УДК 616-002-031.13-06:[616.98:578.834COV]-06]-053.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.6.2021.242331>

Горелкин И.И., Капуста В.Н., Буйный И.А., Бахтина Е.В., Жмыхова С.А.

Коммунальное некоммерческое предприятие «Городская детская больница № 5» Запорожского городского совета, г. Запорожье, Украина

Мультисистемный воспалительный синдром у детей, связанный с COVID-19

Резюме. Коронавирусная болезнь тяжело протекает у пожилых людей и у лиц с хроническими заболеваниями, такими как сахарный диабет, болезни сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, онкологические заболевания. Общепринято, что у детей COVID-19 протекает в намного более легкой форме, а часто даже бессимптомно. Но есть часть детей, у которых на фоне перенесенной коронавирусной инфекции отмечалось развитие мультисистемного воспалительного синдрома (MIS-C). Патифизиология до конца не изучена. Существует несколько гипотез о механизмах развития MIS-C. Предполагается, что синдром развивается вследствие чрезмерного иммунного ответа на вирус. Имея некоторые схожие механизмы с болезнью Кавасаки, синдромом активации макрофагов, развитие MIS-C все же демонстрирует существенные отличия. Полиорганное поражение возникает из-за системного воспаления, гипоксии, тканевой ишемии. Вследствие этого развивается синдром полиорганной недостаточности. Клинические проявления специфичны и отображают изменения во всех системах организма. Лабораторно отмечается повышение воспалительных маркеров, трансаминаз, креатинина, мочевины, нарушения со стороны системы коагуляции. Лечение мультисистемного воспалительного синдрома состоит из иммуномодулирующей и глюкокортикоидной линий терапии. Также назначаются антибиотики, антикоагулянты, дезагреганты, при явлениях почечной недостаточности — заместительная диализная терапия. В статье описаны случаи успешного лечения детей с мультисистемным воспалительным синдромом, связанным с COVID-19, которые показывают, что MIS-C может скрываться под маской большого количества заболеваний. Следует обратить внимание на необходимость госпитализации таких больных в стационар с возможностью проведения гемодиализа, разных вариантов подхода к лечению, на важность почечной заместительной терапии. При выполнении вышеперечисленных требований возможно добиться полного излечения больных.

Ключевые слова: интенсивная терапия; гемодиализ; дети; коронавирус

В этом году весь мир столкнулся с тяжелым течением COVID-19. Особенно тяжело это заболевание протекает у пожилых людей и у лиц с хроническими заболеваниями, такими как сахарный диабет, болезни сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, онкологические заболевания. Общепринято, что у детей коронавирусная болезнь протекает в намного более легкой форме, а часто даже бессимптомно. Но также есть дети, у которых на фоне перенесенной коронавирусной инфекции отмечалось развитие мультисистемного воспалительного синдрома (MIS-C). Впервые этот синдром был описан в апреле 2020 г.

Патифизиология: до конца не изучена. Существует несколько гипотез о механизмах развития MIS-C. Предполагается, что синдром развивается вследствие чрезмерного иммунного ответа на вирус. Имея

некоторые схожие механизмы с болезнью Кавасаки, синдромом активации макрофагов, развитие MIS-C все же демонстрирует существенные отличия. Полиорганное поражение возникает вследствие гиперергического системного воспаления, гипоксии, тканевой ишемии. Вследствие этого развивается синдром полиорганной недостаточности разной степени выраженности.

Клинические проявления MIS-C:

- лихорадка более 3 дней;
- двусторонний негнойный конъюнктивит;
- сыпь, шелушение околоногтевых зон, поражение ротовой полости, «клубничный» язык, отеки кистей и стоп;
- признаки дисфункции миокарда, перикардита, вальвулита, сердечной недостаточности;

— признаки почечной недостаточности, вплоть до анурии;

- отечный синдром;
- гипотония;
- одышка;
- спутанность сознания;
- судороги;
- головная боль;
- рвота;
- синкопальные состояния;
- боль в животе;
- гепатомегалия;
- диарея;
- конъюнктивит;
- кашель;
- лимфаденопатия;
- припухлость в области шеи;
- боль в горле;
- выраженные миалгии, артралгии;
- общая гиперестезия.

Лабораторно отмечают: лимфопения, моноцитопения, нейтрофилез с выраженным сдвигом лейкоформулы влево, умеренная анемия, тромбоцитопения, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), D-димера, ферритина, прокальцитонина, интерлейкина-6; снижение содержания альбумина, повышение трансаминаз, концентрации мочевины и креатинина.

Дифференциальная диагностика:

1. Болезнь Kawasaki.
2. Аппендицит.
3. Острая кишечная инфекция.
4. EBV-инфекция.
5. Сепсис.
6. Корь.
7. Скарлатина.
8. Синдром Лайелла.
9. Вирусный менингит.
10. Энцефалит.
11. Геморрагический инсульт.
12. Гемолитико-уремический синдром.
13. Коллагенозы, болезнь Стилла.
14. Васкулиты.
15. Синдром активации макрофагов.
16. Синдром токсического шока.

Лечение мультисистемного воспалительного синдрома:

Иммуномодулирующая терапия:

Первая линия терапии — иммуноглобулин человека внутривенный в дозе 1–2 г/кг, которая может быть введена за один раз либо распределена в зависимости от клинической картины. Введение второй дозы иммуноглобулина может быть рассмотрено у пациентов, которые не отреагировали должным образом на первую дозу. Перед введением иммуноглобулина пациентам с шоком следует оценить сердечную функцию и жидкостный баланс. Иммуноглобулин следует вводить, когда сердечная функция будет восстановлена.

Вторая линия терапии — использование системных кортикостероидов (например, метилпреднизолон

2–30 мг/кг/сут, независимо от потребности в кислороде) у пациентов, у которых отсутствует эффект через 24 часа после введения иммуноглобулина (тахикардия, необходимость вазоактивной поддержки), особенно у детей с лихорадкой.

Глюкокортикоиды в низких и средних дозах могут рассматриваться для лечения мультисистемного воспалительного синдрома. Пульс-терапия глюкокортикоидами в высоких дозах может быть вариантом лечения пациентов с жизнеугрожающими осложнениями, такими как шок, особенно если пациенту требуется введение высоких или повторных доз инотропов и/или вазопрессоров.

Дозы кортикостероидов должны постепенно снижаться в течение 2–3 недель, с учетом результатов лабораторных анализов и состояния сердечно-сосудистой системы.

В нашем отделении анестезиологии и интенсивной терапии и ХД пролечено несколько детей с данным заболеванием.

Для примера приводим следующие случаи.

1. Ребенок К., 5 лет, поступил в нашу клинику с первоначальным диагнозом: скарлатина. Окончательный клинический диагноз: мультисистемный воспалительный синдром у детей, связанный с коронавирусной инфекцией. Из анамнеза: заболела 7 дней назад, когда появились боль в горле, повышение температуры до фебрильных цифр, сыпь по всему телу, снижение темпа диуреза. Месяц назад перенесла коронавирусную инфекцию. При поступлении состояние тяжелое, обусловлено дегидратацией, интоксикационным синдромом, вторичными неврологическими и кардиологическими нарушениями. В сознании, вялая, заторможенная. На осмотр и манипуляции реагирует криком и плачем. Острой очаговой неврологической симптоматики нет. Аппетит резко снижен. Полиадения. Явления геморрагического стоматита. Миотонус равномерно снижен. Кожные покровы бледные, с мраморным рисунком. Мелкопластинчатое шелушение. Дыхание спонтанное, через естественные дыхательные пути, тахипноэ. Аускультативно жесткое, проводится с 2 сторон, хрипов нет. Гемодинамика: артериальная гипотензия. Тахикардия. Живот мягкий, поддутый. Увеличение печени до +5 см ниже реберной дуги. Диурез снижен до анурии.

Лабораторно: при поступлении общий анализ крови (ОАК): гемоглобин — 85, эритроциты — 2,9, гематокрит — 0,25, тромбоциты — 126, лейкоциты — 16, СОЭ — 18, п/ядерные — 24, с/ядерные — 62, лимфоциты — 9, моноциты — 2.

Биохимически: при поступлении белок — 57, К — 3,5, Na — 129, Cl — 105, мочевины — 36, креатинин — 381, АЛТ — 0,12, АСТ — 0,14, тимоловая проба — 3,1, общий билирубин — 12. В коагулограмме — гиперкоагуляция.

Кислотно-щелочное состояние (КЩС) — декомпенсированный метаболический ацидоз.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) на SARS-CoV-2 отрицательная. IgG на коронавирусную инфекцию положительный, IgM — отрицательный.

За время нахождения в клинике состояние значительно улучшилось. Проведены 2 сеанса гемодиализа (ГДФ), после чего в течение 10 дней регрессировали проявления почечной, кардиореспираторной недостаточности. Сыпь полностью регрессировала, сознание восстановилось полностью, без неврологического дефицита.

Получала терапию: гепарин 100–150 ед/кг/сут, дипиридамол 5 мг/кг/сут, глюкокортикостероиды (ГКС) 5 мг/кг/сут (по преднизолону), сбалансированные кристаллоиды, эмпирически цефтриаксон, вазопрессоры (дофамин), интермиттирующий гемодиализ в режиме ГДФ — два сеанса.

В состоянии ближе к удовлетворительному переведена в соматическое отделение, выписана из клиники через 15 дней с момента поступления.

2. Ребенок П., 16 лет, поступил в отделение с предварительным диагнозом: острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), менингит? Окончательный клинический диагноз: мультисистемный воспалительный синдром у детей, связанный с коронавирусной инфекцией. За несколько дней перед госпитализацией появились жалобы на головную боль, повышение температуры тела до 39 °С, снижение аппетита, вялость. Из анамнеза: перенесла коронавирусную инфекцию в легкой форме 3 недели назад. Поводом для госпитализации были нарастающий интоксикационный синдром, потеря сознания, тонико-клонические судороги.

При поступлении объективно ребенок резко вялый, апатичный, выраженные менингеальные знаки. Кожные покровы бледные, множественные элементы пятнисто-папулезной сыпи. Выраженное тахипноэ. Гипотония. Тоны глухие, тахикардия. Живот мягкий, доступен пальпации, поддут. Гепатомегалия. Диурез снижен.

Выполнена люмбальная пункция, результат отрицательный. На УЗИ кардиомегалия, гидроперикард.

ПЦР на SARS-CoV-2 отрицательная, IgG на коронавирусную инфекцию положительный, IgM — отрицательный.

Лабораторно: при поступлении ОАК: гемоглобин — 115, эритроциты — 4,0, гематокрит — 0,35, тромбоциты — 90, лейкоциты — 13,9, СОЭ — 40, метамиелоциты — 1, п/ядерные — 57, с/ядерные — 38, лимфоциты — 2, моноциты — 1.

Биохимически: при поступлении белок — 50, К — 3,9, Na — 137, Cl — 107, мочевины — 20, креатинин — 208, АЛТ — 1,2, АСТ — 0,7, тимоловая проба — 1,1, общий билирубин — 10. В коагулограмме — выраженная гиперкоагуляция. D-димер — 4250, прокальцитонин — 0,40, СРБ — 344.

КЩС — метаболический ацидоз.

Получал терапию: заместительная иммунотерапия 2 г/кг внутривенно в течение 2 дней, гепарин 100–150 ед/кг/сут, дипиридамол 5 мг/кг/сут, метилпреднизолон 1 г/сут с постепенным уменьшением с 6-го дня, сбалансированные кристаллоиды, эмпирически цефтриаксон, вазопрессоры (дофамин, мезатон), диуретики.

За время нахождения в клинике динамика положительная в виде полного регресса кардиореспиратор-

ных, неврологических нарушений, купирование интоксикационного синдрома. Диурез восстановился без необходимости гемодиализа. Спустя 11 дней с момента госпитализации ребенок переведен в соматическое отделение, через 4 дня выписан домой с полным выздоровлением.

3. Ребенок С., 12 лет, поступила в отделение с диагнозом: ОРВИ, судорожный синдром. Окончательный клинический диагноз: мультисистемный воспалительный синдром у детей, связанный с коронавирусной инфекцией. Из анамнеза болезни: в течение последней недели беспокойный сон, делириозные состояния при пробуждении. Накануне отмечался подъем температуры до 39 °С. Перед поступлением развились тонико-клонические судороги, что и стало поводом для госпитализации. Месяц назад вся семья переболела коронавирусной инфекцией, лабораторно подтвержденной.

При поступлении состояние тяжелое за счет выраженного интоксикационного синдрома, неврологических нарушений. Ребенок резко вялый, периодически дезориентированный, очаговой симптоматики нет. Кожные покровы бледные, элементы пятнисто-папулезной сыпи. Дыхание спонтанное, эффективное. Гипотония. Тоны глухие, тахикардия. Гепатомегалия. Живот мягкий, доступен пальпации, поддут. Диурез достаточный.

ПЦР на SARS-CoV-2 отрицательная. IgG на коронавирусную инфекцию положительный, IgM — отрицательный.

Лабораторно: при поступлении ОАК: гемоглобин — 98, эритроциты — 3,5, гематокрит — 0,33, тромбоциты — 95, лейкоциты — 21,8, СОЭ — 18, метамиелоциты — 3, п/ядерные — 43, с/ядерные — 37, лимфоциты — 3, моноциты — 2.

Биохимически: при поступлении белок — 51, К — 4,6, Na — 139, Cl — 107, мочевины — 8,3, креатинин — 90, АЛТ — 7,2, АСТ — 4,7, тимоловая проба — 4,1, общий билирубин — 19. В коагулограмме гиперкоагуляция.

КЩС — декомпенсированный метаболический ацидоз.

Получала лечение: инфузионная терапия рестриктивно, гепатопротекторы, гепарин 100–150 ед/кг/сут, дипиридамол 5 мг/кг/сут, ГКС из расчета 5 мг/кг/сут по преднизолону, эмпирически цефтриаксон.

За время нахождения в клинике динамика положительная. Отмечались в течение 2 дней гипертермия, повторялись эпизоды дезориентированности, которые полностью регрессировали. Судороги не повторялись, интоксикационный синдром купирован. Диурез за время заболевания MIS-C не снижался. Спустя 8 дней с момента госпитализации ребенок переведен в соматическое отделение, через 6 дней выписан домой с полным выздоровлением.

Данные клинические примеры показывают, что MIS-C может скрываться под маской большого количества заболеваний, таких как менингит, скарлатина, корь, синдром Кавасаки, что обусловлено всеобъемлющим характером органного поражения. Велика

значимість подробного изучения анамнеза, которое позволяет вовремя диагностировать MIS-C и назначить терапию. Следует обратить внимание на необходимость госпитализации таких больных в стационар с возможностью проведения гемодиализа при наличии показаний, разные варианты подхода к лечению, важность вовремя начатой почечной заместительной терапии.

При выполнении всех вышеперечисленных требований возможно относительно быстро добиться стабилизации больных с последующим полным излечением без остаточных последствий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. URL: <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>.
2. Carbajal R., Lorrot M., Levy Y. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children rose and fell with the first wave of the

COVID-19 pandemic in France. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apa.15667>.

3. Camila Rosat Consiglio, Nicola Cotugno, Fabian Sardh et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.08.20148353v1.full.pdf>.

4. Lauren A. Henderson, Scott W. Canna, Kevin G. Friedman 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. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41454>

5. Даугурдас Д., Блейк П. Руководство по диализу. М.: Три-ада, 2019. 776 с.

6. Стецюк Е.А. Основы гемодиализа. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001.

7. Мультисистемный воспалительный синдром у детей (MIS-C), связанный с COVID-19. URL: <https://niiioz.ru/upload/medialibrary/a42/a42328fdf29167f1ec09ddceedbae536.pdf>.

Получено/Received 15.04.2021

Рецензировано/Revised 28.04.2021

Принято в печать/Accepted 12.05.2021 ■

I.I. Gorelkin, V.N. Kapusta, I.A. Buyniy, E.V. Bachtina, S.A. Zhmychova
Municipal Children's Hospital 5, Zaporizhzhia, Ukraine

Multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19

Abstract. Coronavirus disease is severe in the elderly and in people with chronic diseases such as diabetes mellitus, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, and cancers. It is generally accepted that in children, COVID-19 is much milder, and often is even asymptomatic. But there are some children who, against the background of the coronavirus infection, developed multisystem inflammatory syndrome (MIS-C). Its pathophysiology is not fully understood. There are several hypotheses about the mechanisms of MIS-C development. It is assumed that the syndrome develops due to an excessive immune response to the virus. Having some similar mechanisms with Kawasaki disease, macrophage activation syndrome, the development of MIS-C still has significant differences. Multiple organ damage occurs due to systemic inflammation, hypoxia, tissue ischemia. As a result, multiple organ dysfunction syndrome develops. Clinical manifestations are specific and

reflect changes in all body systems. Laboratory studies revealed an increase in inflammatory markers, transaminases, creatinine, urea, coagulation disturbances. Treatment of multisystem inflammatory syndrome includes immunomodulatory and glucocorticoid therapies. Antibiotics, anticoagulants, antiplatelet agents are also administered, and in case of renal failure symptoms — dialysis replacement therapy. The article describes cases of successful treatment of children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19, which show that MIS-C can mask a large number of diseases. Attention should be paid to the need for hospitalization of such patients into a unit with the possibility of hemodialysis, to the different approaches to treatment, the importance of renal replacement therapy. If the above requirements are met, it is possible to achieve a complete recovery of patients.

Keywords: intensive care; dialysis; children; coronavirus

Горелкін І.І., Капуста В.М., Буйний І.О., Бахтіна О.В., Жмихова С.А.

Комунальне некомерційне підприємство «Міська дитяча лікарня № 5» Запорізької міської ради, м. Запоріжжя, Україна

Мультисистемний запальний синдром у дітей, пов'язаний з COVID-19

Резюме. Коронавірусна хвороба тяжко перебігає у літніх людей і в осіб із хронічними захворюваннями, такими як цукровий діабет, хвороби серця, хронічна обструктивна хвороба легень, онкологічні захворювання. Загальноприйнято, що в дітей COVID-19 перебігає в набагато легшій формі, а часто навіть безсимптомно. Але є частка дітей, у яких на тлі перенесеної коронавірусної інфекції розвивався мультисистемний запальний синдром (MIS-C). Патофізіологія до кінця не вивчена. Існує кілька гіпотез про механізми розвитку MIS-C. Передбачається, що синдром розвивається внаслідок надмірної імунної відповіді на вірус. Маючи деякі схожі механізми зі хворобою Кавасакі, синдромом активації макрофагів, розвиток MIS-C все ж демонструє істотні відмінності. Поліорганне ураження виникає через системне запалення, гіпоксію, тканинну ішемію. Унаслідок цього розвивається синдром поліорганної недостатності. Клінічні прояви специфічні і відображають зміни в усіх системах

організму. Лабораторно відзначається підвищення запальних маркерів, трансаміназ, креатиніну, сечовини, порушення з боку системи коагуляції. Лікування мультисистемного запального синдрому складається з імуномодуючої і глюкокортикоїдної терапії. Також призначаються антибіотики, антикоагулянти, дезагреганти, при явищах ниркової недостатності — замісна діалізна терапія. У статті описані випадки успішного лікування дітей із мультисистемним запальним синдромом, пов'язаним із COVID-19, які показують, що MIS-C може ховатися під маскою великої кількості захворювань. Слід звернути увагу на необхідність госпіталізації таких хворих у стаціонар із можливістю проведення гемодіалізу, різних варіантів підходу до лікування, на важливість ниркової замісної терапії. При виконанні перерахованих вище вимог можна досягти повного вилікування хворих.

Ключові слова: інтенсивна терапія; гемодіаліз; діти; коронавірус