



МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

Борис А.М.,

**кандидат медицинских наук
заведующий кафедрой**

Резюме

Мультисистемный воспалительный синдром – это редкое, но тяжелое осложнение новой коронавирусной инфекции COVID-19, возбудителем которой является вирус SARS-CoV-2 из семейства *Coronaviridae*. Впервые синдром был описан у детей с COVID-19 и по своим клиническим проявлениям напоминал тяжелую форму болезни Кавасаки. Его отличительными особенностями являются частое повреждение миокарда с острой сердечной недостаточностью и шоком, полиорганная недостаточность, гипервоспалительный и гемофагоцитарный синдромы. Позднее были опубликованы несколько отчетов о подобном мультисистемном воспалительном синдроме у взрослых. До настоящего времени патогенез поражения миокарда и сосудов сердца при этой патологии остается неясным. С учетом тяжести симптоматики лечение пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом часто проводится в отделениях интенсивной терапии и включает в себя инотропную и вазопрессорную поддержку, внутривенный иммуноглобулин, глюкокортикостероиды, антикоагулянты, экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО), вспомогательные устройства для желудочков.

Ключевые слова: мультисистемный воспалительный синдром, инфекция COVID-19, болезнь Кавасаки, дети, взрослые

Введение

В начале пандемии COVID-19 считалось, что заболеваемость COVID-19 среди детей значительно ниже, чем взрослых, и около 90% случаев протекают бессимптомно, в легкой или в среднетяжелой форме с хорошим прогнозом и полным выздоровлением в течение 1-2 недель [1,2]. Однако со временем общее количество детей с инфекцией COVID-19 и риск тяжелых случаев оказались выше, чем предполагалось ранее [3].

Весной 2020 г. появились первые публикации из Италии, Франции, Великобритании и США об участившихся случаях поступления детей и подростков в отделения интенсивной терапии с необычным синдромом, ассоциированным с инфекцией COVID-19. Клиническая симптоматика, схожая с болезнью Кавасаки, часто сопровождалась шоком, тяжелым повреждением миокарда, острой сердечной недостаточностью, гипервоспалительным и гемофаго-

цитарным синдромами [4,5,6]. Позднее были опубликованы несколько отчетов о подобном мультисистемном воспалительном синдроме у взрослых [7].

Мультисистемный воспалительный синдром у детей

Болезнь Kawasaki является одним из самых распространенных детских васкулитов, полные критерии которого включают лихорадку свыше 38⁰С плюс четыре клинических симптома из пяти:

- 1) двусторонний конъюнктивит;
- 2) поражение слизистой ротоглотки (фарингит, хейлит, глоссит);
- 3) негнойный шейный лимфаденит;
- 4) полиморфная сыпь;
- 5) эритема, плотная индурацию ладоней или стоп с шелушением.

К дополнительным критериям диагноза относят повышение СОЭ, С-реактивного белка (СРБ), анемию, тромбоцитоз (редко тромбоцитопению), повышение уровня аминотрансфераз (АЛТ, АСТ), гипоальбуминемию. По результатам эхокардиограммы часто выявляют снижение сократительной способности миокарда левого желудочка, митральную регургитацию [8].

Схожесть клинической картины мультисистемного воспалительного синдрома с болезнью Kawasaki привела к тому, что в период пандемии COVID-19 в 2020 г. в провинции Бергамо (Италия) ежемесячная заболеваемость болезнью Kawasaki среди детей возросла в 30 раз по сравнению с до-эпидемическим уровнем. При этом частыми проявлениями болезни (в 50 % случаев) стали шок и гемофагоцитарный синдром [9].

Схожие клинические случаи были описаны в Великобритании, и ассоциация педиатров предложила рабочие критерии мультисистемного воспалительного синдрома у детей с инфекцией COVID-19 [6,10]:

1) стойкая лихорадка свыше 38,5⁰С в сочетании с высоким уровнем маркеров воспаления (сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ, СРБ ≥ 100 мг/л, лейкопения) и признаками полиорганной недостаточности (шок, сердечная, дыхательная, почечная недостаточность, гастроинтестинальная или неврологическая симптоматика);

2) исключение бактериального сепсиса, синдрома токсического шока стафилококковой либо стрептококковой этиологии, а также других вирусных инфекций, вызывающих миокардит (энтеровирусы и др.);

3) результат ПЦР-теста на SARS-CoV-2 может быть как положительным, так и отрицательным.

При постановке диагноза учитывают клинические, лабораторные и эпидемиологические данные (табл.1) [6,10].

Среди описанных случаев мультисистемного воспалительного синдрома у детей выделяют три группы пациентов [6,10]:

- 1) с шоком на фоне левожелудочковой дисфункции и повышения уровня маркеров миокардиального повреждения;
- 2) с клинической картиной болезни Kawasaki;
- 3) с лихорадкой и высоким уровнем маркеров воспаления без шока и признаков болезни Kawasaki.

Таблица 1 – Диагностические критерии мультисистемного воспалительного синдрома у детей

Критерии	Показатели
Клинические	Пациент <21 года
	+ Лихорадка >38,5°C >1 суток
	+ Потребность в госпитализации
	Плюс ≥ 1 из следующих:
	- гипотензия или шок
	- признаки поражения сердца – миокардит, перикардит, вальвулит
	- высокий тропонин/натрийуретический пептид, изменения коронарных артерий и др.
	или
	Плюс ≥ 2 из следующих:
	- признаки воспаления слизистых оболочек полости рта или кожи конечностей
	- макулопапулезная сыпь
	- двусторонний негнойный конъюнктивит
	и
Лабораторные	≥ 2 из следующих:
Стандартные	- сдвиг лейкоцитарной формулы влево (нейтрофилия), лимфопения, тромбоцитопения, гипоальбуминемия, высокий СРБ, увеличение СОЭ, высокий уровень фибриногена, ферритина, D-димера, уровня IL-6, или повышение прокальцитонина
Вирусологические/серологические	Один из следующих тестов на SARS-CoV-2:
	- положительный ПЦР-тест на момент обращения либо в предыдущие 4 недели - обнаружение антител классов M или G
Эпидемиологические	≥ 1 из следующих, в течение 6 недель до начала данных симптомов:
	- близкий контакт с инфицированным пациентом
	- близкий контакт с пациентом с клиническими симптомами COVID-19, находившимся в контакте с лабораторно подтвержденным пациентом с COVID-19
Определение клинического случая	Подтвержденный – клинические, лабораторные и вирусологические/серологические данные
	Вероятный – клинические, стандартные лабораторные и эпидемиологические данные

Аневризмы коронарных артерий были выявлены у части детей во всех трех группах. Основные изменения лабораторных показателей у детей с мультисистемным воспалительным синдромом отражены в таблице 2 [6,10].

Таблица 2 – Лабораторные показатели у детей с мультисистемным воспалительным синдромом

Изменены у большинства пациентов	Изменены у некоторых пациентов
Высокий уровень СРБ	Нейтрофилез (сдвиг лейкоцитарной формулы влево)
Высокий уровень ферритина	Анемия
Высокий уровень D-димера	Тромбоцитопения
Увеличение СОЭ	Высокая активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ)
Лимфопения	Увеличение уровня креатинина
	Высокий уровень тропонина
	Высокая активность креатинфосфокиназы (КФК)
	Высокий уровень триглицеридов
	Высокая активность АЛТ, АСТ
	Высокий уровень интерлейкина-6 (IL-6)
	Высокий уровень интерлейкина-10 (IL-10)
	Протеинурия

У 87% пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом подтверждением инфекции COVID-19 стали IgG-антитела к SARS-CoV-2, положительный тест полимеразной цепной реакции (ПЦР-тест) на SARS-CoV-2 был выявлен только у 26% заболевших. Учитывая высокую долю пациентов с отрицательными результатами ПЦР, клинические руководства рекомендуют шире использовать определение антител к SARS-CoV-2 [6].

Основными отличительными признаками мультисистемного воспалительного синдрома от болезни Kawasaki являются: более высокий средний возраст заболевших, частое развитие шока и гастроинтестинальных симптомов, выраженное повышение маркеров воспаления и миокардиального повреждения. У детей с COVID-19 миокардит чаще всего встречается именно при мультисистемном воспалительном синдроме и может приводить к тяжелой левожелудочковой недостаточности и кардиогенному шоку [11]. Таким образом, мы можем говорить о Kawasaki-подобном синдроме, ассоциированном с SARS-CoV-2. Поражение инфекцией COVID-19 детей старшего возраста может быть связано с большей экспрессией у них ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) рецепторов, с помощью которых вирус проникает в клетку [12].

Мультисистемный воспалительный синдром у взрослых

Особенностью клинической картины мультисистемного воспалительного синдрома у взрослых является преобладание сердечно-сосудистых,

абдоминальных, кожных и неврологических симптомов без признаков тяжелого поражения легких. Были предложены следующие критерии диагноза [7]:

1) тяжелое течение заболевания, требующее госпитализации пациента в возрасте ≥ 21 года;

2) положительный результат теста на текущую или предыдущую инфекцию SARS-CoV-2 (ПЦР или антитела) во время госпитализации или в предыдущие 12 недель;

3) тяжелая дисфункция одной или нескольких систем органов, исключая легкие (например, гипотензия или шок, сердечная недостаточность, артериальный или венозный тромбоз или тромбоэмболия, острое поражение печени, нервной системы);

4) лабораторные признаки тяжелого воспалительного синдрома (например, повышенный уровень СРБ, ферритина, D-димера или интерлейкина-6);

5) отсутствие тяжелого поражения дыхательной системы (для исключения пациентов, у которых воспаление и дисфункция органов могут быть связаны прежде всего с гипоксией тканей).

В половине из описанных в публикациях случаев патология легких отсутствовала. Большинство взрослых пациентов жаловались на лихорадку выше 38°C , шесть из шестнадцати предъявляли жалобы на боли в груди и сердцебиение. У всех пациентов наблюдались признаки поражения сердца: патологические изменения на электрокардиограмме, аритмии, повышенный уровень тропонина, эхокардиографические признаки дисфункции левого или правого желудочка. У тринадцати из шестнадцати пациентов при поступлении наблюдались гастроинтестинальные симптомы, у пяти были признаки поражения кожи и слизистых. Несмотря на минимальные респираторные симптомы, у десяти пациентов наблюдались изменения в легких по типу «матового стекла», а у шести была выявлена жидкость в плевральных полостях. У всех пациентов был получен положительный результат теста на текущую или предыдущую инфекцию SARS-CoV-2 (ПЦР или антитела). У всех пациентов были выявлены повышенные уровни маркеров воспаления (СРБ, ферритина) и D-димера. У десяти из шестнадцати пациентов отмечалась лимфопения [7].

Патогенез поражения миокарда и сосудов

До настоящего времени патогенез поражения миокарда и сосудов при мультисистемном воспалительном синдроме остается неясным. У взрослых пациентов с типичным течением COVID-19 причиной рефрактерной лихорадки и повышения биомаркеров острого воспаления может быть цитокиновой шторм, который характеризуется резким подъемом уровня провоспалительных цитокинов, гиперферритинемией, нестабильностью гемодинамики, явлениями полиорганной недостаточности и неблагоприятным прогнозом. Развитие цитокинового шторма связано прежде всего с гиперактивацией системы врожденного и приобретенного иммунитета, несбалансированным соотношением Т-хелперов 1-го и 2-го типов (CD4 и CD8) в ответ на проникновение SARS-CoV-2 в клетки [13]. Одним из наиболее тяжелых проявлений дисфунк-

ционального иммунного ответа может быть вторичный гемофагоцитарный синдром, для которого характерны высокие уровни цитокинов, СРБ, печеночных трансаминаз, триглицеридов, ферритина, лактатдегидрогеназы, D-димера, цитопения и нарастание признаков полиорганной недостаточности [4].

В патогенезе мультисистемного воспалительного синдрома основное значение имеют чрезмерный иммунный ответ со стойкой прогрессирующей активацией лимфоцитов, макрофагов и естественных киллеров. Поражение легких у пациентов может отсутствовать либо быть незначительным. Проникая в эндотелиальные клетки сосудов через АПФ2 рецепторы, вирус SARS-CoV-2 может повреждать эндотелий, активировать факторы свертывания крови, приводить к тромбоваскулитам легких, сердца, почек, кишечника и других органов. Может иметь значение также иммуноопосредованное поражение сосудистой стенки у генетически предрасположенных пациентов [7]. У взрослых пациентов с COVID-19 отмечается высокая частота сердечно-сосудистых осложнений и повреждение миокарда, на которое указывают резкое повышение уровня тропонинов, признаки острой сердечной недостаточности либо внезапная остановка сердца. Уровень биомаркеров миокардиального повреждения непосредственно коррелирует с тяжестью состояния пациентов и необходимостью пребывания в отделениях неотложной терапии [14,15]. До конца неясно, связано ли повреждение миокарда при SARS-CoV-2-инфекции с прямым внедрением вируса в кардиомиоциты, либо с опосредованным воздействием через другие механизмы [16].

Пока не совсем понятно, является ли мультисистемный воспалительный синдром острым проявлением инфекции COVID-19 или ее продолжением. Период времени от момента заражения до развития клинической симптоматики неизвестен. У пациентов с классической картиной COVID-19 симптомы мультисистемного воспалительного синдрома появлялись через 2-5 недель от начала болезни. Но около половины пациентов не имели предшествующих респираторных симптомов, что затрудняет определение даты первоначального заражения [7]. Поэтому у пациентов с атипичными или поздними проявлениями инфекции COVID-19, включая мультисистемный воспалительный синдром, положительные результаты теста на антитела к SARS-CoV-2 могут иметь решающее значение для диагностики и определения тактики лечения.

Лечение

Чаще всего оказание помощи пациентам с мультисистемным воспалительным синдромом происходит в условиях отделений интенсивной терапии. В зависимости от преобладающей симптоматики лечение и наблюдение пациента должны проводиться командой специалистов, включающих реаниматолога, инфекциониста, кардиолога, невролога, ревматолога и др. В тяжелых случаях пациентам проводится противошоковая терапия, инотропная и вазопрессорная поддержка с применением допамина, норадреналина, милринона. В связи со схожестью клинической симптоматики и патогенеза мультисистемного воспалительного синдрома и болезни Кавасаки, в лечении детей используют большие дозы внутривенного иммуноглобулина (2,0 г/кг/курс). При от-

сутствии гастроинтестинальных жалоб применяют аспирин 30-50 мг/кг/сут до введения внутривенного иммуноглобулина и 5 мг/кг/сут после введения внутривенного иммуноглобулина. Также проводят пульс-терапию метилпреднизолоном или внутривенно назначают дексаметазон коротким курсом. Есть сведения о применении тоцилизумаба [10,17].

Взрослым пациентам с мультисистемным воспалительным синдромом терапия проводится по тем же принципам, что и детям. При необходимости используют искусственную вентиляцию легких и экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО), вспомогательные устройства для желудочков. С целью антикоагулянтной терапии назначают гепарин или низкомолекулярные гепарины [7,10,17].

Заключение

Новая коронавирусная инфекция может осложняться мультисистемным воспалительным синдромом спустя длительный промежуток времени после заражения (иногда несколько месяцев). Тяжелое поражение сердца или нескольких систем органов представляет угрозу для жизни пациента, а патогенетические механизмы повреждений остаются неясными. Период времени от момента заражения до развития клинической симптоматики неизвестен. У пациентов с атипичными или поздними проявлениями инфекции COVID-19, включая мультисистемный воспалительный синдром, положительные результаты теста на антитела к SARS-CoV-2 могут иметь решающее значение для диагностики и определения терапевтической тактики. По данным публикаций применяемое в настоящее время лечение позволяет сохранить жизнь большинству пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом. Тем не менее, для предотвращения неблагоприятных исходов и повышения эффективности лечения необходимы дальнейшие исследования.

Литература

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42.
2. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020;145:e20200702.
3. Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in children: a systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(10):2565-75.
4. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, et al.; California MIS-C Response Team. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children – United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1074-80.
5. Belot A, Antona D, Renolleau S, et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Euro Surveill* 2020;25:2001010.
6. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al.; 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* 2020;324:259-69.
7. Morris SB, Schwartz NG, Patel P, et al. Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with SARS-CoV-2 Infection – United Kingdom and United States, March-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1450-1456.
8. Jindal AK, Pilania RK, Prithvi A, et al. Kawasaki disease: characteristics, diagnosis, and unusual presentations. *Expert. Rev. Clin. Immunol*. 2019;15(10):1089-1104.

Внутренние болезни сегодня : сб. науч. тр., посвящ. 100-летию УО БГМУ

9. 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.

10. Брегель ЛВ, Костик ММ, Фелль ЛЗ и др. Болезнь Кавасаки и мультисистемный воспалительный синдром при инфекции COVID-19 у детей. *Педиатрия им. Г.Н.Сперанского*. 2020;99(6):209-219.

11. Grimaud M, Starck J, Levy M. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARSCoV-2 infection in critically ill children. *Ann. Intensive Care*. 2020;10 (1):69.

12. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA*. 2020; 323 (23):2427-2429.

13. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395 (10229):1033-1034.

14. Bavishi C, Bonow RO, Trivedi V, et al. Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review. *Prog. Cardiovasc. Dis*. 2020; S0033-0620(20)30123-7.

15. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat. Rev. Cardiol*. 2020;17(5):259-260.

16. Zhou R. Does SARS-CoV-2 cause viral myocarditis in COVID-19 patients? *Eur. Heart J*. 2020;41(22):2123.

17. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020;369:m2094.