

УДК 616.988:578.834-036.21

І.Ю. Авраменко, Н.С. Косминіна, М.В. Стасів, В.Р. Міщук

COVID-19 у дітей: синдром мультисистемної запальної відповіді

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 2(90): 17-23; doi 10.15574/PP.2022.90.17

Для цитування: Авраменко ІЮ, Косминіна НС, Стасів МВ, Міщук ВР. (2022). COVID-19 у дітей: синдром мультисистемної запальної відповіді. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2(90): 17-23. doi 10.15574/PP.2022.90.17.

На відміну від дорослих, діти не так часто інфікуються SARS-CoV-2, захворювання має легкий перебіг, а летальні випадки є поодинокими. Проте в дітей описано нове захворювання, асоційоване із SARS-CoV-2, — мультисистемний запальний синдром (MIS-C). Більшість дітей з MIS-C у світі — чорношкірі або азійської національності.

Мета — проаналізувати особливості перебігу MIS-C у дітей Львівської області.

Матеріали та методи. Проаналізовано медичну документацію 16 дітей за період із вересня 2020 року до січня 2021 року, яких лікували в Коштовому некомерційному підприємстві Львівської обласної ради «Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ», із діагнозом MIS-C, асоційованим із SARS-CoV-2.

Результати. MIS-C діагностувався в 16 дітей (середній вік — $8,2 \pm 0,065$ року, дівчатка:хлопчики — 1:0,6). Жоден із пацієнтів не був «першоджерелом SARS-CoV-2» у сім'ї, а захворів на коронавірусну хворобу після контакту з хворими родичами. Захворювання виникло в 4 (25%) дітей на тлі гострого перебігу коронавірусної хвороби, ще в 4 (25%) дітей — упродовж першого місяця, у 8 (50%) дітей — більш як через місяць після гострої інфекції SARS-CoV-2. У всіх дітей відмічалися фебрильна гарячка і загальна слабкість. Окрім цього, у переважній більшості пацієнтів клінічний перебіг MIS-C характеризувався типовими висипаннями на шкірі й кон'юнктивітом (13 дітей — 81,5%), пастозністю обличчя і набряками дистальних частин кінцівок (11 дітей — 68,75%). Біль у м'язах спостерігався в 9 (56%) дітей, гіперестезія — у 4 (25%) дітей і шлунково-кишкові симптоми — у 8 (50%) пацієнтів. Міокардит діагностувався в 4 (25%) дітей, поширені лінійно-коронарні артерії (2 дітей — 12,5%) та малі аневризми (1 дитина — 6,25%) — у 3 (18,75%) пацієнтів. Усі ці зміни нормалізувалися за 1 місяць після виписки зі стаціонару.

Висновки. MIS-C виникає до 48-го дня після перенесеної гострої коронавірусної хвороби і характеризується типовою клінічною картиною. Лікування людським імуноглобуліном у дозі 1–2 г/кг, глюкокортикостероїдами в дозі 1–2 мг/кг, аспірином 3–5 мг/кг на тлі антибактеріальної терапії є ефективним для превенції змін у коронарних артеріях і для одужання всіх пацієнтів.

Дослідження проведено відповідно до вимог із біоетики, викладених у Гельсінській декларації, та ухвалено комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: COVID-19, педіатричний синдром мультисистемної відповіді, педіатричне мультисистемне запальне захворювання, асоційоване з COVID-19, MIS-C, асоційований з COVID-19.

COVID-19 in children: multisystem inflammatory syndrome

I. Yu. Avramenko, N. S. Kosmylina, M. V. Stasiv, V. R. Mishchuk

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

Unlike adults, children are less likely to get infected SARS-CoV-2, their disease has a mild form and fatal cases are rather rare. However, a new disease associated with SARS-CoV-2, the multisystem inflammatory syndrome (MIS-C), has been described in children. Most children with MIS-C in the world are blacks or Asians.

Purpose — to analyze of peculiarities of MIS-C in children of Lviv region.

Materials and methods. We have analyzed medical records of 16 children who were treated in Communal Non-Commercial Establishment of Lviv Regional Council «Lviv Regional Children Clinical Hospital «OKHMATDYT» in the period from September 2020 to January 2021 with the diagnosis of MIS-C, associated with SARS-CoV-2.

Results. MIS-C was diagnosed in 16 children (average age was $8,2 \pm 0,065$ years, girls:boys = 1:0.6). None of our patients was the «primary source of SARS-CoV-2» in the household but contracted coronavirus disease after a contact with the sick relatives. The disease occurred in 4 (25%) children against the background of acute coronavirus disease, in 4 (25%) more children during the first month and 8 (50%) children more than a month after acute SARS-CoV-2 infection. All children has febrile fever and general weakness. Besides, in most of the patients clinical progression of MIS-C was characterized by typical skin rashes and conjunctivitis (13 children — 81,5%), facial swelling and edema of distal parts of extremities (11 children — 68,75%). Muscle pain was present in 9 (56%) children, hyperesthesia — in 4 (25%) children, gastrointestinal symptoms — in 8 (50%) our patients. Myocarditis was diagnosed in 4 (25%) children, linear dilatation of coronary arteries (2 children — 12,5%) and small aneurysms (1 child — 6,25%) — in 3 (18,75%) our patients. All these changes returned to normal 1 month after discharge from the hospital.

Conclusions. MIS-C response before the 48th day after acute coronavirus disease and is characterized by typical clinical course. Treatment with human immunoglobulin at the dose of 1–2 g/kg, glucocorticosteroids at the dose of 1–2 mg/kg, aspirin 3–5 mg/kg against the background of antibacterial therapy is effective for the prevention of changes in the coronary arteries and for the recovery of all patients.

The research was conducted in accordance with the principles of bioethics set out in the WMA Declaration of Helsinki and Universal Declaration on Bioethics and was approved by the Commission on Ethics of Scientific Research, Experimental Developments and Scientific Works of Danylo Halytsky Lviv National Medical University. The informed consent of the patients was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: COVID-19, pediatric inflammatory multisystem syndrome, pediatric multisystem inflammatory disease, COVID-19 related, MIS-C associated with COVID-19.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вступ

У світі 2019–2020 роки увійдуть в історію медицини, а може, й людства як роки пандемії, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2 [5]. Захворювання характеризується гострими респіраторними симптомами, перебіг є надзвичайно поліморфним: від безсимптомного або доволі легкого до тяжкого зі смертельними наслідками. Порівняно з дорослими діти не так часто інфікуються SARS-CoV-2, захворювання має легкий перебіг, а летальні випадки – поодинокі [13]. Однак у літературі з'явилися повідомлення про нове тяжке захворювання в педіатричній популяції, асоційоване із SARS-CoV-2, яке назвали «педіатричний мультисистемний запальний синдром», або «мультисистемний запальний синдром у дітей» (MIS-C). Це захворювання характеризується різними фенотипами: хвороба Кавасаки (повна або неповна форма), тривала лихоманка з ознаками запалення, синдром токсичного шоку [9]. Перші випадки хвороби Кавасаки, асоційованої з SARS-CoV-2, були описані в Англії, Італії, Франції, у регіонах із найбільшою кількістю інфікованих. Причому більшість дітей з MIS-C були чорношкірими або азійської національності [15]. Тому видається цікавим проаналізувати випадки MIS-C в українських дітей.

Мета дослідження – проаналізувати особливості перебігу MIS-C у дітей Львівської області.

Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано медичні карти стаціонарного хворого 16 дітей віком від 1 до 15 років (середній вік – $8,2 \pm 0,065$ року) за період із вересня 2020 року до січня 2021 року, які лікувалися в Комунальному некомерційному підприємстві Львівської обласної ради «Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ» (КНП ЛОР «ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ») із діагнозом MIS-C, асоційованим із SARS-CoV-2. Серед них було 10 дівчаток і 6 хлопчиків (дівчатка:хлопчики – 1:0,6).

Клінічне дослідження включало огляд, моніторинг температури тіла, частоти дихання, частоти серцевих скорочень, моніторинг насичення артеріальної крові киснем та діурезу.

У лабораторії ДУ «Львівський обласний центр контролю та профілактики захворювань МОЗ України», у взятому з носа та горла матеріалі за допомогою ампліфікатора «CFX96 Touch» («Bio-Rad», США) із використанням «K653», набору реагентів для виявлення РНК

коронавірусу SARS-CoV-2 методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі (науково-виробниче підприємство «Хема», Україна), виявлено РНК вірусу SARS-CoV-2. За допомогою автоматичного аналізатора «ELx800» («Bio Tek Instruments Inc», США), із застосуванням імуноферментних тест-систем, для якісного та напівкількісного визначення антитіл до імуноглобулінів класу G (IgG) для коронавірусу SARS-CoV-2 (ТОВ «Віротест Біореагент»), у венозній крові визначено специфічні до SARS-CoV-2 антитіла методом імуноферментного аналізу.

Решту загальноприйнятих лабораторних досліджень проведено на базі лабораторії КНП ЛОР «ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ»: загальний аналіз крові (гематологічний аналізатор «H18 LIGHT» та реактиви фірми «SFRI», Франція), загальний аналіз сечі (метод мікроскопії), С-реактивний білок (СРБ) – латекс-тест («C-reactive protein – slide» фірми «BioSystem S. A.», Іспанія), біохімічний аналіз крові (автоматичний біохімічний аналізатор «DS-161» фірми «Sinnova», КНР), із визначенням креатиніну («Liquick Cor – CREATININE» фірми «PZ Cormay», Польща), трансаміназ («Liquick Cor – ASAT», «Liquick Cor – ALAT» фірми «PZ Cormay», Польща).

Рентгенографію органів грудної клітки в прямій проєкції проведено на апараті «Axiom Isonos R 100» фірми «Siemens» (Німеччина).

Трансторакальну ехокардіографію (ЕхоКГ) аланінамінотрансферази (АЛТ) проведено на апараті «Esaote My Lab 25 Gold» (Італія) в усіх стандартних проєкціях. Дисфункцію міокарда лівого шлуночка діагностовано при зниженні фракції викиду (ФВ) <55% або сегментарних порушеннях скоротливості. Зворотний потік на мітральному клапані в систолу свідчив про мітральну недостатність [12]. Для оцінки розмірів коронарних артерій та їхньої дилатації чи аневризми використано педіатричний інтернет-калькулятор (Ped(z): <https://www.pedz.de/de/pedz/mmode.html>). Дилатацію коронарних артерій діагностовано при z-score 2–2,5, а малі аневризми – при z-score 2,5-5 [16].

Усі результати статистично опрацьовано за допомогою програмного забезпечення «Excel» із пакетів «Microsoft Office 2016», № ліцензії 00202-50473-09342-AA974. Кількісні ознаки наведено як $M \pm m$ (середнє арифметичне \pm стандартна похибка середнього арифметичного). 95% довірчі інтервали розраховано за методом Вальда, а коли частота ознаки на-

ближалася до 0% або до 100% — методом кутового перетворення Фішера. Вірогідність різниці між групами визначено за допомогою методу χ^2 Пірсона або методу Фішера [2].

Дослідження проведено відповідно до вимог із біоетики, викладених у Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» та «Загальної декларації з біоетики та прав людини» (ЮНЕСКО). Дослідження ухвалено комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, протокол № 8 від 23 листопада 2020 року. Батьки пацієнтів висловили згоду на обстеження їхніх дітей та публікацію результатів дослідження, що зафіксовано письмово.

Результати дослідження та їх обговорення

За віком пацієнти, які лікувалися в КНП ЛОР «ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ», із діагнозом MIS-C, асоційованим із SARS-CoV-2, були поділені таким чином: 4 (25%) дитини — віком 1–5 років, 7 (44%) дітей — віком 6–10 років, 5 (31%) дітей — віком 11–15 років. Усі пацієнти мали причинно-наслідковий зв'язок із коронавірусною інфекцією. У 4 (25%) дітей на момент госпіталізації була позитивна ПЛР до SARS-CoV-2. У решти (12 дітей — 75%) відмічались підвищений рівень IgG до SARS-CoV-2 ($3,78 \pm 0,727$) і коронавірусна інфекція в анамнезі. Жоден із пацієнтів не був «першоджерелом SARS-CoV-2» у сім'ї, а захворів на коронавірусну хворобу після контакту з хворими родичами. Встановлено, що MIS-C виник у 4 (25%) дітей на тлі гострого перебігу коронавірусної хвороби, ще в 4 (25%) дітей — протягом 1-го місяця, у 8 (50%) дітей — за місяць після перенесеної інфекції SARS-CoV-2. Захворювання дебютувало фебрильною гарячкою в 16 (100%) пацієнтів, і на 2-й день хвороби госпіталізували 3 (18%) дітей, на 5–7-й день — 12 (75%) дітей, на 10-й день хвороби з центральної районної лікарні перевели 1 (6,25%) дівчинку. Антибактеріальну терапію на догоспітальному етапі отримувало 7 (43,75%) дітей.

Серед пацієнтів 3 (18,75%) дитини мали ожиріння, причому в 1 дівчинки паралельно діагностували аскаридоз; 1 (6,25%) хлопчик відставав у фізичному розвитку й у віці 10 років мав масу тіла 20 кг ($-3,96$ z-score); 1 (6,25%) дівчинка протягом останніх 3 років лікувалася

з приводу епілепсії; ще 1 (6,25%) дитина мала патологію зору — астигматизм. Клінічні прояви в пацієнтів, окрім гарячки, включали симптоми з боку практично всіх органів і систем. У всіх дітей відмічалася загальна слабкість. Біль у м'язах спостерігався в 9 (56,25%) пацієнтів. У 4 (25%) дітей виявлялася гіперестезія. Серед шлунково-кишкових симптомів у 8 (50%) дітей спостерігався біль у животі, у 8 (50%) дітей — нудота і блювання, а в 6 (37,5%) пацієнтів — діарея. Причому 1 (6,25%) хлопчика скерували для консультації хірурга з підозрою на гостру хірургічну патологію, а в подальшому диференційний діагноз провели з виразково-некротичним колітом. Зміни з боку шкіри та слизових характеризувалися поліморфними висипаннями та кон'юнктивітом (який з'являвся на 4–6-й день хвороби) у 13 (81,25%) дітей, гіперемією губ і язика — у 4 (25%) дітей. В 11 (68,75%) пацієнтів на тлі висипання відмічались пастозність обличчя, набряки кистей і стоп. Тільки в 6 (37,5%) дітей можна було пропальпувати мінімально збільшені шийні лімфатичні вузли. У 4 (25%) дітей відзначалися задишка і кашель. Симптоми з боку нервової системи проявлялися у вигляді головного болю в 4 (25%) пацієнтів, і 9 (56,25%) дітей були патологічно сонливі (табл. 1). В 1 (6,25%) дівчинки був критично тяжкий перебіг захворювання із синдромом токсичного шоку.

У жовтні 2020 року з'явилися перші публікації щодо системного аналізу клінічних, лабораторних особливостей та лікування MIS-C [1,3,7]. Дослідження охопили проміжок часу від січня до липня 2020 року й доволі великі групи пацієнтів. Це дало змогу порівняти наші результати зі світовими (табл. 1). У 2020 р. ми отримали 15-кратне збільшення кількості випадків хвороби Кавасаки в дитячій популяції Львівської області. Відомо, що типову хворобу Кавасаки зазвичай діагностують у дітей віком до 5 років. Натомість у нашому дослідженні було тільки 4 (25%) дитини такого віку.

Звичайно наша когорта в рази менша й, можливо, у подальшому, маючи більшу групу спостереження, наші результати зміняться. Але наші пацієнти порівняно з даними, опублікованими М. Ahmed та співавт. [1], частіше ($p < 0,05$) скаржилися на біль у м'язах, особливо в шиї та в потиличних, що навіть у кількох випадках розцінили як ригідність. У достовірно більшій кількості дітей фіксувалися зміни шкіри й слизових ($p < 0,05$) [7]. Характерно, що в нашій групі частіше спостерігався кон'юнктивіт та полімор-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Клінічні прояви мультисистемного запального синдрому в дітей, які лікувалися у Львівській обласній дитячій клінічній лікарні «ОХМАТДИТ», порівняно з даними системних літературних оглядів

Показник	КНП ЛОР «ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ»	Ahmed M. та співавт. (системний огляд) [1]	Aronoff S.C. та співавт. (системний огляд) [3]	Godfred-Cato S. та співавт. [7]
Кількість дітей, n (%)	16 (100%)	662 (52,3%)	505	570 (55,4%)
Вік, років	8,2±0,065	9,3	8	8
Супутні захворювання, %	37,5 (13,78–61,22)	48 (44,23–51,84)		34 (29,9–38,17)
Біль у м'язах / слабкість, %	100 (94,12–100,00)	13,4 (10,85–16,04)*		
Шлунково-кишкові симптоми, %	50 (25,5–74,5)		79,1 (75,46–82,56)*	90,9 (88,37–93,39)*
Біль у животі, %	50 (25,5–74,5)	73,7 (70,36–77,07)*		61,9 (57,69–66,16)
Діарея, %	37,5 (13,78–61,22)			53,2 (48,81–57,51)
Нудота, блювання, %	50 (25,5–74,5)	68 (64,42–71,53)		61,8 (57,52–65,99)
Шкіра і слизові, %	93,75 (77,21–100,00)			70,9 (66,91–74,84)*
Висипання, %	81,25 (59,2–95,94)	56,2 (52,41–59,97)*	60,2 (55,93–64,47)	55,3 (50,93–59,6)*
Кон'юнктивіт, %	81,25 (59,2–95,94)	51,8 (48,01–55,62)*	52,2 (47,92–56,63)*	48,4 (44,06–52,78)*
Гперемія губ, язика, %	25 (3,78–46,22)	32,6 (29,06–36,2)	43,5 (39,24–47,89)	
Набряки рук і стоп, %	68,75 (46,04–91,46)	19,3 (16,33–22,34)*	47,5 (43,17–51,88)	
Лімфаденопатія, %	37,5 (13,78–61,22)		30,4 (26,48–34,51)	13,3 (10,37–16,3)*
Задишка, %	25 (3,78–46,22)	18,3 (15,33–21,22)		26,1 (22,31–29,97)
Патологічна сонливість, %	56,25 (31,94–80,56)	19,5 (16,47–22,5)*		32,6 (28,54–36,72)
Шок, гіпотонія, %	37,5 (13,78–61,22)	60,1 (56,39–63,85)	72,7 (68,79–76,56)*	49,5 (45,11–53,83)

Примітка: * — достовірна різниця ($p < 0,05$) порівняно з КНП ЛОР «ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ».

фні висипання [1,3,7]. Кількість пацієнтів із набряками кистей і стоп була достовірно більшою, ніж у дослідженні M. Ahmed та співавт., і суттєво не відрізнялася від даних, наведених S.C. Aronoff та співавт. [1,3]. Достовірно менше в наших пацієнтів було симптомів ураження шлунково-кишкового тракту [1,3,7]. Слід припустити, що це може бути пов'язано з однорідністю пацієнтів нашої групи, у яких клінічний перебіг захворювання подібний до повної або неповної форми хвороби Кавасакі. Натомість проведений системний аналіз міг включати дітей не тільки з фенотипом хвороби Кавасакі, але й зі стійкою лихоманкою, міокардитом і синдромом токсичного шоку. Ще одним доказом на користь цієї гіпотези є достовірно нижчий відсоток дітей із шоком у нашому дослідженні порівняно з даними M. Ahmed та співавт. [1].

За результатами лабораторного обстеження (табл. 2), у 12 (75%) дітей спостерігався лейкоцитоз, середня кількість нейтрофілів становила $18,63 \pm 2,21 \times 10^9/\text{л}$, а лімфоцитів — $2,31 \pm 0,49 \times 10^9/\text{л}$. Причому в 7 (43,75%) пацієнтів їхня кількість була нижчою за $1,5 \times 10^9/\text{л}$, з них у 4 (25%) дітей — $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$

($0,29 - 0,62 \times 10^9/\text{л}$). СРБ як біомаркер запалення був підвищеним у 14 (87,5%) дітей (середнє значення — $151,63 \pm 10,083 \text{ мг/л}$). Знижений рівень гемоглобіну спостерігався в 7 (43,75%) пацієнтів (середнє значення — $93,71 \pm 1,16 \text{ г/л}$). У 10 (62,5%) дітей кількість тромбоцитів була $< 150 \times 10^9/\text{л}$ ($148,27 \pm 22,522 \times 10^9/\text{л}$). У 6 (37,5%) дітей визначався підвищений рівень креатиніну в сироватці крові ($> 120 \text{ ммоль/л}$), концентрація АЛТ була незначно підвищеною в 5 (31,25%) дітей, а підвищений рівень аспартатамінотрансферази (АСТ) спостерігався в 9 (56,25%) пацієнтів.

Якщо порівняти з даними американських та європейських метааналізів, то, на відміну від показників, наведених M. Ahmed та співавт., у нашій групі дітей спостерігався достовірно вищий лейкоцитоз і достовірно нижчий рівень тромбоцитів ($p \leq 0,05$) [1]. Натомість, порівнюючи з величинами, вказаними S.C. Aronoff та співавт., у дітей нашої групи на тлі достовірно вищої кількості лейкоцитів та СРБ абсолютне число лімфоцитів було втричі більшим ($p \leq 0,05$) [3]. Можливо, у цій ситуації важливо, на який день захворювання і на який день гарячки бу-

Таблиця 2

Клініко-біохімічні лабораторні показники в дітей з мультисистемним запальним синдромом, які лікувалися у Львівській обласній дитячій клінічній лікарні «ОХМАТДИТ»

Показник	M±m	n	%	
Лейкоцити	у нормі (5,5–12,0×10 ⁹ /л)	9,07±0,71	4	25,00
	лейкоцитоз (>12,0×10 ⁹ /л)	25,49±2,41*	12	75,00
Лімфопенія (<1,5×10 ⁹ /л)	0,82±0,18*	7	43,75	
Гемоглобін (<100 г/л)	93,71±1,16*	7	43,75	
Тромбоцити (<150×10 ⁹ /л)	102,8±13,07	10	62,50	
Креатинін (<120 μмоль/л)	145,8±8,93*	6	37,50	
АЛТ (<30 Од/л)	49,96±8,64	5	31,25	
АСТ (<30 Од/л)	61,43±9,71*	9	56,25	
СРБ (мг/л)	151,63±10,083*	14	87,50	

Примітки: M±m — середнє арифметичне ± стандартна похибка середнього арифметичного; n — абсолютна кількість пацієнтів; % — відсоткове значення; * — достовірна різниця (p<0,05) порівняно з референсним значенням аналізу.

Таблиця 3

Зміни ехокардіографічних показників у дітей з мультисистемним запальним синдромом, які лікувалися у Львівській обласній дитячій клінічній лікарні «ОХМАТДИТ», порівняно з даними J. Bordet та співавторів

Показник	КНП ЛОР «ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ» (n=16)	J. Bordet та співавт. (n=32)
ФВ лівого шлуночка (%)	60,8 (26–74)*	54,8
Дисфункція лівого шлуночка	6 (37,5%)*	13 (41,9%)
Мітральна недостатність	4 (25%)*	16 (51,5%)
Дилатація / малі аневризми коронарних артерій	3 (18,75%)*	5 (16,1%)

Примітка: * — різниця недостовірна (p>0,05) порівняно з даними J. Bordet та співавт. [4].

ли визначені ці показники. Часто в перші 5 днів ми не спостерігали зростання кількості гранулоцитів та фіксували відсутність СРБ. Але вже з 5-го дня гарячкового періоду, особливо за появи висипання, кон'юнктивіту та набряку кистей і стоп, різко наростає лейкоцитоз із нейтрофіліозом, СРБ і знижується кількість тромбоцитів.

Насичення артеріальної крові киснем (SpO₂) у 6 (37,5%) пацієнтів на момент госпіталізації становило <93%, а середнє значення в дітей досліджуваної групи — 87,38±1,23%. У 4 (25%) пацієнтів рентгенологічно підтверджена пневмонія. Половина з них на той момент мала позитивну ПЛР до SARS-CoV-2, тобто гострий перебіг коронавірусної хвороби.

При ЕхоКГ визначалися по 4 (по 25%) випадки зниженої (26–55%) ФВ лівого шлуночка та недостатності мітрального клапана. Міокардит діагностувався в 4 (25%) дітей. Поширені лінійно коронарні артерії (2 дитини — 12,5%) та малі аневризми (1 дитина — 6,25%) відмічалися в 3 (18,75%) наших пацієнтів (табл. 3). Усі ці зміни нормалізувалися за один місяць після виписки зі стаціонару. ЕхоКГ-зміни, виявлені в наших пацієнтів, суттєво не відрізнялися від даних J. Bordet та співавт. [4]. Обмеженням ЕхоКГ є візуалізація тільки початкових сегментів коронарних артерій, тому ми плануємо провести дослідження методом комп'ютер-

ної томографії за 6 міс після одужання, незважаючи на відсутність ЕхоКГ-змін під час контрольного обстеження дітей за місяць після виписки зі стаціонару.

Перші випадки коронавірусної інфекції зафіксовані в Україні наприкінці березня 2020 року. Відтоді їхня кількість невпинно зростала, й перший пік захворюваності на SARS-CoV-2, як в Україні, так і у Львівській області, зареєстрований наприкінці листопада 2020 року. Перший пацієнт, у якого діагностували MIS-C, надійшов до нашої лікарні 1 вересня 2020 року. Тому не можна пов'язати в часі появу MIS-C тільки з пандемією і піком захворюваності на SARS-CoV-2. Враховуючи, що не було змоги провести вірусологічне дослідження, можна припустити, що поява MIS-C у Львівській області пов'язана з певним серотипом вірусу SARS-CoV-2, який, власне, й провокує «неадекватну» імунну відповідь, що спричиняє запалення й системний васкуліт [10]. З іншого боку, MIS-C, подібно до хвороби Кавасакі (етіологія якої не встановлена до сьогодні), призводить до системного васкуліту внаслідок ураження ендотелію, що теж може бути спричинено певним типом вірусу або суперантигеном [14]. Окрім цього, не можна заперечити вплив на формування саме такого типу імунної відповіді комбінованого вірусного навантаження в кожній конкретній популяції. Адже інші віру-

Таблиця 4

Лікувальна тактика пацієнтів із мультисистемним запальним синдромом: Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ» та дані J. Bordet і співавторів

Показник	КНП ЛОР «ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ» (n=16)	J. Bordet та співавт. (n=32)
Механічна вентиляція	1 (6,25%)*	5 (15,6%)
Екстракорпоральна оксигенація	1 (6,25%)	
Інотропна підтримка	1 (6,25%)*	9 (28,1%)
Імуноглобуліни	15 (93,75%)	24 (75%)
Стероїди	16 (100%)	14 (43,8%)
Аспірин	16 (100%)	23 (71,9%)
Антибіотики	16 (100%)	26 (81,3%)
Гепарин	1 (6,25%)	11 (34,4%)

Примітка: * — достовірна різниця ($p < 0,05$) порівняно з даними J. Bordet та співавт. [4].

си, які циркулюють у цьому середовищі, теж можуть мати перехресну реакцію із SARS-CoV-2, що спричинить симптоми MIS-C [4].

Стандартну терапію внутрішньовенно імуноглобуліном (IVIG) у дозі 2 г/кг призначали 7 (43,75%) пацієнтам, IVIG у дозі 1 г/кг — 8 (50%) дітям, 1 (6,25%) дівчинку не лікували IVIG у зв'язку з відсутністю згоди матері. Аспірин отримували всі наші пацієнти: 10 (62,5%) дітей — у дозі 30–50 мг/кг із подальшим зниженням дози до 3–5 мг/кг, решта (6 дітей — 37,5%) — відразу розпочали лікування аспірином у дозі 3–5 мг/кг. Усім дітям парентерально призначали глюкокортикостероїди (ГКС) та антибіотики. А 1 (6,25%) дівчинка в дуже тяжкому стані зі зниженою ФВ до 26% потребувала механічної вентиляції легень, екстракорпоральної оксигенації та інотропної підтримки і отримувала низькомолекулярний гепарин (табл. 4).

Призначаючи лікування нашій групі пацієнтів, ми керувалися рекомендаціями американської кардіологічної асоціації щодо лікування хвороби Кавасакі. Тому початково половина наших пацієнтів отримували стандартну терапію IVIG у дозі 2 г/кг та аспірином у дозі 30–50 мг/кг із подальшим зниженням дози до 3–5 мг/кг для превенції змін у коронарних артеріях. Враховуючи великий об'єм інфузії та зміни з боку серця, повна доза IVIG вводилася за 24–48 год. Але, керуючись клініко-лабораторними показниками та відсутністю на той час досліджень щодо лікування MIS-C, асоційованого з SARS-CoV-2, ми прийняли рішення щодо введення IVIG у дозі 1 г/кг протягом 24 год за умови задовільної динаміки, лабораторних та ЕхоКГ-показників. Тобто ліквідація гарячки та інших симптомів і тенденція до зниження маркерів запалення в дітей без будь-яких ЕхоКГ-змін визначали дозу IVIG в 1 г/кг/24 год. Натомість навіть за відсутності

ЕхоКГ-змін подальша гарячка або симптоми MIS-C були показаннями до продовження лікування IVIG (2 г/кг/48 год). Відповідно до рекомендацій американської асоціації кардіологів щодо лікування хвороби Кавасакі, вводили IVIG із 5-го по 10-й день лихоманки. Жоден із наших пацієнтів не потребував повторного введення IVIG.

У подальшому, згідно з рекомендаціями американських та англійських колег стосовно лікування MIS-C [8], половина наших пацієнтів отримувала аспірин відразу в дозі 3–5 мг/кг. Аналогічно до англійських рекомендацій всім дітям проводили антибіотикотерапію. Низькомолекулярний гепарин призначили єдиній найтяжчій нашій пацієнтці, ФВ у якої знизилася до 26%, а тяжкість стану потребувала екстракорпоральної оксигенації.

І останнє. Застосування ГКС й надалі залишається контроверсійним. У 2014 р. опубліковані результати метааналізу та останніх досліджень показали позитивний вплив ГКС поєднано з IVIG для профілактики утворення аневризми коронарних артерій у тяжких випадках хвороби Кавасакі за високого ризику резистентності організму до IVIG [6]. Однак інша група дослідників, проаналізувавши 80 історій хворіб пацієнтів з аневризмами в коронарних артеріях, зробила висновок: застосування ГКС у гострому періоді хвороби Кавасакі негативно впливає на реконструкцію коронарних артерій [11]. У 2016 р. в Китаї проаналізували 2331 історію хвороби дітей з хворобою Кавасакі. Терапію ГКС визнали незалежним фактором ризику виникнення аневризми і великих аневризми коронарних артерій [12]. Тому, спираючись на результати цих досліджень та враховуючи відсутність резистентності до IVIG у нашій групі, ми вирішили застосовувати стандартні дози ГКС, а не пульс-терапію.

Порівнюючи призначене нами лікування із запропонованим у J. Bordet та співавт. [4], слід зазначити, що наші пацієнти достовірно рідше ($p < 0,05$) потребували механічної вентиляції та інотропної підтримки на тлі лікування IVIG, аспірином, антибіотиками та стандартними дозами ГКС.

Висновки

Синдром мультисистемної запальної відповіді, за результатами нашого дослідження, виник до 48-го дня після перенесеної гострої коронавірусної хвороби і в 12 (75%) дітей, які лікувалися стаціонарно, спостерігався на тлі підвищеної концентрації антитіл до

SARS-CoV-2 класу IgG, а в 4 (25%) дітей — на тлі гострого перебігу коронавірусної хвороби. Клінічний перебіг захворювання в більшості дітей характеризувався фебрильною гарячкою і загальною слабкістю, типовими висипаннями на шкірі, кон'юнктивітом, пастозністю обличчя і набряками дистальних частин рук та ніг. Диференційований підхід до лікування людським імуноглобуліном у дозі 1–2 г/кг, ГКС у дозі 1–2 мг/кг, аспірином 3–5 мг/кг на тлі антибактеріальної терапії виявився ефективним для превенції змін у коронарних артеріях й одужання пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S et al. (2020, Sep). Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 26: 100527. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100527.
- Antomonov MY. (2018). Mathematical processing and analysis of medical and biologic data. 2-d ed. Kyiv: IIC Medinform: 579. [Антомонов МЮ. (2018). Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. 2-е изд. Киев: МИЦ Мединформ: 579].
- Aronoff SC, Hall A, Del Vecchio MT. (2020, Dec 31). The Natural History of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Systematic Review. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 9 (6): 746–751. doi: 10.1093/jpids/piaa112.
- Bordet J, Perrier S, Olexa C, Gerout AC et al. (2021, Mar). Paediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19: filling the gap between myocarditis and Kawasaki? *Eur J Pediatr*. 180 (3): 877–884. doi: 10.1007/s00431-020-03807-0.
- Dong E, Du H, Gardner L. (2020, May). An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. 20 (5): 533–534. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1.
- Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, Tulloh R, Klein NJ, Brogan PA. (2014, Jan). Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 99 (1): 74–83. doi: 10.1136/archdischild-2012-302841.
- Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME et al. (2020, Aug 14). California MIS-C Response Team. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — United States, March–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 69 (32): 1074–1080. doi: 10.15585/mmwr.mm6932e2.
- Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M et al. (2020, Nov). 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*. 72 (11): 1791–1805. doi: 10.1002/art.41454.
- Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, Alibrahim OS et al. (2020, May 23). COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol*: 101232. doi: 10.1016/j.ppedcard.2020.101232.
- Koné-Paut I, Cimaz R. (2020, Jun). Is it Kawasaki shock syndrome, Kawasaki-like disease or pediatric inflammatory multisystem disease? The importance of semantic in the era of COVID-19 pandemic. *RMD Open*. 6 (2): e001333. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001333.
- Millar K, Manlihot C, Yeung RS, Somji Z, McCrindle BW. (2012, Jan 12). Corticosteroid administration for patients with coronary artery aneurysms after Kawasaki disease may be associated with impaired regression. *Int J Cardiol*. 154 (1): 9–13. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.08.070.
- Negishi K, Negishi T, Kurosawa K, Hristova K et al. (2015, Apr). Practical guidance in echocardiographic assessment of global longitudinal strain. *JACC Cardiovasc Imaging*. 8 (4): 489–492. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.06.013.
- Parri N, Lenge M, Buonsenso D. (2020, Jul 9). Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med*. 383 (2): 187–190. doi: 10.1056/NEJMc2007617.
- Shirato K, Imada Y, Kawase M, Nakagaki K, Matsuyama S, Taguchi F. (2014, Dec). Possible involvement of infection with human coronavirus 229E, but not NL63, in Kawasaki disease. *J Med Virol*. 86 (12): 2146–2153. doi: 10.1002/jmv.23950.
- Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kafourou M et al. (2020, Jul 21). PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical Characteristics of 58 Children with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2. *JAMA*. 324 (3): 259–269. doi: 10.1001/jama.2020.10369.
- Zhao CN, Du ZD, Gao LL. (2016, Apr). Corticosteroid Therapy Might be Associated with the Development of Coronary Aneurysm in Children with Kawasaki Disease. *Chin Med J*. 20; 129 (8): 922–928. doi: 10.4103/0366-6999.179801.

Відомості про авторів:

Авраменко Ірина Юрївна — к.мед.н., доц. каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-7812-6602>.

Косминіна Нелія Станіславівна — к.мед.н., асистент каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0003-0422-7002>.

Стасів Марія Володимирівна — асистент каф. дитячих інфекційних хвороб Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-7110-0557>.

Мішук Володимир Ростиславович — к.мед.н., доц. каф. анестезіології та інтенсивної терапії Львівського НМУ імені Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0003-0542-0891>.

Стаття надійшла до редакції 23.01.2022 р.; прийнята до друку 28.04.2022 р.