НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ, ИЛЛЮСТРИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ

doi : 10.52485/19986173_2021_2_127

УДК 616.988-002.6-053.2

¹Казанцева Л.С., ¹Брылева Л.И., ¹Татарников А.Н.,
¹Казанцев В.Н., ¹Веселова Е.В., ²Шаповалов К.Г.

МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19), У ДЕТЕЙ

¹Государственное учреждение здравоохранения
«Краевая клиническая инфекционная больница», Россия, 672042, г. Чита, ул. Труда 21;
²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Резюме. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 потенцирует развитие у генетически предрасположенных пациентов детского возраста тяжелого системного воспалительного синдрома, напоминающего болезнь Kawasaki (БК), часто сопровождаемого шоком. Вначале возникают лихорадка и подъем биомаркеров системного воспаления и миокардиального повреждения, затем быстро прогрессирует острая левожелудочковая недостаточность, и у части больных присоединяются признаки вторичного гемофагоцитарного синдрома (ГФС). Такие пациенты обычно старше 5 лет, у них нередко встречаются гастроинтестинальные симптомы, в анализах крови наблюдаются сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ, тромбоцитоз либо тромбоцитопения, резкий рост уровня СРБ, ЛДГ, ферритина, тропонина, D-димера и, в отличие от классической БК, иногда повышается уровень прокальцитонина (ПКТ). Коронарная дилатация встречается у части этих пациентов. Достаточно эффективным лечением является введение человеческого внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ), при признаках вторичного ГФС – введение дексаметазона, либо пульс-терапия метилпреднизолоном. Дальнейшие исследования необходимы по изучению механизмов мультисистемного воспалительного синдрома (МВС), гипериммунного васкулита и поражения сердца при инфекции COVID-19, которые могут быть полезны для предотвращения неблагоприятных исходов у детей.

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

¹Kazantseva L.S., ¹Bryleva L.I., ¹Tatarnikov A.N.,
¹Kazantsev V.N., ¹Veselova E.V., ²Shapovalov K.G.

MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME ASSOCIATED WITH NOVEL CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19) IN CHILDREN

¹Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Russia, 672042, Chita, 21Truda str.,
²Chita State Medical Academy, Russia, 672000, Chita, 39A Gorky str.

Abstract. The novel coronavirus infection potentiates the development in genetically predisposed patients of a severe systemic inflammatory syndrome, reminiscent of Kawasaki disease (CD), often accompanied by shock. First, there is a fever and an increase in biomarkers of systemic inflammation and myocardial damage, then acute left ventricular failure occurs very quickly, and in some patients signs of secondary hemophagocytic syndrome (HPS) join. Such patients are usually older than 5 years, they often have gastrointestinal symptoms, blood tests show a shift in the leukocyte formula to the left, an increase in ESR, thrombocytosis or thrombocytopenia, a sharp increase in the level of CRP, LDH, ferritin, troponin, D-dimer and, in contrast to the classical BC, sometimes the level of procalcitonin rises. Coronary dilation occurs in a subset of these patients. A fairly effective treatment is the introduction of human IVIG, with signs of secondary HPS - the introduction of dexamethasone, or pulse therapy with methylprednisolone. Further research is needed to investigate the mechanisms of AIM, hyperimmune vasculitis, and cardiac involvement in COVID-19 infection, which may be useful in preventing adverse outcomes in children.

Key words: COVID-19, Kawasaki disease, multisystem inflammatory syndrome, hemophagocytic syndrome, children.

Пандемия COVID-19 выявила болевые точки децентрализованных систем здравоохранения в глобальном мире и провал в научном системном анализе старых и новых инфекций. Восемнадцать лет назад тяжелый острый респираторный синдром (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) оказался недооцененным, и этиопатогенетические научные исследования, проведенные в мире, не были использованы для разработки эффективных средств лечения и профилактики заболевания [1]. Более того, противоэпидемическая тактика в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения и национальных системах здравоохранения в борьбе с пандемией была непоследовательна и опиралась на исторический опыт пандемии гриппа и других эпидемий респираторных инфекций с акцентом на изучение биологии патогена и приспособления социума к установлению с ним биологического и социального равновесия [1]. COVID-19, разрушающий здоровье людей и экономику стран – серьезный вызов, который SARS-CoV-2 бросил мировой науке и медицине [2].

Имеющиеся на сегодня данные свидетельствуют о том, что дети составляют до 10% в структуре инфицированных SARS-CoV-2 и до 2% в структуре пациентов с диагностированными клиническими случаями COVID-19 [3]. В Российской Федерации дети составляют 6-7% зарегистрированных случаев COVID-19 [3]. По-видимому, разнообразие статистики определяется различиями в когортах тестированных на наличие ДНК SARS-CoV-2 пациентов. Заболевание регистрируется, в том числе, и у новорожденных. За весь период пандемии в мировой статистике зарегистрированы единичные смертельные исходы заболевания у детей [3]. Инфекция COVID-19 у детей обычно протекает бессимптомно или легко, с минимально выраженными симптомами, и в первые месяцы от начала эпидемии считалось, что серьезные проблемы возникают лишь у небольшой части детей с коморбидными состояниями [4, 5].

В январе–феврале 2020 г. в Уханьском госпитале, где лечились дети с новой коронавирусной инфекцией (1391 пациент), был зарегистрирован первый смертельный исход у ребенка в возрасте 10 месяцев при явлениях инвагинации и мультиорганной недостаточности, и в этом случае инвагинация тоже была расценена как коморбидное состояние [6]. В марте–апреле 2020 г. в литературе начало стремительно нарастать число публикаций, прежде всего из европейских стран (Италия, Великобритания, Франция), а также из США, об участвовавшем поступлении в отделения неотложной терапии детей с необычным синдромом, связанным с COVID-19 и напоминающим болезнь Кавасаки (БК). Шок при БК (септический шок) развивается с проявлениями острой сердечной недостаточности, гипервоспалительного шока и ГФС [7-10]. Ведущими первоначальными жалобами у этих пациентов были лихорадка, сыпь, боли в животе, рвота и/или диарея [11, 12]. В связи с тем, что данное заболевание ранее не было описано, в публикациях встречались такие названия как «Кавашок (Kawashocky)», «Коронасаки (Coronasacki)», «гипервоспалительный шок у детей с COVID-19», «Кавасаки-подобное заболевание (КПЗ, KLD)», «педиатрическое COVID-19-ассоциированное воспалительное заболевание (PCAID)», «педиатрический мультисистемный воспалительный синдром (PMIS)», «мультисистемный воспалительный синдром у детей (MIS-C)» [13, 14, 15].

Болезнь Кавасаки – один из наиболее распространенных в мире детских васкулитов иммунопатологического генеза. Полные критерии включают лихорадку свыше 38⁰ С в течение ≥ 5 дней плюс ≥ 4 из клинических симптомов: 1) двусторонний конъюнктивит, 2) негнойный шейный лимфаденит, 3) изменения слизистых оболочек рта в виде фарингита либо хейлита, либо глоссита, 4) полиморфную сыпь, 5) эритему либо плотную индурацию ладоней или стоп с последующим шелушением. При неполной форме заболевания (лихорадка в течение 5 дней плюс 2–3 из перечисленных критериев) для постановки диагноза в качестве дополнительных критериев учитывают повышение уровня СОЭ и/или С-реактивного белка (СРБ) в сочетании с такими признаками, как анемия, тромбоцитоз после

7-го дня болезни (изредка тромбоцитопения), гипоальбуминемия, гипертрансминаземия (повышение АЛТ, АСТ), стерильная лейкоцитурия, изменения эхокардиограммы в виде коронарной дилатации, снижения сократительной способности миокарда левого желудочка, митральной регургитации [16].

Шок при БК определяется снижением артериального давления (АД) на 20% и более от минимального возрастного уровня либо присоединением симптомов периферической гипоперфузии. ГФС, или синдром активации макрофагов (САМ), также может осложнять течение БК [17, 18].

По данным L. Verdoni и соавт., в Италии за с 18.02 по 20.04.2020 в провинции Бергамо, наиболее пострадавшей от эпидемии, вызванной SARS-CoV-2, в отделение интенсивной терапии детского подразделения городского госпиталя поступили 10 детей с признаками БК (7 мальчиков, 3 девочки, средний возраст 7,5 лет), хотя за предыдущий 5-летний период там наблюдали только 19 таких детей [19]. Таким образом, ежемесячная заболеваемость БК возросла в период эпидемии 2020 г. в 30 раз в сравнении с доэпидемическим уровнем. При этом в период эпидемической вспышки COVID-19 шок зафиксирован у 5 из 10 пациентов с БК против 0 из 19 в прошлые 5 лет, и САМ – тоже у 5 из 10 против 0 из 19 [19].

В мае 2020 г. в журнале «Circulation» были опубликованы результаты наблюдения 35 детей от 2 до 16 лет. Из сопутствующих заболеваний у детей были избыточная масса тела и бронхиальная астма. Клинические проявления включали боли в животе, рвоту или диарею (у 83% больных), симптомы кардиогенного шока (у 68%), респираторные (у 34%), менингеальные симптомы (у 31%), боли в грудной клетке (у 17%). Признаки БК встречались часто (конъюнктивит у 89%, кожная сыпь у 57%, хейлит у 54%, шейная и брыжеечная лимфаденопатия у 60%), но ни один из пациентов не соответствовал критериям полной формы заболевания. У всех пациентов отмечалось повышение уровня СРБ, D-димера, N-терминальной части прогормона мозгового натрийуретического пептида (BNP) NT-proBNP или BNP, интерлейкина (IL) 6. Повышение уровня тропонина I было незначительным или умеренным. У одного пациента был зарегистрирован подъем сегмента ST на ЭКГ. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) было выявлено снижение систолической функции ЛЖ. Перикардиальный выпот присутствовал в трех случаях. Дилатация коронарных артерий была обнаружена у 17% пациентов. Примерно 80% пациентов нуждались в инотропной поддержке, 29% – в искусственном кровообращении с использованием экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО); 2/3 пациентов требовали ИВЛ. Дети получали терапию ВВИГ, гепарином, глюкокортикостероидами. Пациентам с выраженным воспалительным процессом была назначена терапия анакинрой. У 80 % пациентов отмечалось благоприятное течение болезни. Полное восстановление функции ЛЖ наблюдалось у 71% больных, у 14% сохранялись остаточные легкие или умеренные признаки систолической дисфункции ЛЖ с фракцией выброса >45%. Ни у кого не было зарегистрировано тромботических или эмболических осложнений, летальных исходов [20].

Мы также представляем описание серии клинических случаев мультисистемного воспалительного синдрома у детей.

Клинический случай № 1.

Мальчик Е., 4 года (дата рождения 08.06.2016 г.), по национальности – русский, был госпитализирован в ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» г. Чита 04.02.2021 г. с диагнозом: Коронавирусная инфекция подтвержденная (ИФА – IgG +) COVID-19, тяжелой степени. Осложнение: Мультисистемный воспалительный синдром. Кавасакиподобный синдром. Кардит, острое течение. Реактивный перикардит, экссудативный. Вторичная легочная гипертензия 1 ст. НК 2А.

Заболел 02.02.2021 г., отмечалось повышение температуры до 38,4⁰С. Максимальная гипертермия до 40,0⁰С. 03.02.2021 г. появилась эритематозная сыпь на ладонях и подошвах, усиливающаяся на высоте лихорадки. Амбулаторно получал преднизолон в/м, азитромицин, нурофен, супрастин. Без эффекта. 04.02.2021 г. бригадой СМП доставлен в ГУЗ ККИБ,

госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). При поступлении состояние тяжелое за счет синдрома интоксикации, эритематозной сыпи. Сознание ясное. Вялый, адинамичный. Аппетит снижен. Кожные покровы бледные, сыпь розового цвета по типу эритематозной без зуда на ушных раковинах, кончике носа, губах, ладонях, подошвах и менее выраженная по всему телу. Склеры гиперемированы. Веки пастозные. Губы отечные, ярко-розового цвета. Диффузная гиперемия слизистой оболочки полости рта. Периферические лимфоузлы не увеличены. Температура тела $37,4^{\circ}\text{C}$ после введения глюкокортикостероидов в приемном покое. Дыхание самостоятельное, эффективное. Аускультативно дыхание жесткое, проводится по всем полям равномерно. Хрипов нет. ЧДД=24 в минуту. $\text{SpO}_2=98\%$ без подачи кислорода. Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС=200 уд. в мин. на фоне лихорадки. АД=100/65 мм рт.ст. Язык ярко-розовый. Живот мягкий, не вздут, доступен глубокой пальпации. Печень, селезенка не увеличены. Стула не было. Мочеиспускание свободное. Диурез сохранен. Со слов мамы, прямых контактов ребенка с больными COVID-19 не было, однако он посещал детский сад. Последнее посещение 27.01.2021 г.

При поступлении в анализах крови количество лейкоцитов $16,8 \times 10^9/\text{л}$, сегментоядерных нейтрофилов 75 %, тромбоцитов $177 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 32 мм/ч., биохимические показатели и коагулограмма в пределах нормы, СРБ 24 мг\л, уровень прокальцитонина (ПКТ) ≥ 10 нг\мл, Д-димеров 1000 нг\мл, тропониновый тест отрицательный.

Обследование на COVID-19: ПЦР мазка из носоглотки – РНК SARS-CoV-2 не обнаружено, при ИФА крови специфические Ig M не выявлены, но получен диагностический титр Ig G, коэффициент позитивности (КП) составил 11, свидетельствующий о перенесенной инфекции SARS-CoV-2. По данным ЭКГ: синусовая тахикардия. По Rg-ОГК: усиление легочного рисунка, кардиомегалия.

По данным УЗИ: умеренное количество свободной жидкости в брюшной полости. Увеличение печени, диффузные изменения ее паренхимы. Увеличение селезенки.

При осмотре глазного дна: диски зрительных нервов (ДЗН) бледные, границы ступеванные, срез и калибр артерии не изменен, вены широкие, извитые. Выраженный перипапиллярный отек сетчатки. Ангиопатия сетчатки.

По данным ЭхоКГ: умеренное расширение всех камер сердца, миокард повышенной эхоплотности, утолщен, умеренно снижена сократительная функция обоих желудочков, митральная и трикуспидальная регургитация 2 ст., систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 40 мм.рт.ст, незначительное количество свободной жидкости в полости перикарда. Фракция выброса (ФВ) 56 %.

После консультации кардиолога выставлен диагноз: Кардит, острое течение. Реактивный перикардит, экссудативный. Вторичная легочная гипертензия 1 ст. НК 2А.

На 2-й день пребывания в стационаре в крови начал нарастать уровень лейкоцитов до $23,5 \times 10^9/\text{л}$ (максимально до $36,3 \times 10^9/\text{л}$ на 9-й пребывания), СОЭ до 42 мм/ч. (максимально 48 мм/ч на 14-й день пребывания), уровень тромбоцитов до $586 \times 10^9/\text{л}$, сегментоядерных нейтрофилов до 88%. На 3-й день госпитализации сохранялся повышенный уровень СРБ 24 мг\л, ПКТ ≥ 10 нг\мл., стал положительным тест на миоглобин (+). Уровень печеночных ферментов оставался в пределах нормальных значений. ЛДГ в пределах 562 Ед/л. Уровень ПКТ снизился спустя неделю лечения до ≥ 2 нг\мл. Контроль коагулограммы проводился ежедневно: все показатели были в пределах нормальных значений, несмотря на терапию низкомолекулярными гепаринами. Однократно наблюдался рост АЧТВ до 80,1 с при терапии нефракционированными гепаринами. Уровень Д-димера постоянно колебался от 500 до 1000 нг\мл. По результатам ТЭГ: также были признаки гиперкоагуляции. Однократно был исследован уровень ферритина в крови, который составил 600 мкг/л. Компьютерная томография груди проведена 10.02.21 г.: патологии не выявлено.

Мальчик находился в ОРИТ 12 дней. За время пребывания состояние его оставалось тяжелым, за счет синдрома интоксикации, течения кардита, неврологической симптоматики, нестабильности гемокоагуляции, синдрома энтероколита. Сохранялась выраженная слабость,

безразличие к окружающему, сниженный аппетит. Кожные покровы оставались бледные, сыпь полностью угасла на 7 день пребывания. Несколько дней сохранялась инъекция склер. Наблюдалась отечность лица. Первые 5 дней сохранялась стойкая лихорадка до 40 °С, тахикардия до 150-170 уд. в мин.

Наблюдался обильный жидкий стул до 5-7 раз в сутки со 2-го дня госпитализации. Увеличение печени и селезенки до +2 см. из-под края реберной дуги. Диурез стимулировался.

Проводилась иммунозаместительная, противовирусная, антибактериальная, дезинтоксикационная, кардиометаболическая терапия, а также ребенок получал глюкокортикостероиды, антикоагулянты, дезагреганты, диуретики, сердечные гликозиды и блокаторы протонной помпы.

На фоне терапии состояние ребенка с положительной динамикой, с 6 дня госпитализации купирована лихорадка, ушла отечность, улучшилось самочувствие. В анализах крови на 2 неделе заболевания появился характерный для БК тромбоцитоз ($680 \times 10^9/\text{л}$), сохранялся лейкоцитоз до $13,77 \times 10^9/\text{л}$, ускорение СОЭ до 48 мм/ч, СРБ до 12 мг\л, прокальцитонин ≥ 2 .

По данным ЭхоКГ после 2-х недель лечения в динамике сохранялась дилатация всех полостей сердца, с утолщением межжелудочковой перегородки и повышение эхоплотности миокарда, митральная регургитация 1 ст., трикуспидальная регургитация 1-2 ст., незначительное количество жидкости в полости перикарда, аортальная регургитация 0-1 ст. Ребенок был переведен в кардиологическое отделение многопрофильного стационара.

Клинический случай № 2.

Девочка Ф., 5 лет (дата рождения 01.10.2015 г.), по национальности – русская, госпитализирована в ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» 08.02.2021 г. с диагнозом: Коронавирусная инфекция SARS-Cov-2, подтвержденная (ИФА –Ig G+, Ig M+) COVID19, тяжелой степени. Осложнение: Мультисистемный воспалительный синдром. Острый миокардит. Постковидный нейротоксический синдром. Отек головного мозга. Миалгический синдром.

Заболела в ночь с 04.02.21 на 05.02.21, с повышения температуры до 38,5°С, родители давали панadol, парацетамол. Лихорадка купировалась плохо. 05.02.2021 г. девочка осмотрена участковым педиатром, рекомендован цитовир, лизобакт. Сохранялась лихорадка до 40,0°С, появилась головная боль. 07.02.2021 г. утром состояние без особенностей, к 15 ч. рецидив лихорадки до 40,0°С. 08.02.2021 г. температура тела повышалась до 37,8°С. Сохранялась головная боль, мама давала нурофен, панadol, ибуклин-юниор. Без существенного эффекта. Рвоты, жидкого стула не отмечалось. Утром 08.02.2021 г. начались боли в животе, хирургическая патология исключена, ребенок доставлен в ГУЗ «ККИБ», госпитализирован в ОРИТ.

При поступлении состояние тяжелое за счет основного заболевания, неврологической симптоматики, синдрома интоксикации. В сознании. На вопросы отвечает адекватно. Жалобы на выраженную головную боль, головокружение, снижение аппетита, вялость, слабость. Эмоциональный тонус снижен, плаксива. Ригидность затылочных мышц 1 п/п, Симптомы Кернига (отр.), Брудзинского (отр.). На осмотре ведет себя спокойно. Атаксии, нарушения координации движений нет. Девиации языка нет. Зрачки OD=OS, реакция на осмотр содружественная, нистагма нет. Аппетит снижен. Т-36,4°С. Масса тела ~16 кг.

Кожные покровы розовые, чистые. Тургор тканей удовлетворительный. Конечности теплые. Зев гиперемирован. Носовое дыхание свободное. Дыхание самостоятельное, везикулярное во всех отделах легких, хрипов нет. ЧДД 20 в мин. SpO2 - 98-99% без подачи кислорода. Гемодинамика стабильная. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 133 в мин. АД 107/69 мм рт. ст. Живот не вздут, мягкий, умеренно болезненный, доступен глубокой пальпации во всех отделах. Стула не было. Мочеиспускание самостоятельное, диурез сохранен.

Отмечается прямой контакт с матерью, переболевшей COVID-19 в середине января 2021 г. Также посещает детский сад. Последнее посещение 04.02.2021 г.

При поступлении в анализах крови количество лейкоцитов $12,2 \times 10^9/\text{л}$., сегментоядерных нейтрофилов 80 %, тромбоцитов $54 \times 10^9/\text{л}$., СОЭ 25 мм/ч, в биохимическом анализе крови отмечается повышение АЛТ 97,4, АСТ 78,9, СРБ 24 мг\л, ПКТ ≥ 10 нг\мл., тропониновый тест отрицательный, увеличение АЧТВ до 50,1 с, Д-димеры 500 нг\мл.

Обследование на COVID-19: ПЦР мазка из носоглотки – РНК SARS-CoV-2 не обнаружено, при ИФА крови выявлено SARS-CoV-2-IgG – положительно 13,8 КП, SARS-CoV-2-IgM -положительно 1,7 КП.

По данным ЭКГ: синусовая тахикардия. Нарушение процессов реполяризации миокарда, передней стенки левого желудочка (рис.3). По данным ЭхоКГ: умеренная дилатация всех камер сердца, миокард повышенной эхоплотности, утолщен, митральная регургитация 1-2 ст. систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 33 мм.рт.ст. , фракция выброса (ФВ) 62 %.

Компьютерная томография легких: без патологии, головного мозга: умеренные признаки отека головного мозга.

По данным УЗИ: повышенная пневматизация петель кишечника. Расширение петель кишечника в правых отделах брюшной полости с содержимым ближе к пенистому. Наличие свободной жидкости в брюшной полости в умеренном количестве.

При осмотре глазного дна: диски зрительных нервов бледно-розовые, границы с носовой стороны нечеткие, артерии не изменены, вены напряжены, выраженный перикапиллярный отек сетчатки. Ангиопатия, отек сетчатки.

Спустя сутки лечения у ребенка сохранялись выраженные головные боли, появились жалобы на потерю зрения (со слов ребенка, изображение видела отрывками). Появилась эритематозная сыпь на лице, усиливающаяся на фоне лихорадки. Сыпь полностью ушла спустя 3 дня.

На 2-й день пребывания в стационаре в крови отмечался лейкоцитоз до $21,2 \times 10^9/\text{л}$., СОЭ 25 мм/ч., количество сегментоядерных нейтрофилов 83%, тромбоциты варьировали $42-60 \times 10^9/\text{л}$. Уровень фибриногена был несколько снижен (1,87 г/л). На фоне терапии клексаном максимальный уровень АЧТВ достигал 51,9 с.

На 3-й день уровень СРБ достигал 36 мг\л, ПКТ ≥ 2 нг\мл., уровень АЛТ, АСТ в пределах референсных значений.

К 5-му дню госпитализации уровень тромбоцитов нормализовался. Концентрация Д-димеров снизилась до 250 нг/мл. При контроле ТЭГ: признаки гипокоагуляции. Однократно был исследован уровень ферритина в крови, который составил 560 мкг/л.

Проводилась иммунозаместительная, противовирусная, антибактериальная, дезинтоксикационная, кардиометаболическая терапия. Также ребенок получал глюкокортикостероиды, антикоагулянты, блокаторы протонной помпы; по рекомендациям невролога – холиномиметики и антиоксиданты. С целью обезболивания в первые дни госпитализации дважды вводился трамадол.

Девочка находилась в ОРИТ 7 дней. Состояние ее оставалось стабильно тяжелым за счет неврологической симптоматики, нестабильности гемокоагуляции, интоксикации, болевого синдрома. Неврологическая симптоматика и лихорадка была купирована к 5-му дню терапии. Однократно отмечалось необильное носовое кровотечение. Спустя 2 недели госпитализации в крови отмечался тромбоцитоз, характерный для БК ($600 \times 10^9/\text{л}$), сохранялся лейкоцитоз до $17 \times 10^9/\text{л}$, ускорение СОЭ до 25 мм/ч, СРБ до 12 мг\л. Далее ребенок был переведен в кардиологическое отделение соматического стационара с течением кардита.

Обсуждение. На фоне заболеваемости COVID-19 у детей возможно развитие синдрома системного воспалительного ответа, который обладает рядом перекрестных клинических и лабораторных признаков с БК, часто сопровождается развитием молниеносного шока и тяжелым повреждением миокарда с острой левожелудочковой недостаточностью и, вероятно, связан с генерализованным сосудистым повреждением [21]. Патофизиологической основой этого грозного клинического симптомокомплекса является чрезмерный неконтролируемый дисфункциональный иммунный ответ со стойкой

прогрессирующей активацией лимфоцитов, макрофагов, натуральных киллеров и гиперцитокинемией (цитокиновый шторм). В отличие от взрослых поражение легких у таких детей обычно отсутствует. Механизм запуска системного васкулита при инфекции COVID-19, вероятно, связан с особенностями его проникновения в эпителиальные клетки и клетки сосудистого эндотелия через связывание с рецепторами ACE2 и его воздействием на Т-лимфоциты [21, 22]. О сходстве патофизиологических механизмов мультисистемного воспалительного синдрома (МВС) и БК также свидетельствует однотипный характер преобладающих кардиальных осложнений в виде коронарной дилатации, острой левожелудочковой недостаточности. Тяжесть сосудистых повреждений и молниеносное развертывание шока обусловлены, вероятно, тем, что SARS-CoV-2 вызывает как инфекционный эндотелиит, так и иммуноопосредованное поражение сосудистой стенки у генетически предрасположенных пациентов. О втором механизме свидетельствуют: 1) сроки развития гипервоспалительного шока – у большей части пациентов уже не определяется SARS-CoV-2 методом ПЦР, но присутствуют антитела к нему класса М и/или G; 2) резкое повышение уровня провоспалительных цитокинов и других маркеров системной воспалительной реакции (СРБ, ферритин, D-димеры). Хотя данное состояние у детей встречается редко, оно исключительно опасно ввиду скорости развертывания его жизнеугрожающих проявлений.

Особенностью Kawasaki-подобного синдрома, ассоциированного с инфекцией COVID-19, является высокая частота абдоминальных симптомов и кардиогенного шока [19]. Характерные признаки – очень высокий уровень тропонина I, рост уровня ферритина, трансаминаз, триглицеридов, лактатдегидрогеназы, иногда прокальцитонина (без данных за бактериальную инфекцию), тромбоцитопения, повышение уровня D-димера [23]. Данный синдром разворачивается у детей обычно при отсутствии пневмонии, результат исследования методом ПЦР на SARS-CoV-2 позитивен только у 1/4 заболевших, антитела обнаруживаются у 78% детей [10, 19, 23].

Вместе с тем, полного соответствия Kawasaki-подобного синдрома при COVID-19 классической БК нет не только по причине более старшего возраста основной части пациентов и преобладания неполного числа диагностических симптомов, но и потому, что, несмотря на высочайшую активность воспаления, не описано пока случаев резкой коронарной дилатации и коронарных тромбозов у наблюдаемых детей, хотя обнаружена умеренная дилатация коронарных артерий у части из них.

Лечение МВС по протоколу БК, по данным публикаций, у большинства детей привело к выздоровлению [9, 11, 18, 23], и это также подтверждает патогенетическую общность МВС и БК. Для лечения гемофагоцитарного синдрома (ГФС) может быть применен дексаметазон в сочетании с циклоспорином согласно Федеральным клиническим рекомендациям по гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу [24] либо пульс-терапия метилпреднизолоном. В одной из публикаций из США сообщается об использовании ингибиторов IL-6 (тоцилизумаб или силтуксимаб) у 14 из 186 детей (8%) и ингибитора IL-1Ra (анакинра) у 24 (13%), хотя не приводится сравнительная оценка исходов по отношению к пациентам, не получавшим генно-инженерные препараты [25]. Поскольку у больных отмечается повышение уровня D-димера, проводят лечение гепарином [26]. Большинство пациентов нуждаются в патогенетической терапии острой сердечной недостаточности (внутривенная инфузия допамина либо добутамина, норадреналина/адреналина, милринона, искусственная вентиляция легких, введение диуретиков, оксигенотерапия, у отдельных больных – ЭКМО [26].

Заключение. Несмотря на относительно благоприятное течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей, ее течение может быть ассоциировано с развитием Kawasaki-подобного синдрома. В этом случае наблюдаются жизнеугрожающие полиорганные расстройства, требующие проведения комплексной интенсивной терапии. Ввиду невысокой частоты встречаемости данного синдрома, не представляется возможным подготовка клинических рекомендаций по его лечению существенного уровня доказательности.

Список литературы:

1. Румянцев А.Г. Коронавирусная инфекция COVID-19. Научные вызовы и возможные пути лечения и профилактики заболевания. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020. 7(3). 47-53.
2. Йокота Ш., Куройва Е., Нишиока К. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «цитокиновый шторм». Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. 9(4). 13-25. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25>.
3. Методические рекомендации: особенности клинических проявлений и лечение заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 от 03.07.2020 г.
4. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z., et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020. 145 (6). e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
5. She J., Liu L., Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J. Med. Virol.* 2020 Jul; 92 (7). 747-754.
6. Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y., Qu J., et al. Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team (2020) SARS-CoV-2 Infection in Children. *The New England Journal of Medicine*. 2020. 382 (17). 1663-1665.
7. 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 (4). 499-502.
8. Jones V.G., Mills M., Suarez D., Hogan C.A., Yeh D., Segal J.B., et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp. Pediatr.* 2020. 10 (6). 537-540.
9. Xu S., Chen M., Weng J. COVID-19 and Kawasaki Disease in Children. *Pharmacological Research*. 2020. 159. 104951.
10. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C., Wilkinson N., Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020. 395 (10237): 1607-1608.
11. Toubiana J., Poirault C., Corsia A., Bajolle F., Fourgeaud J., Angoulvant F., et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020. 369. m2094.
12. 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 (Basel)*. 2020. 7 (7). E69.
13. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A., Martelli L., Ruggeri M., Ciuffreda M., Bonanomi E., D'Antiga L. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020 May 13. Epub ahead of print. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
14. Hennon T.R., Penque M.D., Abdul-Aziz R., Alibrahim O.S., McGreevy M.B., Prout A.J., Schaefer B.A., Ambrusko S.J., Pastore J.V., Turkovich S.J., Gomez-Duarte O.G., Hicar M.D. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol*. 2020 May 23:101232. Epub ahead of print. doi: 10.1016/j.ppedcard.2020.101232.
15. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C., Wilkinson N., Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020 May 23. 395(10237). 1607-1608. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
16. Jindal A.K., Paliana R.K., Prithvi A., Guleria S., Singh S. Kawasaki disease: characteristics, diagnosis, and unusual presentations. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2019. 15 (10). 1089-1104.
17. Jin P., Luo Y., Liu X., Xu J., Liu C. Kawasaki Disease Complicated With Macrophage Activation Syndrome: Case Reports and Literature Review. *Front. Pediatr.* 2019. 7. 423.
18. Han S.B., Lee S.Y. Macrophage activation syndrome in children with Kawasaki disease: diagnostic and therapeutic approaches. *World J. Pediatr.* 2020. 10.1007/s12519-020- 00360-6.

19. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A. 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.
20. Belhadjer Z., Méot M., Bajolle F., Khraiche D., Legendre A., Abakka S., Auriau J., Grimaud M., Oualha M., Beghetti M., Wacker J., Ovaert C., Hascoet S., Selegny M., Malekzadeh-Milani S., Maltret A., Bosser G., Giroux N., Bonnemains L., Bordet J., Di Filippo S., Mauran P., Falcone Eicher S., Thambo J.B., Lefort B., Mocerri P., Houyel L., Renolleau S., Bonnet D. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020 May 17. Epub ahead of print. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360.
21. Pons S., Fodil S., Azoulay E., Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit. Care*. 2020. 24 (1). 353.
22. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020. 395 (10234). 1417-1418.
23. Royal College of Paediatrics and Child Health Guidance. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. 2020. Интернет-ресурс. URL: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatricmultisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19> (дата обращения 5.05.2020).
24. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. М., 2014. 10-16.
25. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020. 395 (10229). 1033-1034.
26. Bhattacharjee S., Banerjee M., Pal R. COVID-19-associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Coagulopathy: Targeting the Duumvirate. *Indian Pediatr*. 2020. S097475591600204.

References:

1. Rummyantsev A.G. Coronavirus infection COVID-19. Scientific challenges and possible ways of treatment and prevention of the disease. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2020. 7 (3). 47-53. in Russian.
2. Yokota Sh., Kuroyva E., Nishioka K. New coronavirus disease (COVID-19) and "cytokine storm". Prospects for effective treatment from the point of view of the pathophysiology of the inflammatory process. *Infectious diseases: news, opinions, training*. 2020. 9(4). 13-25. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25>. in Russian.
3. Methodical recommendations: features of clinical manifestations and treatment of a disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children. Version 2, 03.07.2020. in Russian.
4. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z., et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020. 145 (6). e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
5. She J., Liu L., Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J. Med. Virol*. 2020 Jul. 92 (7). 747-754.
6. Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y., Qu J., et al. Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team (2020) SARS-CoV-2 Infection in Children. *The New England Journal of Medicine*. 2020. 382 (17). 1663-1665.
7. 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 (4). 499-502.
8. Jones V.G., Mills M., Suarez D., Hogan C.A., Yeh D., Segal J.B., et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp. Pediatr*. 2020. 10 (6). 537-540.
9. Xu S., Chen M., Weng J. COVID-19 and Kawasaki Disease in Children. *Pharmacological Research*. 2020. 159. 104951.
10. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C., Wilkinson N., Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020. 395 (10237). 1607-1608.

11. Toubiana J., Poirault C., Corsia A., Bajolle F., Fourgeaud J., Angoulvant F., et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020. 369. m2094.
12. 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 (Basel)*. 2020. 7(7). E69.
13. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A., Martelli L., Ruggeri M., Ciuffreda M., Bonanomi E., D'Antiga L. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020 May 13. Epub ahead of print. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
14. Hennon T.R., Penque M.D., Abdul-Aziz R., Alibrahim O.S., McGreevy M.B., Prout A.J., Schaefer B.A., Ambrusko S.J., Pastore J.V., Turkovich S.J., Gomez-Duarte O.G., Hicar M.D. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol*. 2020 May 23. 101232. Epub ahead of print. doi: 10.1016/j.ppedcard.2020.101232.
15. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C., Wilkinson N., Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020 May 23. 395(10237). 1607-1608. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
16. Jindal A.K., Paliana R.K., Prithvi A., Guleria S., Singh S. Kawasaki disease: characteristics, diagnosis, and unusual presentations. *Expert. Rev. Clin. Immunol*. 2019. 15 (10). 1089-1104.
17. Jin P., Luo Y., Liu X., Xu J., Liu C. Kawasaki Disease Complicated With Macrophage Activation Syndrome: Case Reports and Literature Review. *Front. Pediatr*. 2019. 7. 423.
18. Han S.B., Lee S.Y. Macrophage activation syndrome in children with Kawasaki disease: diagnostic and therapeutic approaches. *World J. Pediatr*. 2020; 10.1007/s12519-020- 00360-6.
19. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A. 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.
20. Belhadjer Z., Méot M., Bajolle F., Khraiche D., Legendre A., Abakka S., Auriiau J., Grimaud M., Oualha M., Beghetti M., Wacker J., Ovaert C., Hascoet S., Selegny M., Malekzadeh-Milani S., Maltret A., Bosser G., Giroux N., Bonnemains L., Bordet J., Di Filippo S., Mauran P., Falcone Eicher S., Thambo J.B., Lefort B., Moceri P., Houyel L., Renolleau S., Bonnet D. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020 May 17. Epub ahead of print. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360.
21. Pons S., Fodil S., Azoulay E., Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit. Care*. 2020. 24(1). 353.
22. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020. 395(10234). 1417-1418.
23. Royal College of Paediatrics and Child Health Guidance. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. 2020. URL: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19> (date of access 05/05/2020).
24. Rumyantsev A.G., Maschan A.A. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. M., 2014. 10-16. in Russian.
25. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020. 395 (10229). 1033-1034.
26. Bhattacharjee S., Banerjee M., Pal R. COVID-19-associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Coagulopathy: Targeting the Duovirate. *Indian Pediatr*. 2020. S097475591600204.