henderson L.A. et al., тромбоэмболические осложнения чаще встречаются при МВС, чем у детей, госпитализированных по поводу острого COVID-19 (6,5% против 2,1% соответственно) [37].

Среди неврологической симптоматики можно выделить измененное сознание, головную боль, потерю обоняния или вкуса, судороги или двигательные нарушения. Неврологические расстройства у большинства пациентов являются преходящим, но сообщалось о тяжёлом поражении и смертельных случаях [7, 19].

Диагностика и определение степени тяжести МВС

В клинической практике особую значимость имеет диагностика и определение степени тяжести МВС.

У подавляющего большинства пациентов с МВС в анализе сыворотки крови выявляются признаки воспаления [31].

В метаанализе 66 исследований у детей, которые включали 9335 детей с документированным SARS-CoV-2, лабораторные отклонения были (средняя доля) следующими [29]:

- повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) — 54%;
- повышенный уровень сывороточного ферритина — 47%;
- повышенный уровень лактатдегидрогеназы — 37%;
- повышенный D-димер — 35%;
- повышенный уровень прокальцитонина — 21%;
- повышенная скорость оседания эритроцитов — 19%;
- повышенный уровень лейкоцитов — 20%;
- лимфопения — 19%;
- лимфоцитоз — 8%;
- повышенный уровень сывороточных аминотрансфераз — 30%;
- повышенный уровень креатинкиназы в миокарде — 25%.

Кроме того, может обнаруживаться повышение фибриногена, интерлейкина 6 (ИЛ-6), а также тромбоцитопения, гипоальбуминемия и гипонатриемия.

В исследовании Whittaker E. et al. показано, что среднее значение СРБ было значительно повышено — 229 мг/л [11]. В другом исследовании среднее значение СОЭ составило 72 мм/ч., а среднее значение ферритина — 1176 нг/мл. В восьми случаях (84,5%) отмечались лимфопения и гипонатриемия, в то время как у семи (87%) наблюдалось умеренное повышение уровня трансаминаз (аспартатаминотрансферазы 87 Ед/л [SD 70]; аланинаминотрансфераза 119 Ед/л [SD 217]) и повышение уровня триглицеридов. Кроме того, повышенный уровень фибриногена (621 мг / dL [182]) наблюдался в девяти случаях (90%), а увеличение D-димера (3798 нг/мл [SD 1318]) отмечалось в восьми случаях [29].

Электрокардиограмма (ЭКГ), сердечные ферменты (тропонин, натрийуретический пептид В-типа [BNP] / N-концевой натрийуретический пептид pro-B-типа [NT-proBNP]) и эхокардиография рекомендованы для кардиологического обследования детей с МВС. В исследовании, где оценивали уровень повышения сердечных ферментов, было отмечено, что повышение уровня тропонина наблюдалось в 68% (34/50) случаев, в то время как NT-proBNP повышался в 83% [7, 35]. Нарушения на электрокардиографии включают желудочковую тахикардию, сердечные блокады и изолированные изменения сегмента ST, удлинение интервала QT и аномалии зубца T. На УЗИ и МРТ отмечалось расширение коронарных артерий, в редких случаях сообщалось о перикардите и вальвулите, аневризме [19, 33].

В ряде исследований сообщается о гиперкоагуляции с тромбозом сосудов у детей при МВС. Отмечается увеличенное протромбиновое время и международное нормализованное соотношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), повышенные уровни d-димера и низкий уровень антитромбина III. Это может вызывать диссеминированный внутрисосудистый тромбоз, венозные и артериальные тромбы и развитие легочной эмболии [4].

Результаты визуализации брюшной полости многочисленны, часто неспецифичны и могут включать гепатомегалию, спленомегалию, мезентериальный аденит, асцит, илеоколит, или воспаление желчного пузыря или аппендикса.

Принципы терапии МВС

Современные рекомендации по лечению указывают на необходимость внутривенного введения иммуноглобулинов (IVIG) и глюкокортикоидов с использованием биологических препаратов в рефрактерных случаях. Однако на сегодняшний день нет официально закрепленных клинических рекомендаций по МВС. К счастью, большинство пациентов выздоравливает с устранением системного воспаления и сердечных аномалий. Смертность от МВС встречается редко [22]. Feldstein L.R. et al. сообщали, что уровень смертности составляет приблизительно 2%. По данным, приведённым с участием 662 пациентов в 39 исследованиях с МВС, смертность равна 1,7% [34].

Однако необходимо отметить, что из-за сходных механизмов патогенеза, обычно наблюдаемых между МВС и болезнью Kawasaki, пациенты с МВС в настоящее время проходят эмпирическое лечение на основе протоколов терапии болезни Kawasaki.

Американский колледж ревматологии предоставил клинические рекомендации по лабораторному обследованию и ведению пациентов с подозрением на МВС. Пациентам рекомендуется лечение высокими дозами IVIG (2 г/кг) и глюкокортикоидами (2 мг/кг/сут.) в разделенных дозах. Было доказано, что глюкокортикоиды оказывают благоприятное влияние на кривую лихорадки пациентов с МВС по сравнению с монотерапией внутривенным введением [37]. Пациентам также назначают низкие дозы аспирина (3–5 мг/кг, максимум 81 мг в день), если нет противопоказаний, таких как тромбоцитопения или активное кровотечение. Для пациентов с выраженной дисфункцией левого желудочка, подтвержденной ФВ<35%, антикоагулянтная терапия эноксапарином обычно начинается после консультации с детским гематологом. Пациенты с тяжелой клинической картиной (поступление в отделение интенсивной терапии, значительное поражение сердечно-сосудистой системы, признаки синдрома активации макрофагов) получают импульсное лечение метилпреднизолоном (30 мг/кг/сут.×3 дня) с последующим приемом глюкокортикоидов (~2 мг/кг/сут. в разделенных дозах). Глюкокортикоидная терапия показана в течение 2–3 недель при лёгком течении болезни и в течение 4–8 недель в более сложных случаях.

Лежащая в основе развития МВС дисфункция иммунной системы предопределила возможность использования биологической терапии, при этом наиболее изученными являются назначение тоцилизумаба

(моноклональных антител к рецептору IL-6), анакинры (рекомбинантного рецепторного антагониста IL-1), инфликсимаба (моноклональных антител к фактору некроза опухолей α).

Несмотря на то, что МВС имеет много общего с БК и синдромом токсического шока, течение заболевания при МВС может быть более тяжёлым и многим детям требуется интенсивная терапия. В систематическом обзоре 16 серий случаев, включающих в общей сложности 655 пациентов с МВС, зарегистрировано 11 смертей (1,7%). Пациентам с диагнозом «Множественный системный воспалительный синдром с аномальными уровнями BNP и/или тропонина Т» рекомендуется наблюдение до достижения нормальных лабораторных показателей.

Всё чаще сообщается о нарушениях проводимости сердца при МВС. Поэтому у госпитализированных пациентов с МВС ЭКГ следует снимать по крайней мере каждые 48 часов [25]. Если по результатам электрокардиограммы имеются нарушения проводимости, пациенты должны находиться под постоянным кардиомониторингом. Кроме этого, необходимо рассмотреть возможность последующего проведения холтер ЭКГ. Следует отметить, что Z-баллы, индексированные по площади поверхности тела, необходимо измерять с помощью эхокардиограмм, функций желудочков/клапанов, перикардиальной инфузии и размеров коронарных артерий во время диагностики и клинического наблюдения пациента.

После выписки дети с МВС требуют более детального наблюдения в кардиологическом отделении. Приблизительно у 20% пациентов с поражением сердца сохраняется сердечная недостаточность [26]. Долгосрочные осложнения воспаления миокарда должны тщательно контролироваться на предмет других форм миокардита.

В острой фазе заболевания пациентам, у которых наблюдается значительная преходящая дисфункция левого желудочка (фракция выброса <50%) или стойкая дисфункция левого желудочка, рекомендуется пройти магнитно-резонансную томографию сердца через 2–6 месяцев, для выявления/предупреждения фиброза миокарда и образования рубца [38].

Последующее наблюдение и долгосрочный мониторинг за детьми с различными заболеваниями на сегодняшний день не стандартизированы. Многие педиатрические больницы в настоящее время проводят исследования для оценки как краткосрочных, так и долгосрочных эффектов, исходов и стандартизации лечения МВС. Также необходимы дополнительные исследования для изучения различных подтипов и спектров заболеваний, связанных с МВС [27].

Заключение

МВС — это, бесспорно, опасный для жизни гипервоспалительный синдром, который поражает системы многих органов преимущественно у ранее здоровых детей после COVID-19. Клинические проявления данного заболевания могут совпадать с БК. Однако воспалительный процесс, вероятно, характерен только для инфекции SARS-CoV-2 и характеризуется обратимой миокардиальной дисфункцией и/или расширением коронарных артерий у некоторых детей. Определённые лабораторные маркеры, такие как повышенный уровень сыровоточного СРБ, ферритин или D-димер, а также низкий уровень альбумина, натрия или АЛТ, могут быть предикторами более тяжёлых проявлений заболевания [5].

Лечение пациентов с МВС, как правило, соответствует протоколам лечения БК. Большинство пациентов лечится внутривенным введением иммуноглобулинов, глюкокортикоидами в качестве препаратов первой линии, а в рефрактерных случаях — биологическими препаратами, такими как блокаторы IL-1 и TNF α .

На современном этапе своевременная диагностика МВС и начало лечения имеют первостепенное значение, позволяющее максимально эффективно помочь данной когорте пациентов. Необходимо отметить, что междисциплинарный подход при ведении таких больных должен включать не только профессиональные компетенции врачей-педиатров, но и ревматологов, кардиологов, гематологов и врачей интенсивной терапии. Таким образом, необходимы более масштабные многоцентровые исследования для выяснения спектра заболеваний, факторов риска, влияния ОС, степени тяжести и стратегий лечения МВС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Piroth L, Cottenet J, Mariet AS, Bonniaud P, Blot M, et al. Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(3):251-9. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30527-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30527-0)
2. Kim MM, Murthy S, Goldman RD. Post-COVID-19 multisystem inflammatory syndrome in children. *Can Fam Physician*. 2021;67(8):594-596. <https://doi.org/10.46747/cfp.6708594>
3. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell*. 2020;183(4):968-981.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.016>
4. Abdel-Haq N, Asmar BI, Deza Leon MP, McGrath EJ, Arora HS, et al. SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: clinical manifestations and the role of infliximab treatment. *Eur J Pediatr*. 2021;180(5):1581-1591. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-03935-1>
5. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri 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(10239):1771-1778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)
6. Schulert GS, Blum SA, Cron RQ. Host genetics of pediatric SARS-CoV-2 COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children. *Curr Opin Pediatr*. 2021;33(6):549-555. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000001061>
7. Sharma C, Ganigara M, Galeotti C, Burns J, Berganza FM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(12):731-748. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00709-9>
8. Chen MR, Kuo HC, Lee YJ, Chi H, Li SC, et al. Phenotype, Susceptibility, Autoimmunity, and Immunotherapy Between Kawasaki Disease and Coronavirus Disease-19 Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Front Immunol*. 2021;12:632890. Erratum in: *Front Immunol*.

- 2021;12:722582. PMID: 33732254; PMCID: PMC7959769.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.632890>
9. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020;383(4):347-358.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021756>
10. Belhadj Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation*. 2020;142(5):429-436.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360>
11. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;324(3):259-269.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>
12. Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S, Dreher S, Boxberger M, Merle U. Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients. *Nutrients*. 2020;12(9):2757.
<https://doi.org/10.3390/nu12092757>
13. Zuo T, Zhang F, Lui GY, Yeoh YK, Li AYL, et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*. 2020;159(3):944-955.e8.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.048>
14. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, VanderPluym CJ, Newburger JW, Dionne A. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr*. 2021;180(2):307-322.
<https://doi.org/10.1007/s00431-020-03766-6>
15. Carter MJ, Fish M, Jennings A, Doores KJ, Wellman P, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2020;26(11):1701-1707.
<https://doi.org/10.1038/s41591-020-1054-6>
16. Yonker LM, Gilboa T, Ogata AF, Senussi Y, Lazarovits R, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children is driven by zonulin-dependent loss of gut mucosal barrier. *J Clin Invest*. 2021;131(14):e149633.
<https://doi.org/10.1172/JCI149633>
17. Vella LA, Giles JR, Baxter AE, Oldridge DA, Diorio C, et al. Deep immune profiling of MIS-C demonstrates marked but transient immune activation compared to adult and pediatric COVID-19. *Sci Immunol*. 2021;6(57):eabf7570.
<https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abf7570>
18. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr*. 2020;10(6):537-540.
<https://doi.org/10.1542/hpeds.2020-0123>
19. Diorio C, Henrickson SE, Vella LA, McNerney KO, Chase J, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest*. 2020;130(11):5967-5975.
<https://doi.org/10.1172/JCI140970>
20. Ramaswamy A, Brodsky NN, Sumida TS, Comi M, Asashima H, et al. Post-infectious inflammatory disease in MIS-C features elevated cytotoxicity signatures and autoreactivity that correlates with severity. *medRxiv* [Preprint]. 2021:2020.12.01.20241364. Update in: *Immunity*. 2021;54(5):1083-1095.e7. PMID: 33300011; PMCID: PMC7724682.
<https://doi.org/10.1101/2020.12.01.20241364>
21. Patel JM. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Curr Allergy Asthma Rep*. 2022;22(5):53-60.
<https://doi.org/10.1007/s11882-022-01031-4>
22. Perez-Toledo M, Faustini SE, Jossi SE, Shields AM, Marcial-Juarez E, et al. SARS-CoV-2-specific IgG1/IgG3 but not IgM in children with Pediatric Inflammatory Multi-System Syndrome. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(5):1125-1129.
<https://doi.org/10.1111/pai.13504>
23. Yonker LM, Neilan AM, Bartsch Y, Patel AB, Regan J, et al. Pediatric Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Clinical Presentation, Infectivity, and Immune Responses. *J Pediatr*. 2020;227:45-52.e5.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.037>
24. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *JAMA*. 2020;324(3):294-296.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.10374>
25. Capone CA, Subramony A, Sweberg T, Schneider J, Shah S, et al. Characteristics, Cardiac Involvement, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome of Childhood Associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Infection. *J Pediatr*. 2020;224:141-145.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.044>
26. Matic KM. SARS-CoV-2 and Multisystem Inflammatory Syndrome In Children (MIS-C). *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2021;51(4):101000.
<https://doi.org/10.1016/j.cpped.2021.101000>
27. 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;39(11):e340-e346.
<https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002888>
28. Irfan O, Muttalib F, Tang K, Jiang L, Lassi ZS, Bhutta Z. Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2021;106(5):440-8. Epub ahead of print.
<https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-321385>
29. Emeksiz S, Çelikel Acar B, Kibar AE, Özkaya Parlakay A, Perk O, et al. Algorithm for the diagnosis and management of the multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Int J Clin Pract*. 2021;75(9):e14471.
<https://doi.org/10.1111/ijcp.14471>
30. Balasubramanian S, Nagendran TM, Ramachandran B, Ramanan AV. Hyper-inflammatory Syndrome in a Child With COVID-19 Treated Successfully With Intravenous Immunoglobulin and Tocilizumab. *Indian Pediatr*. 2020;57(7):681-683.
<https://doi.org/10.1007/s13312-020-1901-z>
31. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(11):e276-e288. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2022;22(10):e279. PMID: 32818434; PMCID: PMC7431129.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30651-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30651-4)
32. Graciano-Machuca O, Villegas-Rivera G, López-Pérez I, Macías-Barragán J, Sifuentes-Franco S. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Role of Oxidative Stress. *Front Immunol*. 2021;12:723654.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.723654>
33. Zhang SY, Zhang Q, Casanova JL, Su HC; COVID Team. Severe COVID-19 in the young and healthy: monogenic inborn errors of immunity? *Nat Rev Immunol*. 2020;20(8):455-456.
<https://doi.org/10.1038/s41577-020-0373-7>
34. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383(4):334-346.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680>
35. Zeichner SL, Cruz AT. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and SARS-CoV-2 Serology. *Pediatrics*. 2020;146(6):e2020032888.
<https://doi.org/10.1542/peds.2020-032888>

36. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, Javouhey E, Madhi F, et al. Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA*. 2021;325(9):855-864. Erratum in: *JAMA*. 2021;326(1):90. PMID: 33523115; PMCID: PMC7851757. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0694>.
37. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(11):1791-1805. <https://doi.org/10.1002/art.41454>
38. Choe YJ, Choi EH, Choi JW, Eun BW, Eun LY, et al. Surveillance of COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, South Korea. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(4):1196-1200. <https://doi.org/10.3201/eid2704.210026>

Информация об авторах

Беседина Елена Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней №1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, besedina-dasha@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7043-9789>

Бадьян Александра Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней №1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, alex.badyan@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4754-8156>

Пискунова Светлана Геннадьевна, к.м.н., Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; odbrnd@donpac.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4636-7612>

Дудникова Элеонора Васильевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней №1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; kaf.det.bol.1@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3205-5148>

Коваленко Василиса Николаевна, студент, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; Kovalenko_v@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8795-336X>

Инкин Алексей Михайлович, студент, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; inkina.lena@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0008-7755-9343>

Вклад авторов

Е.А. Беседина, А.С. Бадьян — написание текста рукописи;

С.Г. Пискунова, Э.В. Дудникова — разработка дизайна исследования;

В.Н. Коваленко, А.М. Инкин — обзор публикаций по теме статьи.

Information about the authors

Elena A. Besedina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Children's Diseases No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; besedina-dasha@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7043-9789>

Aleksandra S. Badyan, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Childhood Diseases No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; alex.badyan@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4754-8156>

Svetlana G. Piskunova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; odbrnd@donpac.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4636-7612>

Eleonora V. Dudnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Diseases No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; kaf.det.bol.1@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3205-5148>

Vasilisa N. Kovalenko, student Department of Childhood Diseases No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; Kovalenko_v@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8795-336X>

Alexey M. Inkin, student Department of Childhood Diseases No. 1, Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; inkina.lena@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0008-7755-9343>

Authors' contribution

S.G. Piskunova, E.V. Dudnikova — research design development;

E.A. Besedina, A.S. Badyan — writing the text of the manuscript;

V.N. Kovalenko, A.M. Inkin — review of publications on the topic of the article.

Поступила в редакцию / *Received*: 09.02.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 27.02.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 01.03.2023