



Коломиец Н.Д.¹ ✉, Романова О.Н.², Савицкий Д.В.³, Гасич Е.Л.⁴, Дашкевич А.М.⁵,
Кастюкевич Л.И.², Булда К.Ю.⁴

¹ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Городская детская инфекционная клиническая больница, Минск, Беларусь

⁴ Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии, эпидемиологии,
вирусологии и микробиологии Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и
общественного здоровья, Минск, Беларусь

⁵ Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья,
Минск, Беларусь

Эпидемиология и клинико-лабораторная характеристика мультисистемного воспалительного синдрома у детей в условиях циркуляции SARS-CoV-2

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста – Коломиец Н.Д., Романова О.Н.; сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста – Савицкий Д.В.; сбор и обработка материала – Гасич Е.Л.; сбор и обработка материала – Дашкевич А.М.; статистическая обработка данных – Кастюкевич Л.И.; редактирование текста, сбор и обработка материала – Булда К.Ю.

Подана: 20.11.2024

Принята: 09.12.2024

Контакты: ndkolomiets@mail.ru

Резюме

Введение. Мультисистемный воспалительный синдром у детей является редким, но тяжелым осложнением COVID-19.

Цель. Выявить особенности эпидемиологии и клинико-лабораторных характеристик мультисистемного воспалительного синдрома у детей на фоне циркуляции ведущих штаммов SARS-CoV-2.

Материалы и методы. В исследование включен 81 ребенок с мультисистемным воспалительным синдромом, находившийся на стационарном лечении в учреждении здравоохранения «Городская детская инфекционная клиническая больница» (ГДИКБ) г. Минска, Республика Беларусь, с мая 2020 по май 2023 г. Пациентам проводились следующие исследования: общий анализ крови с подсчетом уровня тромбоцитов и формулы, скорости оседания эритроцитов (СОЭ); биохимическое исследование крови с определением уровня С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКЦ) мочевины, креатинина, функциональных тестов печени (АЛТ, АСТ); лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ферритина, креатининфосфокиназы (КФК и КФК МФ), белка, альбумина; коагулограмма с определением протромбинового времени, международного нормализованного отношения, активированного частичного тромбопластинового

времени, фибриногена, Д-димеров; определение показателей кислотно-основного состояния (КОС): Ph, лактат, натрий, гидрокарбонат, избыток/дефицит буферных оснований; компьютерная томография (КТ) или рентгенография грудной клетки (X-Ray ОГК); электрокардиограмма (ЭКГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца с доплерографией и органов брюшной полости.

Вирусологическое обследование включало определение РНК SARS-CoV-2 и РНК вирусов гриппа в полимеразной цепной реакции (ПЦР); экспресс-определение антигена вируса гриппа и антител IgM и IgG к SARS-CoV-2. Тестирование на другие патогенные микроорганизмы проводили общепринятыми бактериологическими методами. Клиническим материалом для перечисленных исследований являлся биологический материал из слизистой носо-, ротоглотки, крови, спинномозговой жидкости.

Результаты и обсуждение. Данные системы эпидемиологического надзора показывают, что за период май 2020 – ноябрь 2023 г. на территории Республики Беларусь 4 раза происходила смена циркулирующих доминирующих штаммов SARS-CoV-2: «ухань» (февраль 2020 – февраль 2021 г.), «альфа» (февраль 2021 – июль 2021 г.), «дельта» (июль 2021 – ноябрь 2021 г.) и «омикрон» (декабрь 2021 г. – по настоящее время). Первые случаи MIS-C у детей стали регистрироваться через 2,7 месяца от начала эпидемии в стране и через месяц после выявления COVID-19 у детей, что вполне согласуется с данными других исследований [16, 37, 38]. Наибольшее количество пациентов – 40 (49%) из 81 – диагностировано в период циркуляции штаммов «ухань» SARS-CoV-2. Клинически преобладал фенотип MIS-C подобно полной и неполной болезни Kawasaki у 65 (80%) детей, неспецифический фенотип в виде наличия признаков шока – у 16 (20%). В первые 3 волны доминирующих штаммов SARS-CoV-2 («ухань» (февраль 2020 – февраль 2021 г.), «альфа» (февраль 2021 – июль 2021 г.) и «дельта» (июль 2021 – ноябрь 2021 г.)) средний возраст детей не различался и составил 9 ДИ 95 [7; 11], 6 ДИ 95 [2; 14], 9,5 ДИ 95 [2; 17] года соответственно, что согласуется с данными литературы, где большинство случаев MIS-C произошли у детей старшего возраста (≥ 5 лет) и ранее здоровых. В период циркуляции штамма «омикрон» произошел сдвиг в сторону детей младшего возраста – 5 ДИ 95 [2; 10] лет ($p_{1-4}=0,02$). Все дети имели гипертермический синдром с подъемами температуры до фебрильных цифр 3–4 раза в день с длительностью лихорадки в среднем 3,2 [1–15] дня. Среди сопутствующей патологии 9 (11%) из 81 ребенка имели ожирение. Клинические симптомы MIS-C: сыпь, дисфункция желудочно-кишечного тракта, склерит, отечный синдром, лимфаденопатия – наблюдались у большинства детей, но не имели выраженных различий в группах. Однако хейлит наблюдался у 55 (68%) из 81 ребенка и встречался достоверно чаще ($p=0,002$) в периоды циркуляции «альфа», «дельта», «омикрон» – 8 (89%), 13 (93%), 15 (83%) детей соответственно ($p_{1-2}=0,03$, $p_{1-3}=0,04$, $p_{1-4}=0,02$). Нарушения со стороны нервной системы в виде головной боли, гиперестезий, галлюцинаций, светобоязни статистически значимо чаще встречались в период циркуляции штаммов «ухань» у 19 из 24 детей ($p_{1-2}=0,06$, $p_{1-3}=0,05$, $p_{1-4}=0,009$). Расширение левой коронарной артерии (ЛКА) при УЗИ-исследовании наблюдалось у 30 (37%) детей и чаще встречалось в период циркуляции штамма «дельта» (10 (71%) детей, $p_{1-3}=0,03$). Расширение правой коронарной артерии (ПКА) зарегистрировано у 29 (36%) детей и чаще в период циркуляции штаммов «ухань» (18 (45%) детей). Установлено статистически значимое снижение уровня СРБ и ПКТ у детей с MIS-C в период циркуляции штамма

«омикрон» по сравнению со штаммами «ухань», но в гемограмме статистически значимых изменений не выявлено.

Заключение. Установлено статистически значимое снижение уровня СРБ и ПКТ у детей с MIS-C в период циркуляции штамма «омикрон» по сравнению со штаммами «ухань». Из внешних признаков заболевания хейлит встречался достоверно чаще в периоды циркуляции штаммов «альфа», «дельта», «омикрон». Летальный исход наблюдался у 1 (1,2%) из 81 ребенка с MIS-C в период циркуляции штаммов «ухань».

Ключевые слова: коронавирусная болезнь – 2019, SARS-CoV-2, дети, мультисистемный воспалительный синдром, эпидемиология COVID-19, «ухань», «альфа», «дельта», «омикрон»

Natalia D. Kolomiets¹ ✉, Natalia D. Romanova², Dzianis V. Savitski³, Elena L. Gasich⁴, Alla M. Dashkevich⁵, Liliya I. Kastsiukevich², Kirill Y. Bulda⁴

¹ Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Educational Institution Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ City Children's Infectious Diseases Clinical Hospital, Minsk, Belarus

⁴ Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology of the State Institution "Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health", Minsk, Belarus

⁵ Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, Belarus

Epidemiology and Clinical Characteristics of Multisystemic Inflammatory Syndrome in Children of Circulation SARS-CoV-2 Conditions

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of research, writing and editing of text – Natalia D. Kolomiets, Oksana N. Romanova; collection and processing of material, statistical data processing, writing of text – Dzianis V. Savitski; collection and processing of material – Elena L. Gasich; collection and processing of material – Alla M. Dashkevich; statistical data processing – Liliya I. Kastsiukevich; text editing, collection and processing of material – Kirill Y. Bulda.

Submitted: 20.11.2024

Accepted: 09.12.2024

Contacts: ndkolomiets@mail.ru

Abstract

Introduction. Multisystemic inflammatory syndrome in children is a rare but severe complication of COVID-19.

Purpose. To identify the features of epidemiology and clinical-laboratory characteristics of multisystem inflammatory syndrome in children against the background of circulation of the leading strain of SARS-CoV-2.

Materials and methods. The study included: 81 children with multisystem inflammatory syndrome who were on hospital treatment from May 2020 to May 2023 in the health care institution "City Children's Infectious Diseases Clinical Hospital", Minsk, Belarus. Patients were tested for: blood with count of platelet level and formula, erythrocyte decay rate;

biochemical blood test with determination of C-reactive protein level, procalcitonin, urea, creatinine, functional liver tests (ALT, AST); lactate dehydrogenase (LDG), ferritin, creatine phosphokinase, protein, albumin; coagulogram, fibrinogen, D-Dimer; Chest Computer Tomography or Radiography; Electrocardiogram, Ultrasound Examination Heart with dopler.

The virological examination included the detection of SARS-CoV-2 and influenza viruses by RNA and RNA in polymerase chain reaction (PCR); rapid detection of influenza virus antigen and IgM and IgG antibodies to SARS-CoV-2. Testing for other pathogenic microorganisms, conducted by conventional bacteriological methods. The clinical material for these studies was biological material from the mucosa of the nose and throat, blood, spinal fluid.

Results and discussion. Data from the epidemiological surveillance system show that for period May 2020 – November 2023, the Republic of Belarus has had four changes in circulating dominant strains of SARS-CoV-2: "Wuhan" (February 2020 – February 2021), "Alpha" (February 2021 – July 2021), "Delta" (July 2021 – November 2021) and "Omicron" (December 2021 – present). The first cases of MIS-C in children were registered 2.7 months after the outbreak in the country and a month after the detection of COVID-19 in children, which is well supported by other studies [16, 37, 38]. The largest number of patients 40 (49%) out of 81 were diagnosed during the circulation period of "Wuhan" strains of SARS-CoV-2. The phenotype MIS-C was clinically predominant, similar to complete and partial Kawasaki disease in 65 (80%) children, non-specific phenotype in the presence of signs of shock in 16 (20%). In the first three waves of SARS-COV-2 dominant strains ("Wuhan" (February 2020 – February 2021), "Alpha" (February 2021 – July 2021) and "Delta" (July 2021 – November 2021)) the average age of children was not different and was 9 DI 95 [7; 11], 6 DI 95 [2; 14], 9.5 DI 95 [2; 17] years respectively, which is consistent with the literature, where most MIS-C cases occurred in older children (5 years) and previously healthy. During the circulation period of strain "Omicron" there was a shift towards young children 5 DCI 95 [2; 10] years ($p_{1-4}=0.02$). All children had hyperthermic syndrome with temperature peaks to the febrile digits 3–4 times a day with a duration of fever on average 3.2 [1–15] days. Among the concomitant pathologies, 9 (11%) of 81 children had obesity. Clinical symptoms of MIS-C: rash, gastrointestinal dysfunction, sclerosis, ovarian syndrome, lymphadenopathy were observed in most children but did not have pronounced differences in the groups.

However, cheilitis was observed in 55 (68%) of 81 children and was found more frequently ($p=0.002$) during the periods of circulation "Alpha", "Delta", "Omicron" – 8 (89%), 13 (93%), 15 (83%) children respectively ($p_{1-2}=0.03$, $p_{1-3}=0.04$, $p_{1-4}=0.02$). Disorders of the nervous system in the form of headache, hypoxia, hallucinations, photophobia statistically significant more often occurred during the circulation "Wuhan" strains in 19 out of 24 children ($p_{1-2}=0.06$, $p_{3-3}=0.05$, $p_{1-4}=0.009$). The enlargement of the left coronary artery (LCA) in the ultrasound study was observed in 30 (37% of children) and more often occurred during circulation of the strain "Delta" (10 (71%) children, $p_{1-3}=0.03$). Right coronary artery (RKA) enlargement was recorded in 29 (36%) children and more frequently during the circulation of "Wuhan" strain (18 (45%) children). Statistically significant reduction of RBC and PKT in children with MIS-C during circulation of strain "Omicron" compared to strain "Wuhan" was established, but no statistically significant changes were detected in the hemogram.

Conclusion. Statistically significant reduction of BMR and PKT in children with MIS-C during circulation of strain «omicron» compared to strain "Wuhan" was found. From the external signs of the disease, halite was found more often in periods of circulation "Alpha", "Delta", "Omicron". The fatal outcome was observed in 1 (1.2%) of 81 children with MIS-C during the circulation of "Wuhan" strains.

Keywords: coronavirus disease 2019, SARS-CoV-2, children, multisystem inflammatory syndrome, epidemiology of COVID-19, "Wuhan", "Alpha", "Delta", "Omicron"

■ ВВЕДЕНИЕ

Мультисистемный воспалительный синдром у детей (MIS-C) является редким, но тяжелым осложнением COVID-19 [1]. Он развивается примерно через 4–6 недель после заражения SARS-CoV-2 и включает гипервоспаление с мультисистемным повреждением, которое может прогрессировать до шока. Риск развития MIS-C после воздействия SARS-CoV-2 оценивается как 1:3000–4000 на основе исследований, проведенных в Дании, Германии и США [2, 3]. Частота MIS-C зависит от расовой принадлежности, доказано, что она выше у афроамериканцев, испаноязычных и латиноамериканцев, а также у детей с островов Азии или Тихого океана по сравнению с европейцами [3]. Интересно, что заболеваемость MIS-C снижалась в последовательных волнах COVID-19, вероятно, из-за изменения преобладающих вариантов SARS-CoV-2 и вместе с ростом иммунитета в обществе [4].

Точный патогенез MIS-C неизвестен, но центральную роль играет иммунологическая дисрегуляция, приводящая к цитокиновому шторму. У большинства детей с MIS-C выявляются антитела против SARS-CoV-2 [5–9], уровень которых выше, чем у пациентов детского возраста с перенесенным острым COVID-19 [10]. Отсроченное появление симптомов и высокие титры антител позволяют предположить, что MIS-C представляет собой позднюю иммунологическую гиперактивацию в ответ на SARS-CoV-2, а не тяжелое проявление острой инфекции. Аномальный иммунный ответ играет центральную роль в MIS-C. Клиническая и лабораторная картина MIS-C напоминает болезнь Кавасаки (БК), синдром токсического шока (СТШ) и синдром активации макрофагов (САМ), несмотря на некоторые существенные отличия от этих 3 состояний [11, 12]. Индуцированная суперантигеном генерализованная и поликлональная активация Т-клеток приводит к цитокиновому шторму и мультиорганному повреждению, которое клинически напоминает СТШ. Поликлональная экспансия TRBV11-2 коррелировала с аллелями HLA класса I A02, B35, C04, что может отражать генетическую восприимчивость ребенка к такому неконтролируемому иммунологическому ответу на SARS-CoV-2.

Вторая гипотеза патогенеза предполагает хроническую воспалительную реакцию на непрерывное воздействие вирусного антигена и последующее истощение Т-клеток вследствие длительной антигенной стимуляции.

Третья гипотеза касается поражения желудочно-кишечного тракта. Тяжелые желудочно-кишечные симптомы наблюдались у 90% пациентов с MIS-C, возможно, из-за длительного присутствия SARS-CoV-2 в желудочно-кишечном тракте [13], что приводит к повышенной проницаемости кишечника и транслокации вируса или вирусных белков, таких как спайковый антиген, в кровотоки макроорганизма. Теория «дырявого

кишечника» подтверждается повышенной концентрацией зонулина – сывороточно-го маркера нарушения функции кишечного барьера – у детей с MIS-C.

Наконец, четвертый вероятный механизм включает выработку аутоантител, на что указывают несколько сообщений. Клинические данные продемонстрировали не только повышенный процент CD19+CD27+CD38+ плазмбластических клеток в острый период заболевания [14, 15], но и повышенные уровни специфических аутоантител-мишеней у пациентов с MIS-C. Их образование может быть результатом повреждения тканей, но также может рассматриваться как один из триггеров заболевания. Эти потенциальные маркеры аутоиммунного ответа включают аутоантитела, направленные против ткани миокарда, эндотелия, эпителия желудочно-кишечного тракта, клеточных иммунных медиаторов и эндоглина, который поддерживает структурную целостность артерий. Нельзя исключать, что редкие варианты генов, связанных с иммунной системой, предрасполагают детей к развитию MIS-C после заражения SARS-CoV-2 [16]. Варианты мутаций в генах были зарегистрированы у 3/18 пациентов с MIS-C (XIAP, CYBB и SOCS1) [17, 18]. Другое исследование выявило избыток редких, губительных гетерозиготных вариантов в иммунологических генах в случаях MIS-C по сравнению с контролем (64 против 12%).

Столь же правдоподобной является комбинация этих механизмов, а именно: первоначальная персистенция вируса в кишечнике, которая приводит к антигенемии с обилием суперантигенов и длительной, чрезмерной активации иммунных механизмов с образованием аутоантител у генетически восприимчивого хозяина [2]. Таким образом, БК, СТШ и синдром активации макрофагов (СМ) можно рассматривать как важные ориентиры при исследовании патогенеза MIS-C, его дифференциальной диагностики и лечения.

У детей с признаками и симптомами, соответствующими MIS-C, дифференциальный диагноз широк и включает другие инфекционные и воспалительные состояния, такие как тяжелый острый COVID-19, бактериальный сепсис, который следует учитывать у детей с лихорадкой, шоком и повышенными маркерами воспаления, стафилококковые и стрептококковые токсические шоковые синдромы также имеют много общего с MIS-C. Другие вирусные инфекции, которые могут проявляться с участием нескольких систем и/или миокардитом, включают вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, аденовирус, вирус гриппа и энтеровирусы, но эти вирусы редко вызывают серьезные мультисистемные заболевания у иммунокомпенсирующих детей. Для установления этиологии заболевания целесообразно до начала лечения провести лабораторное исследование. Определенные клинические признаки (например, поражение сердца, аномалии коронарной артерии (КА)) могут указывать на диагноз MIS-C, а не на бактериальный сепсис, но в конечном итоге необходимы специфические микробиологические тесты (например, тестирование на SARS-CoV-2, бактериальные культуры), чтобы найти различие.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить особенности эпидемиологического и клинико-лабораторных признаков мультисистемного воспалительного синдрома у детей в зависимости от циркулирующего штамма COVID-19.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включен 81 ребенок с мультисистемным воспалительным синдромом, находившийся на стационарном лечении в учреждении здравоохранения «Городская детская инфекционная клиническая больница» (ГДИКБ) г. Минска, Республика Беларусь, с мая 2020 по май 2023 г. Исследование утверждено этическим комитетом учреждения здравоохранения «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска (Республика Беларусь). Информированное согласие на участие в исследовании было подписано законными представителями пациентов. Все дети не имели другой значимой сопутствующей патологии.

Пациентам проводились следующие исследования: общий анализ крови с подсчетом уровня тромбоцитов и формулы, скорости оседания эритроцитов (СОЭ); биохимическое исследование крови с определением уровня С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКЦ), мочевины, креатинина, функциональных тестов печени (АЛТ, АСТ); лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ферритина, креатининфосфокиназы (КФК и КФК МФ), белка, альбумина; коагулограмма с определением протромбинового времени, международного нормализованного отношения, активированного частичного тромбопластинового времени, фибриногена, D-димеров; определение показателей кислотно-основного состояния (КОС): Ph, лактат, натрий, гидрокарбонат, избыток/дефицит буферных оснований; компьютерная томография (КТ) или рентгенография грудной клетки (X-Ray ОГК); электрокардиограмма (ЭКГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца с доплерографией и органов брюшной полости.

Вирусологическое обследование включало определение РНК SARS-CoV-2 и РНК вирусов гриппа в полимеразной цепной реакции (ПЦР); экспресс-определение антигена вируса гриппа и антител IgM и IgG к SARS-CoV-2. Тестирование на другие патогенные микроорганизмы проводили общепринятыми бактериологическими методами. Клиническим материалом для перечисленных исследований являлся биологический материал из слизистой носо-, ротоглотки, крови, спинномозговой жидкости.

Статистические методы обработки результатов: на первоначальном этапе проводился анализ соответствия вида распределения количественных показателей закону нормального распределения, который выполнялся с использованием критерия Шапиро – Уилка. По результатам предварительного анализа в расчетах использованы непараметрические методы описательной статистики. Количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями в виде median [Q25; Q75]. Сравнение количественных показателей между 4 группами проводилось по критерию Краскела – Уоллиса. Качественные показатели представлены частотами и процентами в группе. При исследовании таблиц сопряженности использовался критерий хи-квадрат, в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия хи-квадрат, применялся точный критерий Фишера. Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 4.1. Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [14].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Спустя полторы недели с момента регистрации первого случая COVID-19 выявлен первый заболевший ребенок, заражение которого произошло по месту жительства в результате реализации второй генерации кластера распространения инфекции. С этого периода по настоящее время эпидемический процесс продол-

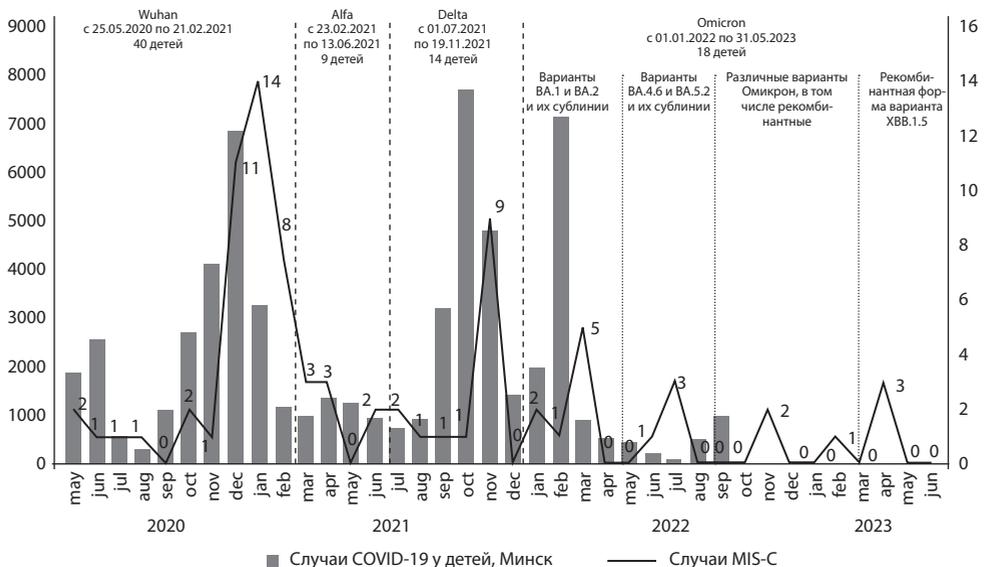
жается, характеризуясь волнообразным течением и сменой генетических вариантов SARS-CoV-2. Мы оценивали события, начавшиеся с 28 февраля 2020 по 31 мая 2023 г. [15].

По результатам молекулярно-генетического анализа установлено, что в течение первого года (февраль 2020 – февраль 2021 г.) на территории республики циркулировали преимущественно 4 штамма WV SARS-CoV-2 («ухань»). Далее произошло их вытеснение B.1.1.7 («альфа») SARS-CoV-2, который циркулировал и выявлялся до июля 2021 г. Появление следующего штамма B.1.617.2 («дельта») SARS-CoV-2, циркулировавшего практически до конца декабря 2021 г., сопровождалось высоким уровнем заболеваемости и увеличением числа госпитализаций, в том числе среди детей [15]. Следует отметить, что если вакцинация взрослого населения была организована в стране с декабря 2020 г., то иммунизация детей была начата только с декабря 2021 г. в возрастной группе 12–17 лет.

После первого случая выявления MIS-C дети поступали на лечение волнообразно, эта динамика представлена на рисунке.

В природе генетические мутации вирусов не считаются новым явлением и могут оставаться незамеченными, но иногда в результате мутаций вирус может приобрести новые свойства, влияющие на такие характеристики, как скорость распространения, наличие/отсутствие некоторых клинических признаков, тяжесть течения заболевания, эффективность определенных лекарственных средств, вакцин.

Поскольку все наблюдаемые дети (81 ребенок) на момент установления диагноза MIS-C не имели острой инфекции, объективно не представлялось возможным определить, каким точно геновариантом SARS-CoV-2 был инфицирован каждый из пациентов; ориентируясь на периоды циркуляции доминирующих коронавирусов, сформировано 4 группы пациентов. В 1-ю группу вошли 40 (49%) пациентов, поступивших



Динамика поступления детей с MIS-C на стационарное лечение в период 2020–2023 гг.
Trends in the number of children with MIS-C receiving hospital treatment between 2020–2023

на лечение с 25.05.2020 по 21.02.2021 («ухань»); в 2-ю группу – 9 (11%) детей, пролеченных с 23.02.2021 по 13.06.2021 («альфа»), в 3-ю группу – 14 (17%) детей, пролеченных с 01.07.2021 по 19.11.2021 («дельта»), в 4-ю группу – 18 (22%) детей, пролеченных с 01.01.2022 по 31.05.2023 («омикрон»).

В большинстве исследований наблюдался разрыв в несколько недель между пиком острого COVID-19 в сообществах и ростом случаев MIS-C [4, 6, 10]. В нашем исследовании первые случаи COVID-19 у детей, требующие госпитализации, начали регистрировать в апреле 2020 г. На этом фоне первый ребенок с MIS-C поступил на лечение 19 мая 2020 г., т. е. через 82 дня от начала эпидемии в стране, что вполне согласуется с данными литературы. Например, в Лондоне пик случаев COVID-19 пришелся на первую-вторую недели апреля, в то время как всплеск случаев MIS-C пришелся на первую-вторую неделю мая [16]. Этот трех-, четырехнедельный перерыв приблизительно совпадает со сроками приобретенного иммунитета и предполагает, что MIS-C, скорее всего, может представлять собой постинфекционное осложнение, а не острую инфекцию COVID-19 у детей. Хотя, по мнению большинства исследователей, у детей, имеющих в анамнезе перенесенную или документированную COVID-19-инфекцию, продолжительность между острой инфекцией и появлением первых симптомов MIS-C составляет от 2 до 6 недель. Есть сообщения о случаях MIS-C, развившихся через 6 недель после острой инфекции SARS-CoV-2. В ряде исследований время между острой инфекцией и появлением симптомов MIS-C не определено, поскольку большинство детей, вероятно, перенесли бессимптомную форму инфекции. В более поздних наблюдениях от начала пандемии MIS-C пациенты или их родители чаще знали о своем контакте с COVID-19 и/или дате положительного тестирования. По-видимому, усиление эпидемиологического надзора и широкая информация населения о COVID-19 способствовали этому [17].

В Республике Беларусь случаи COVID-19 регистрировались преимущественно среди взрослого населения, в структуре заболевших дети составляли в среднем 10%. В то же время по результатам оценки уровня популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 среди населения Республики Беларусь, проведенного на втором году пандемии (в мае и сентябре 2021 г.), уровень серопревалентности среди детей 1–17 лет составил в мае 2021 г. 39,2% [33,3; 41,6], в сентябре 2021 г. – 25,4% [22,9; 28,1] [18].

По гендерному составу во всех 4 группах преобладали пациенты мужского пола: 28 (70%), 6 (67%), 8 (57%) и 14 (78%) – и средний возраст составил 9 ДИ 95 [7; 11], 6 ДИ 95 [2; 14], 9,5 ДИ 95 [2; 17] и 5 ДИ 95 [2; 10] лет соответственно. В 4-й группе возраст детей был меньше, чем в остальных: $p_{1-2}=0,34$; $p_{1-3}=0,73$; $p_{1-4}=0,02$ (табл. 1). Все дети имели европейское происхождение.

Наши данные вполне согласуются с результатами исследования, проведенного в США, включавшего 1733 пациента с MIS-C, из которых 994 (57,6%) были лицами мужского пола, их средний возраст составлял 9 [5–13] лет [19].

В доступных исследованиях средний возраст детей с MIS-C составил 8–11 лет в диапазоне от 1 до 20 лет, что является его отличительной чертой от БК, которая обычно поражает младенцев и детей раннего возраста чаще азиатского происхождения в Восточной Азии [10, 19–22].

В нашем исследовании только 9 детей (14%) имели сопутствующую эндокринную патологию (ожирение). Все остальные дети были практически здоровы, что соответствует данным литературы, где в ряде наблюдений большинство случаев MIS-C

Таблица 1
Антропометрические показатели пациентов с MIS-C
Table 1
Anthropometric indicators of patients with MIS-C

Показатели	Всего n=81	1-я группа n=40	2-я группа n=9	3-я группа n=14	4-я группа n=18	p-value
Пол, n (%)						
– мальчики	56 (69)	28 (70)	6 (67)	8 (57)	14 (78)	ns
– девочки	25 (31)	12 (30)	3 (33)	6 (43)	4 (22)	
Возраст, лет med. (ДИ 95)	7 [7; 10]	9 [7; 11]	6 [2; 14]	9,5 [2; 17]	5 [2; 10]	p ₁₋₂ =0,34 p ₁₋₃ =0,73 p ₁₋₄ =0,02

диагностируется у детей старшего возраста и подростков, которые ранее были здоровы, в то время как тяжелое течение острого COVID-19 развивается у детей с сопутствующими заболеваниями, такими как эндокринная патология, злокачественные новообразования, неврологические, генетические заболевания и другие [19–23].

В патогенезе MIS-C обсуждается, что он возникает в результате аномального иммунного ответа на вирусную инфекцию и имеет некоторое клиническое сходство с БК, синдромом активации макрофагов (MAS) и синдромом высвобождения цитокинов. На основе доступных исследований сделано предположение, что MIS-C, по видимому, имеет иммунофенотип, отличный от БК, однако точные механизмы, с помощью которых SARS-CoV-2 вызывает аномальный иммунный ответ, пока неизвестны и изучаются во всем мире [24, 25].

На стационарное лечение дети с MIS-C поступали на 4-й [1–8] день после появления первичных симптомов заболевания. Большая часть из них была направлена на госпитализацию медицинскими работниками первичного звена, врачами скорой медицинской помощи или других стационаров, и только 10 (16%) обратились с родителями самостоятельно.

В структуре путей поступления в ГДИКБ преобладали дети, переведенные из разных стационаров (в том числе из других регионов страны), и дети, поступающие после вызова врачей скорой медицинской помощи (СМП), однако никакой связи между этими событиями не установлено (табл. 2).

Таблица 2
Структура поступления детей с MIS-C в ГДИКБ
Table 2
Structure of MIS-C children

Дети направлены в ГДИКБ	Абсолютное число (%)				
	Всего n=81	1-я группа n=40	2-я группа n=9	3-я группа n=14	4-я группа n=18
Врачами поликлиник	7 (9)	2 (5)	1 (11)	1 (7)	3 (17)
Врачами скорой медицинской помощи	23 (28)	13 (32,5)	2 (22)	1 (7)	7 (39)
Обратились самостоятельно	13 (16)	6 (15)	3 (34)	1 (7)	3 (17)
Переведены из стационаров Минска	23 (28)	11 (27,5)	2 (22)	8 (57)	2 (10)
Переведены из стационаров Республики Беларусь	15 (19)	8 (20)	1 (11)	3 (22)	3 (17)

В среднем количество дней, проведенных дома от начала заболевания до момента госпитализации в разные периоды наблюдения, сокращалось и составило 4 ДИ 95 [3; 5], 3 ДИ 95 [2; 5], 3 ДИ 95 [3; 4] и 4 ДИ 95 [3; 5] дня в каждой из 4 групп соответственно, но достоверно значимых различий между группами не было выявлено.

Из 81 пациента у 65 (80%) детей мы наблюдали фенотип MIS-C подобно полной и неполной болезни Kawasaki, и только 16 (20%) детей имели неспецифический фенотип с признаками шока. При этом частота встречаемости случаев MIS-C подобно полной и неполной болезни Kawasaki была больше во 2, 3, 4-й группах по сравнению с 1-й группой: так, в 1-й группе наблюдали у 29 (73%), во 2-й группе – у 9 (100%), в 3-й группе – у 12 (86%), в 4-й группе – у 15 (83%) пациентов, одновременно отмечалось снижение случаев фенотипа с признаками шока у 11 (27%), 0%, 2 (14%) 3 (17%) соответственно.

По мере того, как мы все накапливаем больше данных о MIS-C, становится очевидным, что существует более широкий спектр трактовки тяжести заболевания. В начале пандемии, в период циркуляции штаммов «ухань», с небольшим количеством случаев в исследованиях в основном сообщалось о наиболее тяжелом течении MIS-C с высокой частотой развития шока (32–76%), поражением миокарда (51–90%), аритмией (12%) и дыхательной недостаточностью (28–52%). В последних публикациях сообщается об увеличении частоты выявления более легких форм MIS-C, шока, а дисфункция левого желудочка (ЛЖ), дыхательная недостаточность стали отмечаться реже [6, 13]. Клинические симптомы MIS-C, которые мы наблюдали у наших пациентов, представлены в табл. 3.

Как видно из представленных данных, среди клинических симптомов заболевания все дети имели гипертермический синдром с подъемами температуры до фебрильных цифр 3–4 раза в день, длительность лихорадки в среднем составила

Таблица 3
Клинические симптомы MIS-C у детей
Table 3
Clinical symptoms of MIS-C in children

Симптомы	Абсолютное число (%)					p-value
	Всего n=81	1-я группа n=40	2-я группа n=9	3-я группа n=14	4-я группа n=18	
Температура	81 (100)	40 (100)	9 (100)	14 (100)	18 (100)	–
Сыпь	69 (85)	34 (85)	8 (89)	13 (93)	14 (78)	0,67
ЖКТ-дисфункция	51 (63)	29 (73)	7 (78)	8 (57)	7 (39)	0,14 p ₁₋₄ =0,05
Склерит	60 (74)	26 (65)	8 (89)	11 (79)	15 (83)	0,3
Хейлит	55 (68)	19 (48)	8 (89)	13 (93)	15 (83)	0,002 p ₁₋₂ =0,03 p ₁₋₃ =0,04 p ₁₋₄ =0,02
Неврологические нарушения	24 (30)	19 (48)	1 (11)	2 (14)	2 (11)	0,007 p ₁₋₂ =0,06 p ₁₋₃ =0,05 p ₁₋₄ =0,009
Отечный синдром	35 (43)	18 (45)	3 (33)	7 (50)	7 (39)	0,85
Лимфаденопатия	32 (40)	15 (38)	3 (33)	6 (42)	8 (44)	0,46

3,2 [1–15] дня. В стационар с фебрильной температурой поступило 68 детей (84%), остальные дети имели субфебрильную температуру. По данным ряда исследований, у большинства пациентов лихорадка длится от 3 до 5 дней [6].

В исследовании, включавшем 186 пациентов, описано, что 10% пациентов имели лихорадку 3 дня, 12% – 4 дня и 78% – 5 и более дней [6]. В американском исследовании, включавшем 1733 пациента с MIS-C, медиана продолжительности лихорадки составила 5 [4–7] дней [19].

На 2–4-й день болезни наблюдали появление крупно- или мелкопятнистой сыпи, склонной к слиянию, без типичных мест локализации, встречающейся с одинаковой частотой (85, 89, 93, 78%, $p=0,67$) независимо от циркулирующих штаммов SARS-CoV-2. Редко встречалась мелкоочечная, геморрагическая сыпь. На фоне терапии сыпь проходила в среднем к 3-му [1–5] дню. По данным других исследователей, сыпь у детей с MIS-C наблюдается у 45–76% пациентов [4, 9, 26, 27]. Поражения слизистых (склерит, хейлит) мы наблюдали на 2–3-и сутки болезни, которые в среднем сохранялись до 3 [1–6] дней.

Мы отметили статистически значимое увеличение частоты проявления хейлита (красные и опухшие губы, малиновый язык) у детей в зависимости от выделенных штаммов COVID-19 и увеличение количества детей с хейлитом в период циркуляции «альфа» и «дельта» по сравнению со штаммами коронавируса «ухань»: 19 (48%), 8 (89%), 13 (93%), 15 (83%) соответственно ($p_{1-2}=0,03$, $p_{1-3}=0,04$, $p_{1-4}=0,02$). Доля детей со склеритом также была выше во 2-й группе (8 (89%)) и 4-й группе (15 (83%)) в отличие от 1-й и 3-й групп (26 (65%) и 11 (79%) соответственно ($p=0,30$)). Похожие данные были опубликованы другими исследователями, наблюдавшими склерит у 30–81% пациентов с MIS-C, а хейлит у 27–76% детей [4, 20, 26].

По данным литературных источников, иногда у детей встречаются поражения слизистой половых органов, приводящие на этом фоне к дизурическим расстройствам. В этих случаях для купирования синдрома задержки мочи требуется постановка мочевого катетера. Ввиду отека слизистой мочевыводящих путей постановка мочевого катетера нами была выполнена у 2 детей (2,5%). В этом исследовании почасовой диурез в первые сутки пребывания был сохранен или снижен до олигурии, однако на фоне проводимой терапии ко 2-м суткам отмечалась нормализация.

Дисфункция желудочно-кишечного тракта проявлялась болевым синдромом, послаблением стула, рвотой, отказом от еды и питья и наблюдалась в нашем исследовании чаще у детей в период циркуляции штаммов «ухань» – 29 (73%) и «альфа» – 7 (78%), реже регистрировалась у детей, заболевших в период циркуляции штамма «омикрон» – в 7 (39%) случаях ($p=0,14$, $p_{1-4}=0,05$). Продолжительность наблюдаемых симптомов в нашем исследовании в среднем составила 2 дня [1–6]. Во 2-й группе у 1 пациента с MIS-C боли в животе имитировали аппендицит, что потребовало перевода в хирургическое отделение для лапаротомии. По данным ряда исследований, желудочно-кишечные симптомы, такие как боль в животе, рвота, диарея, особенно распространены и ярко проявляются и имитируют аппендицит. Также описано, что у некоторых детей развивался терминальный илеит при визуализации брюшной полости и/или колит при колоноскопии [28]. В исследовании Belay E.D. et al. [19], включавшем 1733 пациента с MIS-C, в дополнение к лихорадке наиболее распространенными признаками и симптомами были боли в животе – 1153 (66,5%), рвота – 1114 (64,3%), сыпь – 963 (55,6%), диарея – 931 (53,7%) и гиперемия конъюнктивы –

929 (53,6%). В этом исследовании была установлена четкая взаимосвязь между наличием симптомов и возрастом наблюдаемых. Так, у пациентов в возрасте от 0 до 4 лет была самая низкая доля поражений более 6 систем органов, а также желудочно-кишечных симптомов, гипотензии, шока, миокардита, сердечной дисфункции, поэтому они реже госпитализировались в отделение интенсивной терапии.

Неврологические нарушения, такие как головная боль, гиперестезии, галлюцинации, светобоязнь, чаще наблюдались в нашем исследовании у 19 (48%) детей из 1-й группы ($p=0,007$) и реже во 2-й, 3-й, 4-й группах – 1 (11%), 2 (14%) и 2 (11%) случая ($p_{1-2}=0,06$, $p_{1-3}=0,05$, $p_{1-4}=0,009$) соответственно. Нейрокогнитивные симптомы, по данным ряда исследований, являются общими, наблюдаются у 29–58% пациентов и включают головную боль, вялость, спутанность сознания или раздражительность. Однако у небольшого количества пациентов регистрируют тяжелые неврологические проявления, которые включают энцефалопатию, судороги, кому, инсульт, менингоэнцефалит, мышечную слабость и признаки поражения ствола мозга и/или мозжечка [16, 24, 36]. В исследовании, включавшем 616 пациентов с MIS-C, у 20% наблюдалось неврологическое поражение. Опасные для жизни неврологические состояния имели место только у 20 (3%) пациентов и включали тяжелую энцефалопатию ($n=8$), демиелинизацию центральной нервной системы ($n=6$), инсульт ($n=3$), острый молниеносный отек мозга ($n=2$) и синдром Гийена – Барре ($n=1$) [6, 29, 30].

Лимфаденопатия и отечный синдром в нашем исследовании наблюдались с одинаковой частотой (38, 33, 42 и 44%, $p=0,46$, и 45, 33, 50 и 39%, $p=0,85$, соответственно), не завися от циркуляции доминирующих штаммов SARS-CoV-2. Мы обратили внимание, что, по литературным данным, лимфаденопатия и отечный синдром наблюдались существенно реже: 6–16% и 9–16% детей с MIS-C соответственно [4, 27].

Поражение сердца, по данным ряда исследований, встречается часто и является характерным признаком MIS-C. Механизмы повреждения миокарда при MIS-C еще недостаточно хорошо охарактеризованы. Возможные причины включают повреждение в результате системного воспаления, острый вирусный миокардит, гипоксию, стрессовую кардиомиопатию и в редких случаях ишемию, вызванную поражением коронарной артерии (КА). Сердечная дисфункция у некоторых пациентов может быть результатом сочетания этих механизмов. Учитывая вариабельность клинических проявлений, вполне вероятно, что у разных пациентов за поражение сердечно-сосудистой системы ответственны разные механизмы. Имеются ограниченные данные, характеризующие гистопатологию сердца при MIS-C. В отчете одного исследования о летальном случае MIS-C в результатах вскрытия были отмечены признаки миокардита, перикардита и эндокардита, характеризующихся инфильтрацией воспалительных клеток [6, 31–33]. Кроме того, вирус SARS-CoV-2 был обнаружен в ткани сердца с помощью электронной микроскопии и ПЦР. Однако некоторые клинические признаки у этого пациента были нехарактерны для MIS-C, и в первую очередь имелось тяжелое поражение легких, и вполне возможно, что результаты вскрытия в большей степени отражают тяжелую острую форму COVID-19, а не MIS-C. В некоторых крупных сериях исследований примерно от 30 до 40% детей имели подавленную функцию ЛЖ (левого желудочка), от 8 до 24% – аномалии КА [4, 13, 19, 25]. Эти исследования включали как пациентов с тяжелым MIS-C, так и более легкие случаи. В исследованиях, которые касались только тяжелобольных пациентов, показаны значительно более высокие показатели подавленной функции ЛЖ (примерно от 50 до 60%) и аномалий

КА (примерно от 20 до 50%). Как обсуждается в литературе, поражение сердца является ключевым признаком, который помогает отличить MIS-C от тяжелого острого COVID-19 [24, 32].

При анализе показателей УЗИ сердца наших пациентов мы обратили внимание, что патологические регургитации потока крови являются наиболее частыми нарушениями (табл. 4). Например, на митральном клапане (МК) зафиксированы у 54 (67%) наблюдаемых, но чаще встречались у пациентов в период циркуляции штаммов «ухань» – 31 (78%). Регургитации потока крови на легочном клапане (ЛК) и трикуспидальном клапане (ТК) также наблюдали у большей части пациентов – 57 (70%) и 59 (73%) детей соответственно, а вот регургитации на АО всего у 4 пациентов 1-й группы. Дилатация левого желудочка выявлялась одинаково часто независимо от циркулирующего штамма и в сумме составила 43 (53%) наблюдения. Расширение левой коронарной артерии (ЛКА) наблюдалось у 30 (37%) детей, чаще встречалось у пациентов, поступивших в период циркуляции штамма «дельта» (10 (71%) детей, $p_{1-3}=0,03$). Расширение правой коронарной артерии (ПКА) зарегистрировано у 29 (36%) детей, чаще встречалось у детей, поступивших в период циркуляции штаммов «ухань» (18 (45%) детей). Минимальный выпот в правую и левую плевральную полость наблюдали одинаково часто в 31 (38%) и 30 (37%) случаях соответственно.

В международном исследовании, включавшем 503 пациента с MIS-C, при проведении эхокардиографии у 34% наблюдалось снижение фракции выброса ЛЖ (ФВ), у 13% выявлены аневризмы КА. Среди пациентов с угнетенной функцией ЛЖ 55% имели легкое угнетение ЛЖ, умеренное угнетение 23% и выраженное 22% детей. Большинство аневризм КА (93%) были легкой степени тяжести, 7% – средней степени тяжести, и не выявлено больших или гигантских аневризм КА ни в одном случае

Таблица 4
Данные УЗИ сердца у пациентов с MIS-C
Table 4
Cardiac ultrasound data in patients with MIS-C

Показатели	Абсолютное число/%					p-value
	Всего n=81	1-я группа n=40	2-я группа n=9	3-я группа n=14	4-я группа n=18	
Снижение фракции укорочения	22 (27)	12 (32)	2 (22)	5 (46)	3 (17)	0,62
Снижение фракции выброса	24 (30)	14 (41)	1 (11)	5 (46)	4 (22)	0,43
Регургитация ТК	59 (73)	33 (83)	6 (67)	8 (57)	12 (67)	0,65
Регургитация ЛК	57 (70)	30 (75)	5 (56)	9 (64)	13 (72)	0,55
Регургитация МК	54 (67)	31 (78)	5 (56)	7 (50)	11 (61)	0,20
Регургитация АО	4 (5)	4 (10)	0	0	0	0,23
Дилатация левого желудочка	43 (53)	19 (48)	5 (56)	8 (57)	11 (61)	0,78
Жидкость в полости перикарда	21 (26)	10 (25)	1 (11)	4 (29)	6 (33)	0,66
Расширение левой коронарной артерии	30 (37)	13 (33)	3 (33)	10 (71)	4 (22)	0,03 $p_{1-3}=0,03$
Расширение правой коронарной артерии	29 (36)	18 (45)	3 (33)	5 (36)	3 (16)	0,22
Выпот в левую плевральную полость	31 (38)	20 (50)	1 (11)	7 (50)	6 (33)	0,14
Выпот в правую плевральную полость	30 (37)	17 (44)	0	7 (50)	6 (33)	0,07

[19]. У 91% пациентов функция ЛЖ нормализовалась в течение 30 дней, и почти у всех пациентов с доступными данными 90-дневного наблюдения функция ЛЖ стала нормальной. Исходы при аневризмах КА были столь же благоприятными, регрессируя до нормы (Z-балл <2,5) у более чем 3/4 пострадавших пациентов в течение 30 дней и у всех пациентов с доступными данными 90-дневного наблюдения [20]. В нашем исследовании на фоне проводимой терапии у всех выписанных детей данные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы были обратимы.

Данные электрокардиографии представлены в табл. 5 и демонстрируют в группах нарушения реполяризации миокарда 45, 33, 50, 44%; брадиаритмию 15, 22, 29, 22%; АВ-блокаду 1-й степени 10, 11, 7, 0% ($p=0,005$) и миграцию водителя ритма 5, 33, 7, 0% соответственно ($p=0,01$).

При поступлении в стационар практически все дети имели компенсированное кислотно-основное состояние, которое в среднем составило 7,4 ДИ 95 [7,36–7,40] с показателями гликемии в среднем 5,9 ДИ 95 [5,2–7,0] ммоль/л и лактата в среднем 1,8 ДИ 95 [1,4–2,2] ммоль/л. По электролитному составу крови у 23 детей (28%) регистрировалась гипонатриемия, остальные показатели были в пределах нормы.

Изменения в общем анализе крови представлены в табл. 6. Мы отметили, что лейкоцитоз чаще наблюдался у детей в 1-й (40%) и 3-й группах (43%), реже во 2-й (22%), $p=0,55$, лейкопения чаще регистрировалась в 3-й группе (у 21% пациентов), нейтрофилез (68, 67, 64 и 61% соответственно, $p=0,96$) и лимфоцитопения (67, 66,5, 64 и 72% соответственно, $p=0,95$) наблюдались одинаково часто независимо от текущей пандемии COVID-19. Максимальные показатели ускоренной скорости оседания эритроцитов достигали к 7–9-му дню пребывания в стационаре. Анемия нарастала к 2–3-му дню пребывания в стационаре. Тромбоцитопения (менее $150 \times 10^9/\text{л}$) при поступлении наблюдалась чаще в 1-й и 3-й группах (35 и 36% соответственно) и реже во 2-й и 4-й группах (по 11%, $p=0,15$). Мы не выявили статистически значимых отличий в гемограмме в зависимости от текущей пандемии COVID-19.

Согласно данным литературных источников, лимфопения встречается от 80 до 95%, нейтрофилия – от 68 до 90%, анемия легкой степени – 70% и тромбоцитопения – от 31 до 80%, что согласуется с данными нашего исследования [4, 6, 13, 23, 35–37].

В биохимическом анализе крови мы отмечали повышение уровней маркеров воспаления: СРБ (162 мг/л [130; 245]; 130 мг/л [90; 160]; 130 мг/л [106; 149], 109 [45; 153] мг/л; $p_{1-2}=0,16$, $p_{1-3}=0,02$, $p_{1-4}=0,006$) регистрировался более высоким у детей 1-й группы;

Таблица 5
Нарушения ЭКГ у пациентов с MIS-C
Table 5
ECG disorders in children with MIS-C

Показатели	Абсолютное число (%)					p-value
	Всего n=81	1-я группа n=40	2-я группа n=9	3-я группа n=14	4-я группа n=18	
Нарушение реполяризации	36 (44)	18 (45)	3 (33)	7 (50)	8 (44)	0,89
Брадиаритмия	16 (20)	6 (15)	2 (22)	4 (29)	4 (22)	0,71
АВ-блокада 1-й ст.	6 (7)	4 (10)	1 (11)	1 (7)	0	0,005
Миграция водителя ритма	6 (7)	2 (5)	3 (33)	1 (7)	0	0,01

Таблица 6
Показатели гемограммы у детей с MIS-C
Table 6
Blood count in children with MIS-C

Показатели	Абсолютное число/%					p-value
	Всего n=81	1-я группа n=40	2-я группа n=9	3-я группа n=14	4-я группа n=18	
Анемия	35 (56)	21 (52)	5 (56)	9 (64)	10 (56)	0,90
Лейкоциты:						
■ повышены	32 (40)	16 (40)	3 (33,5)	6 (43)	7 (39)	0,55
■ в норме	42 (52)	21 (53)	6 (66,5)	5 (36)	10 (56)	
■ снижены	7 (8)	3 (7)	0	3 (21)	1 (5)	
Из них						
■ нейтрофилы:						0,96
– повышены	53 (65)	27 (68)	6 (67)	9 (64)	11 (61)	
– в норме	26 (32)	12 (30)	3 (33)	5 (36)	6 (33)	
– снижены	2 (3)	1 (2)	0	0	1 (6)	
■ лимфоциты:						0,95
– повышены	1 (1)	0	0	0	1 (6)	
– в норме	25 (31)	13 (33)	3 (33,5)	5 (36)	4 (22)	
– снижены	55 (68)	27 (67)	6 (66,5)	9 (64)	13 (72)	
Ускоренная СОЭ, мм/ч	46 (73)	27 (68)	6 (67)	13 (93)	15 (83)	0,20
Тромбоцитопения	21 (33)	14 (35)	1 (11)	5 (36)	2 (11)	0,15

ПКЦ был выше у пациентов 3-й группы (4,2 [2,4; 8,8] нг/мл; 3,9 [3,2; 11,9] нг/мл; 8,7 [3,4; 14,1] нг/мл; 1,1 [0,28; 3,5] нг/мл; $p_{1-2}=0,98$, $p_{1-3}=0,36$, $p_{1-4}=0,002$). По остальным показателям биохимического анализа различий между группами не выявлено (табл. 7).

Согласно литературным данным, лабораторные маркеры воспаления коррелируют с тяжестью заболевания [35–37]. В ряде исследований наблюдали повышенные маркеры воспаления, такие как СРБ – от 90 до 100%, СОЭ – от 75 до 80%, высокий уровень D-димеров – от 67 до 100%, фибриногена – от 80 до 100%, ферритина – от 55 до 76%, прокальцитонина – от 80 до 95% и интерлейкина-6 (IL-6) – от 80 до 100% [4, 16, 18, 21, 23, 31, 35].

По данным рентгенографии / компьютерной томографии органов грудной клетки, у 34 (42%) детей регистрировались изменения в легких в виде интерстициальных изменений или пневмонии. Из них у 22 (27%) детей имелись признаки дыхательной недостаточности 2-й степени, и они нуждались в кислородотерапии средней длительностью 3 [1–5] дня. По данным УЗИ плевральных полостей, у 30 (37%) детей имелся выпот в правой плевральной полости, у 31 (38%) – в левой плевральной полости. В продленной искусственной вентиляции легких нуждались 4 (5%) ребенка с MIS-C.

Летальный исход в нашем исследовании наблюдался у 1 (1,2%) пациента подросткового возраста в первую волну, который поступил в стационар с признаками шока, выраженной гипотензией, сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточностью и сопутствующей эндокринной патологией. На вскрытии выявлены признаки врожденной патологии со стороны сердечно-сосудистой системы. В большом американском исследовании, включавшем 1733 пациента, летальный исход наблюдался у 24 (1,4%) пациентов. Также в этом исследовании выявлена связь с возрастом, и наиболее высокая летальность наблюдалась у пациентов от 15 до 17 лет и составила 2,6% [19].

Таблица 7
Показатели биохимического анализа крови у детей с MIS-C при поступлении на лечение
Table 7
Biochemical blood test for children with MIS-C on admission

Показатели	n [ДИ 95]/n (%)				p-value
	1-я группа n=40	2-я группа n=9	3-я группа n=14	4-я группа n=18	
Альбумин, ммоль/л ↓ уровня	39 [36; 41] 9 (23)	39 [35; 41] –	36 [31; 41] 2 (14)	35 [32; 38] 2 (11)	
Мочевина, ммоль/л ↑ уровня	3,8 [3,5; 4,7] 6 (7,5)	3,1 [2,7; 4,8] –	4,8 [3,5; 6,5] 2 (14)	3 [2,6; 4,1] 1 (6)	$p_{1-2}=0,09$ $p_{1-3}=0,19$ $p_{1-4}=0,04$
Креатинин, мкмоль/л ↑ уровня	68 [54; 71] 2 (5)	54 [35; 91] –	60 [53; 83] 1 (7)	48 [40; 54] –	$p_{1-2}=0,34$ $p_{1-3}=0,52$ $p_{1-4}=0,002$
АлАТ, Ед/л ↑ уровня	36 [30; 41] 10 (25)	27 [16; 75] 1 (11)	38 [16; 61] 6 (43)	30 [18; 81] 7 (39)	$p_{1-2}=0,95$ $p_{1-3}=0,88$ $p_{1-4}=0,78$
АсАТ, Ед/л ↑ уровня	38 [33; 44] 16 (40)	36 [24; 62] 3 (33)	36 [25; 55] 5 (36)	56 [35; 78] 12 (67)	$p_{1-2}=0,83$ $p_{1-3}=0,74$ $p_{1-4}=0,05$
ЛДГ, Ед/л ↑ уровня	508 [410; 556] 25 (62)	534 [223; 621] 7 (77)	474 [342; 589] 11 (79)	370 [225; 546] 9 (50)	
КФК, Ед/л ↑ уровня	64 [38; 137] 7 (16)	47 [28; 139] 1 (11)	95 [45; 570] 3 (42)	116 [66; 296] 6 (33)	
КФК МВ, Ед/л ↑ уровня	19 [16; 21] 9 (18)	24 [15; 40] 3 (33)	24 [19; 40] 6 (43)	21 [16; 24] 2 (11)	$p_{1-2}=0,36$ $p_{1-3}=0,02$ $p_{1-4}=0,62$
СРБ, мг/л ↑ уровня	162 [149; 218] 40 (100)	130 [65; 187] 9 (100)	130 [80; 171] 14 (100)	109 [51; 151] 18 (100)	$p_{1-2}=0,16$ $p_{1-3}=0,02$ $p_{1-4}=0,006$
ПКЦ, нг/мл ↑ уровня	4,2 [2,6; 7,2] 40 (100)	3,9 [1,8; 14] 9 (100)	8,7 [2,7; 17,9] 100	1,1 [0,3; 3,3] 17 (94)	$p_{1-2}=0,98$ $p_{1-3}=0,37$ $p_{1-4}=0,002$
Д-димеры, нг/мл ↑ уровня	1010 [787; 1722] 38 (95)	919 [514; 3791] 9 (100)	1100 [811; 2283] 14 (100)	827 [420; 1793] 18 (100)	
Фибриноген, г/л ↑ уровня	9,6 [8,5; 10,9] 8 (95)	9,4 [1,5; 15,4] 7 (78)	6,1 [4,3; 15,3] 5 (36)	7,4 [5,7; 8,8] 12 (67)	$p_{1-2}=0,87$ $p_{1-3}=0,04$ $p_{1-4}=0,02$

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные системы эпидемиологического надзора показывают, что за период май 2020 – ноябрь 2023 г. на территории Республики Беларусь 4 раза происходила смена циркулирующих доминирующих штаммов SARS-CoV-2: «ухань» (февраль 2020 – февраль 2021 г.), «альфа» (февраль 2021 – июль 2021 г.), «дельта» (июль 2021 – ноябрь 2021 г.) и «омикрон» (декабрь 2021 г. – по настоящее время). Первые случаи MIS-C у детей стали регистрироваться через 2,7 месяца от начала эпидемии в стране и через месяц после выявления COVID-19 у детей, что вполне согласуется с данными других исследований [16, 37, 38]. Наибольшее количество пациентов – 40 (49%) из 81 – диагностировано в период циркуляции штаммов «ухань» SARS-CoV-2. Клинически преобладал фенотип MIS-C подобно полной и неполной болезни

Кавасаки у 65 (80%) детей, неспецифический фенотип в виде наличия признаков шока – у 16 (20%). В первые 3 волны доминирующих штаммов SARS-CoV-2 («ухань» (февраль 2020 – февраль 2021 г.), «альфа» (февраль 2021 – июль 2021 г.) и «дельта» (июль 2021 – ноябрь 2021 г.) средний возраст детей не различался и составил 9 ДИ 95 [7; 11], 6 ДИ 95 [2; 14], 9,5 ДИ 95 [2; 17] года соответственно, что согласуется с данными литературы, где большинство случаев MIS-C произошли у детей старшего возраста (≥ 5 лет) и ранее здоровых. В период циркуляции штамма «омикрон» случился сдвиг в сторону детей младшего возраста – 5 ДИ 95 [2; 10] лет ($p_{1-4}=0,02$). Все дети имели гипертермический синдром с подъемами температуры до фебрильных цифр 3–4 раза в день с длительностью лихорадки в среднем 3,2 [1–15] дня. Среди сопутствующей патологии 9 (11%) из 81 ребенка имели ожирение. Клинические симптомы MIS-C: сыпь, дисфункция желудочно-кишечного тракта, склерит, отечный синдром, лимфаденопатия – отмечались у большинства детей, но не имели выраженных различий в группах. Однако хейлит наблюдался у 55 (68%) из 81 ребенка и встречался достоверно чаще ($p=0,002$) в периоды циркуляции «альфа», «дельта», «омикрон» – 8 (89%), 13 (93%), 15 (83%) детей соответственно ($p_{1-2}=0,03$, $p_{1-3}=0,04$, $p_{1-4}=0,02$). Нарушения со стороны нервной системы в виде головной боли, гиперестезий, галлюцинаций, светобоязни статистически значимо чаще встречались в период циркуляции штаммов «ухань» у 19 из 24 детей ($p_{1-2}=0,06$, $p_{1-3}=0,05$, $p_{1-4}=0,009$). Расширение левой коронарной артерии (ЛКА) при УЗИ-исследовании наблюдалось у 30 (37%) детей и чаще встречалось в период циркуляции штамма «дельта» (10 (71%) детей, $p_{1-3}=0,03$). Расширение правой коронарной артерии (ПКА) зарегистрировано у 29 (36%) детей и чаще в период циркуляции штаммов «ухань» (18 (45%) детей). Не выявлено статистически значимых отличий в гемограмме в зависимости от циркуляции штамма коронавируса, но установлено статистически значимое снижение уровня СРБ и прокальцитонина у детей с MIS-C в период циркуляции штамма «омикрон» по сравнению со штаммами «ухань». Летальный исход наблюдался у 1 (1,2%) из 81 ребенка с MIS-C в период циркуляции штаммов «ухань». Клиническое течение, диагностика и лечение MIS-C у детей продолжают оставаться под пристальным вниманием специалистов.

■ ВЫВОДЫ

За период май 2020 – ноябрь 2023 г. на территории Республики Беларусь 4 раза происходила смена циркулирующих доминирующих штаммов SARS-CoV-2: «ухань» (февраль 2020 – февраль 2021 г.), «альфа» (февраль 2021 – июль 2021 г.), «дельта» (июль 2021 – ноябрь 2021 г.) и «омикрон» (декабрь 2021 г. – по настоящее время).

1. Клинически преобладал фенотип MIS-C подобно полной и неполной болезни Кавасаки у 65 (80%) детей, неспецифический фенотип в виде наличия признаков шока – у 16 (20%).
2. В период циркуляции штамма «омикрон» произошел сдвиг в сторону детей младшего возраста – 5 ДИ 95 [2; 10] лет ($p_{1-4}=0,02$).
3. Установлено статистически значимое снижение уровня СРБ ($p_{1-4}=0,006$) и прокальцитонина ($p_{1-4}=0,002$) у детей с MIS-C в период циркуляции штамма «омикрон» по сравнению со штаммами «ухань», но не выявлено статистически значимых отличий в гемограмме в зависимости от циркуляции штамма коронавируса.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. Available at: <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (accessed 12 February 2020).
2. Pediatric Multi-System Inflammatory Syndrome Potentially Associated with COVID-19. May 4, 2020. Available at: <https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/han/alert/2020/covid-19-pediatric-multi-system-inflammatory-syndrome.pdf> 2020 Health Alert #13.
3. Romanova O, Kolomiets N, Klyuchareva A., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 in Children. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2020;8(3):316–327. (in Russian)
4. Dufort E.M., Koumans E.H., Chow E.J., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020;383(4):347–358. doi: 10.1056/NEJMoa2021756
5. Paediatric Intensive Care Society (PICS) Statement: Increased number of reported cases of novel presentation of multi system inflammatory disease. 2020. Available at: <https://picsociety.uk/wp-content/uploads/2020/04/PICS-statement-re-novel-KD-C19-presentation-v2-27042020.pdf>. (accessed 15 May 2020).
6. Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383:334–346. doi: 10.1056/NEJMoa2021680
7. Health Alert Network (HAN): Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Associated with Coronavirus Disease. 2019. Available at: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.as>. (accessed 15 May 2020).
8. Licciardi F., Pruccoli G., Denina M., et al. SARS-CoV-2-Induced Kawasaki-Like Hyperinflammatory Syndrome: A Novel COVID Phenotype in Children. *Pediatrics*. 2020;146(2):e20201711. doi: 10.1542/peds.2020-1711
9. Radia T., Williams N., Agrawal P., et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev*. 2021;38:51–57. doi: 10.1016/j.prrv.2020.08.001
10. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A., et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1771–1778. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X
11. WHO Scientific Brief: Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. 2020. Available at: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (accessed 17 May 2020).
12. Dallan C., Romano F., Siebert J. Septic shock presentation in adolescents with COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(7):e21–e23. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30164-4
13. Davies P., Evans C., Kanthimathinathan H.K., et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(9):669–677. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30215-7
14. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2022. Available at: <https://www.R-project.org/>.
15. Dashkevich A.M., Kolomiets N. D., Vysotskaya V.S., et al. Current epidemiological situation of COVID-19 in the Republic of Belarus: characteristics of the epidemic process, sanitary and anti-epidemic measures. *medRxiv*. 2022. doi: 10.1101/2022.03.10.22271815
16. Cirks B.T., Rowe S.J., Jiang S.Y., et al. Sixteen Weeks Later: Expanding the Risk Period for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021;10(5):686–690. doi: 10.1093/jpids/piab007
17. Dashkevich A.M., Svetogor T.N., Hlinskaya I.N., et al. Population immunity to SARS-CoV-2 of the population of the Republic of Belarus in the second year of the pandemic. Popova A.Yu., Kutryev V.V. eds. *Collection of materials of the II international scientific-practical conference on countering a new coronavirus infection and other infectious diseases*. December 9–10, 2021. St. Petersburg: 2021. P. 46–48. (in Russian)
18. Belay E.D., Abrams J., Oster M.E., et al. Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children With Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Pediatr*. 2021;175(8):837–845. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.0630
19. Feldstein L.R., Tenforde M.W., Friedman K.G., et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared with Severe Acute COVID-19. *JAMA*. 2021;325(11):1074–1087. doi: 10.1001/jama.2021.2091
20. Latimer G., Corriveau C., DeBiasi R.L., et al. Cardiac dysfunction and thrombocytopenia-associated multiple organ failure inflammation phenotype in a severe paediatric case of COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(7):552–554. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30163-2
21. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C. et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607–1608. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1
22. Belhadjer Z., Méot M., Bajolle F., et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation*. 2020;142(5):429–436. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360
23. Vella L.A., Giles J.R., Baxter A.E., et al. Deep immune profiling of MIS-C demonstrates marked but transient immune activation compared to adult and pediatric COVID-19. *Sci Immunol*. 2021;6(57):eabf7570. doi: 10.1126/sciimmunol.abf7570
24. Carter M.J., Fish M., Jennings A., et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2020;26(11):1701–1707. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32812012. doi: 10.1038/s41591-020-1054-6
25. Webb K., Abraham D.R., Faleye A. et al. Cape Town MIS-C-Team. Multisystem inflammatory syndrome in children in South Africa. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(10):e38. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30272-8
26. Kaushik A., Gupta S., Sood M., et al. A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(11):e340–e346. doi: 10.1097/INF.0000000000002888
27. Tullie L., Ford K., Bisharat M., et al. Gastrointestinal features in children with COVID-19: an observation of varied presentation in eight children. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(7):e19–e20. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30165-6
28. LaRovere K.L., Riggs B.J., Poussaint T.Y., et al. Neurologic Involvement in Children and Adolescents Hospitalized in the United States for COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome. *JAMA Neurol*. 2021;78(5):536–547. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.0504
29. Ahmed M., Advani S., Moreira A., et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020;26:100527. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32923992; PMCID: PMC7473262. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100527
30. Valverde I., Singh Y., Sanchez-de-Toledo J., et al. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe. *Circulation*. 2021;143(1):21–32. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050065
31. Sperotto F., Friedman K.G., Son M.B.F., et al. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr*. 2021;180(2):307–322. doi: 10.1007/s00431-020-03766-6
32. Abrams J.Y., Oster M.E., Godfred-Cato S.E., et al. Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: a retrospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(5):323–331. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00050-X

33. Dolhnikoff M., Ferreira Ferranti J., de Almeida Monteiro R.A., et al. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(10):790–794. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30257-1
34. Mazankova L.N., Molochkova O.V., Kovalev O.B., et al. On the issue of differential diagnosis of bacterial infections and pediatric multisystem inflammatory syndrome during the COVID-19 pandemic. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2021;100(6):162–167. (in Russian)
35. Novikova Yu.Yu., Ovsyannikov D.Yu., Glazyrina A.A., et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID -19: results of a multicenter study. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2021;100(6):23–31. (in Russian)
36. Belhadjer Z., Méot M., Bajolle F., et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation*. 2020;142(5):429–436. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360
37. 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. doi: 10.1136/bmj.m2094
38. Ruvinsky S, Voto C, Roel M, Fustiñana A, Veliz N, Brizuela M, Rodriguez S, Ulloa-Gutierrez R and Bardach A (2022). Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Related to COVID-19 in Children From Latin America and the Caribbean Region: A Systematic Review With a Meta-Analysis of Data From Regional Surveillance Systems. *Front. Pediatr*. 10:881765. doi: 10.3389/fped.2022.881765