

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.2.044>

УДК [616.921.5+616.98:578.834.1SARS-CoV-2+616-009.24+616.98:579.861.1]-079.4-053.2



Савицкий Д.В.¹, Романова О.Н.² ✉, Коломиец Н.Д.³, Кастюкевич Л.И.², Сергиенко Е.Н.², Соколова М.В.¹, Реут С.У.¹, Кузнецов С.В.², Батын Г.М.², Ключарева А.А.³

¹ Городская детская инфекционная клиническая больница, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

Дифференциальная диагностика мультисистемного воспалительного синдрома, гриппа, острой коронавирусной инфекции COVID-19 с наличием фебрильных судорог и генерализованной менингококковой инфекции у детей

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Савицкий Д.В. – сбор информации, статистическая обработка, первичная подготовка рукописи; Романова О.Н., Коломиец Н.Д. – идея, анализ материала, окончательное редактирование; Кастюкевич Л.И. – подготовка рукописи к печати; Сергиенко Е.Н. – сбор и первичный анализ материала; Соколова М.В., Реут С.У. – сбор материала; Кузнецов С.В., Батын Г.М., Ключарева А.А. – анализ материала.

Подана: 20.05.2024

Принята: 10.06.2024

Контакты: romox@tut.by

Резюме

Мультисистемный воспалительный синдром у детей (MIS-C) является редким, но тяжелым осложнением COVID-19. У детей с признаками и симптомами, соответствующими MIS-C, дифференциальный диагноз широк и включает другие инфекционные и воспалительные состояния, такие как грипп, тяжелый острый COVID-19, бактериальный сепсис, которые следует учитывать у детей с лихорадкой, шоком и повышенными маркерами воспаления, имеющие много общего с MIS-C.

Цель. Выявить сходства и отличия клинико-лабораторных данных у детей с мультисистемным воспалительным синдромом, гриппом, острой коронавирусной инфекцией (COVID-19) с наличием фебрильных судорог и менингококковой инфекцией с менингококцемией.

Материалы и методы. Проведен анализ историй болезней 81 ребенка с диагнозом «мультисистемный воспалительный синдром» (MIS-C), ассоциированный с COVID-19; 32 – грипп; 19 – коронавирусная инфекция (COVID-19) с наличием фебрильных судорог и 16 – менингококковая инфекция, менингококцемия. Диагноз MIS-C устанавливался согласно критериям CDC/WHO, 2020, 2023 гг., грипп, коронавирусная инфекция, менингококковая инфекция – на основании клинических данных и лабораторных исследований.

Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 4.1. Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Разработана шкала баллов вероятности наличия MIS-C у детей методом многофакторного дисперсионного анализа.

Результаты. Изучены клинико-лабораторные, инструментальные показатели витальных функций у детей 4 групп. На основании полученных данных проведен предварительный однофакторный анализ предикторов развития (наличия) MIS-C. Установлено, что в отличие от контрольной группы (n=59) пациенты с MIS-C имели такие признаки, как более старший возраст – 96 [65; 145] мес., повышенный уровень СРБ – 148 [80; 193] мг/л, сыпь – 67 (82,7%), склерит – 58 (71,6%), хейлит – 54 (66,7%), отеки – 35 (43,2%), поражения ЖКТ – 51 (63,0%), нейтрофилез и СОЭ – 53 (65,4%) и 61 (75,3%) соответственно (p-value<0,001), а также лейкоцитоз – 32 (39,5) (p-value<0,001). По результатам однофакторного анализа проведен многофакторный анализ. С помощью логистической регрессии выделены предикторы, которые оставались статистически значимыми при одновременном влиянии на повышение шансов MIS-C.

Заключение. Учитывая разнообразие и неоднозначность трактовки описанных характеристик для дифференциации диагнозов, на основании мультифакторного анализа мы определили 4 опорных признака MIS-C у детей: это хейлит, отеки, высокий СРБ (>55 мг/л), поражение ЖКТ. Наличие 2 признаков из 4 говорит о высокой вероятности MIS-C у пациента, что является чрезвычайно важным на первичном этапе оказания медицинской помощи до получения развернутых результатов обследования пациента.

Ключевые слова: мультисистемный воспалительный синдром (MIS-C), COVID-19, многофакторный анализ, грипп, менингококковая инфекция

Savitski D.¹, Romanova O.²✉, Kolomiets N.³, Kastsiukevich L.², Sergienko E.², Sokolova M.¹, Reut S.¹, Kuznecov S.², Batyan G.², Kluchareva A.³

¹ City Children's Infectious Diseases Clinical Hospital, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the EI "Belarusian State Medical University", Minsk, Belarus

Differential Diagnosis of Multisystem Inflammatory Syndrome, Influenza, Acute Coronavirus Infection COVID-19 with the Presence of Febrile Seizures and Generalized Meningococcal Infection in Children

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Savitsky D. – data collection, statistical processing, primary preparation of the manuscript; Romanova O., Kolomiets N. – idea, analysis of material, final editing; Kastsiukevich L. – preparation of the manuscript for publication; Sergienko E. – collection and primary analysis of material; Sokolova M., Reut S. – collection of material; Kuznecov S., Batyan G., Kluchareva A. – analysis of material.

Submitted: 20.05.2024

Accepted: 10.06.2024

Contacts: romox@tut.by

Abstract

Multisystemic inflammatory syndrome in children (MIS-C) is a rare severe complication of COVID-19. In children with signs and symptoms consistent with MIS-C the differential diagnosis is broad and includes other infectious and inflammatory conditions such as

influenza, severe acute COVID-19, bacterial sepsis to be considered in children with fever, shock and elevated inflammation markers and have much in common with MIS-C.

The purpose. To identify the similarities and differences of clinical-laboratory data in children with multisystem inflammatory syndrome, influenza, acute coronavirus infection (COVID-19) with the presence of febrile seizures and meningococemia.

Materials and methods. Analysis of disease histories of 81 children with diagnosis "multisystem inflammatory syndrome" (MIS-C) associated with COVID-19; 32 – with the diagnosis of influenza; 19 – coronavirus infection (COVID-19) with the presence of febrile seizures and 16 – meningococcal infection, meningococemia. MIS-C was diagnosed according to CDC/WHO, 2020, 2023. Diagnosis of influenza, coronavirus infection, meningococcal infection – based on clinical data and laboratory studies.

All calculations were carried out in statistical package R, version 4.1. The results of the analysis were considered statistically significant at $p < 0.05$. The scale of probability of MIS-C in children by the method of multifactor variance analysis has been developed.

The results. Clinical-laboratory, instrumental indicators of vital functions in children 4 groups have been studied. On the basis of the obtained data, a preliminary one-factor analysis of predictors of development (availability) MIS-C was carried out. It was found that unlike the control group ($n=59$) patients with MIS-C had such signs as: older age – 96 [65; 145] months, higher CRP level – 148 [80; 193] mg/l, rash – 67 (82.7%), scleritis – 58 (71.6–54%), cheilitis – 43%, oedema – 35 (43.2%) gastrointestinal tract lesions are 51 (63.0%), neutrophils and Erythrocyte Sedimentation Rate 53 (65.4%) and 61 (75.3%), respectively (p -value <0.001), and leukocytosis – 32 (39.5) (p -value <0.001). According to the results of one-factor analysis, a multi-factor analysis was conducted. Through logistic regression, predictors were identified that remained statistically significant while influencing the MIS-C odds.

Conclusion. Taking into account the diversity and ambiguity of characterization of described characteristics for differentiation of diagnoses, on the basis of multi-factor analysis we have determined four basic traits of MIS-C in children – it is cheilitis, edema, high CRP (>55 mg/l), gastrointestinal tract lesions. The presence of two of the four signs indicates a high probability of MIS-C in the patient, which is extremely important in the initial stage of medical care until the full results of the patient's examination.

Keywords: multisystem inflammatory syndrome (MIS-C), COVID-19, multi-factor analysis, influenza, meningococcal infection

■ 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 Kawasaki (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 кровоток 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+ плазмабластических 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 (САМ) 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, которые 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 провести различие.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение сходства и отличия клинико-лабораторных данных у детей с MIS-C, гриппом, острой коронавирусной инфекцией (COVID-19), сопровождающейся фебрильными судорогами, и менингококковой инфекцией с менингококцемией.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены: 81 ребенок (1-я группа) с мультисистемным воспалительным синдромом, 32 ребенка (2-я группа) – с гриппом, 19 детей (3-я группа) – с острой коронавирусной инфекцией COVID-19 с наличием фебрильных судорог и 16 детей (4-я группа) – с менингококковой инфекцией, менингококцемией, находившихся на стационарном лечении в учреждении здравоохранения «Городская детская инфекционная клинической больницы» (ГДИКБ) г. Минска Республики Беларусь с мая 2020 по апрель 2023 г. 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, Д-димеров; показатели 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, ДНК менингококка определяли методом ПЦР. Клиническим материалом для перечисленных исследований являлся биологический материал из слизистой носоротоглотки, крови, спинномозговой жидкости.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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 3 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].

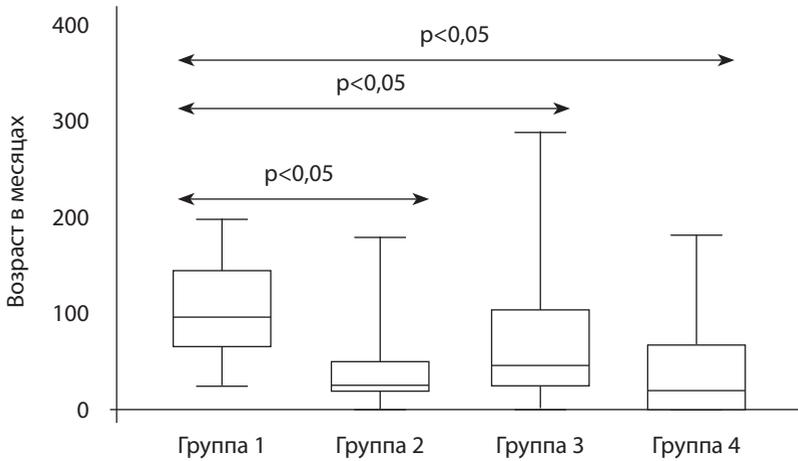
Разработана шкала баллов вероятности наличия MIS-C у детей методом однофакторного и многофакторного дисперсионного анализа [19].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди наблюдаемых нами 148 пациентов по гендерному признаку в 1–3-й группах преобладали мальчики – 84 (57%), и только в 4-й группе чаще болели девочки – 12 (56%). Однако статистически значимых отличий по этому признаку между собой в группах не выявлено (p -value 0,159).

Средний возраст детей с MIS-C составил 96 месяцев – ДИ 95 (65; 145), что статистически значимо отличается (p -value $< 0,05$) от возраста детей других 3 групп: 34 ДИ 95 (20; 60), 47 ДИ 95 (21; 102), 20 месяцев ДИ 95 (9; 63) соответственно (см. рисунок).

При сравнении амбулаторного и стационарного этапов лечения мы отметили, что в 1-й группе дети были госпитализированы на 4-й день от начала заболевания, при этом 35 (43%) пациентов с MIS-C поступили в стационар переводом из другого учреждения здравоохранения, в том числе 21 (26%) пациент из стационаров г. Минска и 14 (17%) из стационаров Республики Беларусь. Дети с COVID-19 госпитализировались на 2-й день болезни, из них родители 14 (44%) детей самостоятельно обращались в приемное отделение стационара, 12 (37%) детей были направлены бригадой скорой медицинской помощи, в 3-й и 4-й группах в большинстве случаев пациенты с гриппом или менингококковой инфекцией были доставлены врачами бригад скорой медицинской помощи г. Минска (16 (84%) и 8 (50%) соответственно). Продолжительность амбулаторного этапа была наиболее длительной у пациентов с MIS-C и составила 4 дня (табл. 1).



Распределение по возрасту 148 пациентов
Age distribution of 148 patients

Как видно из представленных данных, все 32 пациента с гриппом поступили в отделение анестезиологии и реанимации (ОАиР) через приемное отделение, в отличие от пациентов с MIS-C, где 21 (26%) ребенок сразу поступал в ОАиР, минуя приемное отделение; при сравнении эти данные оказались статистически значимыми

Таблица 1
Сравнение амбулаторного и стационарного этапов лечения у госпитализированных пациентов
Table 1
Comparison of outpatient and inpatient phases of treatment in hospitalized patients

Амбулаторный этап, n (%)	1-я группа MIS-C n=81	2-я группа Грипп n=32	3-я группа COVID-19 n=19	4-я группа Менингококк n=16	p-value
Дни от начала болезни до госпитализации	4	2	1	1	
Обратились самостоятельно	20 (25)	14 (44)	1 (5)	3 (19)	
Направлены скорой медицинской помощью	26 (32)	12 (37)	16 (84)	8 (50)	
Переведены из другого стационара	35 (43)	6 (19)	2 (11)	5 (31)	
Стационарный этап, n (%)					
Поступление в приемное отделение (п/о) / минуя п/о в ОАиР	60 (74)/ 21 (26)	32 (100)/ 0	13 (68)/ 6 (32)	5 (31)/ 11 (69)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-4} < 0,05$
Количество дней в ОАиР	5 [3; 7]	0 [0; 2]	2 [1; 4]	5 [3; 5]	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$
Количество дней в стационаре	13 [12; 17]	6 [4; 7]	8 [4; 10]	12 [10; 17]	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$
Летальный исход	1 (1,2)	0	0	2 (12,5)	$p = 0,017$

в группах 1 и 2 ($p_{1-2} < 0,05$) (табл. 1). Дети с менингококковой инфекцией, ввиду наличия у них признаков шока или синдрома системного воспалительного ответа, также в большинстве случаев поступали в ОАиР, минуя приемное отделение, – 11 (69%).

Наиболее продолжительное время на стационарном лечении находились пациенты с MIS-C (13 дней, ДИ 95 [12; 17]) и пациенты с менингококковой инфекцией (12 дней ДИ 95 [10; 17]), в том числе в ОАиР – 5 дней ДИ 95 [3; 7] и 5 дней ДИ 95 [3; 5] соответственно. Пациенты с вирусными инфекциями (2-я и 3-я группы) имели достоверно более короткий период госпитализации ($p\text{-value} < 0,05$). Летальные исходы наблюдали только в 1-й и 4-й группах, показатель летальности у пациентов с MIS-C (1 (1,2%)) был статистически значимо ниже, чем у пациентов с менингококковой инфекцией (2 (12,5%), $p\text{-value} < 0,05$) (табл. 1).

При поступлении в стационар у всех пациентов присутствовала лихорадка, чаще фебрильного, чем субфебрильного, типа, но статистически значимых различий между ними и при сравнении между группами отмечено не было (табл. 2).

Клинически пациенты с MIS-C имели склерит, хейлит, лимфаденит, отечный синдром. У 67 (83%) из них на 2–4-й день заболевания появлялась крупно- или мелкопятнистая сыпь, редко сыпь была мелкоточечная, геморрагическая, склонная к слиянию, без типичных мест локализации. Дети с менингококковой инфекцией (14 (88%)) имели сыпь геморрагического характера с мелко- и крупнопятнистым компонентом. При вирусных инфекциях сыпь чаще была пятнистая, без геморрагических проявлений и наблюдалась у 2 (6%) детей с гриппом и у 1 (5%) ребенка с COVID-19.

Важными клиническими признаками у пациентов с MIS-C были проявления склерита – 58 (72%) и хейлита – 44 (54%). Во 2-й и 3-й группах признаки склерита имели 3 (9%) и 3 ребенка (16%) соответственно, и только 1 (3%) пациент 2-й группы имел хейлит.

Известно, что наиболее часто у пациентов с MIS-C в патологический процесс вовлекаются сердечно-сосудистая, гематологическая, слизисто-кожная системы, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [5, 15, 19]. В нашем исследовании дисфункция ЖКТ проявлялась болевым синдромом, послаблением стула, рвотой, отказом от еды и питья у 51 (63%) пациента с MIS-C, в отличие от пациентов других групп, где эти признаки были отмечены только у 1 (3%), 6 (32%), 2 (13%) соответственно. Отечный синдром был зарегистрирован только среди 39 (43%) пациентов с MIS-C.

При поступлении в стационар большинство детей в 1–3-й группах имели компенсированный КЩС (Ph 7.35–7.45). Метаболический ацидоз был зафиксирован в 1–4-й группах: у 11 (19%) из 58 обследованных, 3 (21%) из 14 обследованных, 4 (22%) из 18 обследованных, 8 (53%) из 15 обследованных соответственно.

Дети 1–3-й групп не имели статистически значимой разницы в показателе Ph в отличие от детей 4-й группы, у которых показатель Ph составил 7.34 ДИ 95 [7.28; 7.40]

Таблица 2

Показатели температуры при поступлении детей на госпитализацию

Table 2

Temperature indices on admission of children to hospitalisation

Температура при поступлении, n (%)	1-я группа n=81	2-я группа n=32	3-я группа n=19	4-я группа n=16
Субфебрильная	13 (16)	9 (28)	5 (26)	0
Фебрильная	68 (84)	23 (72)	14 (74)	16 (100)

($p_{1-4} < 0,05$). Статистически значимое увеличение лактата также было отмечено у большинства детей с менингококковой инфекцией – 11 (73%) по сравнению с MIS-C – 38 (66%) ($p_{1-4} < 0,05$). Статистически значимое снижение гидрокарбоната отмечено у пациентов с менингококковой инфекцией – 19,5 ДИ 95 [16,7; 20,5] ммоль/л по сравнению с пациентами с MIS-C – 22,6 ДИ 95 [10,4; 23,9] ммоль/л ($p\text{-value} < 0,05$). Дети с MIS-C имели более низкий показатель Na^+ 136 ДИ 95 [132; 139] ммоль/л по сравнению с детьми 3-й и 4-й групп (139 ДИ 95 [137; 141], 140 ДИ 95 [135; 142] ммоль/л соответственно ($p\text{-value}_{1-3, 1-4} < 0,05$).

В общем анализе крови у детей с MIS-C чаще наблюдали лейкоцитоз – 53 (40%), нейтрофилез – 53 (66%) ($p\text{-value}_{1-2, 1-3} < 0,05$) и ускоренную скорость оседания эритроцитов – 24 (ДИ 95 [16; 35], $p\text{-value}_{1-2, 1-3} < 0,05$). У пациентов с вирусными инфекциями наблюдалась лейкопения (2-я группа – 13 (41%), 3-я группа – 7 (37%)) или нормальный уровень лейкоцитов – 19 (59%) и 8 (42%) с лимфопенией у 17 (53%) и 15 (79%) соответственно во 2-й и 3-й группах (табл. 3):-

Показатели тромбоцитов у пациентов 1-й группы составили $177 \times 10^9/\text{л}$ ДИ 95 [126; 260] в отличие от пациентов 3-й группы – $270 \times 10^9/\text{л}$ ДИ 95 [210; 307] ($p_{1-3} < 0,05$). Тромбоцитопения также чаще наблюдалась у детей с MIS-C (22 (27%)) по сравнению с пациентами с COVID-19 – 1 (5%), $p_{1-3} < 0,05$.

Таблица 3
Основные показатели общего анализа крови
Table 3
Main indicators of general blood analysis

Основные показатели ОАК, n (%)	1-я группа n=81	2-я группа n=32	3-я группа n=19	4-я группа n=16	p-value
Лейкоциты:					
– ниже нормы	7 (9)	13 (41)	7 (37)	3 (19)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$
– норма	42 (51)	19 (59)	8 (42)	7 (44)	
– выше нормы	53 (40)	0	4 (21)	6 (37)	
Нейтрофилы:					
– ниже нормы	2 (3)	7 (22)	1 (5)	2 (12)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$
– норма	26 (32)	25 (78)	14 (74)	8 (50)	
– выше нормы	53 (66)	0	4 (21)	6 (38)	
Лимфоциты:					
– ниже нормы	5 (68)	17 (53)	15 (79)	8 (50)	
– норма	25 (31)	15 (47)	4 (21)	8 (50)	
– выше нормы	1 (1)	0	0	0	
Гемоглобин:					
– ниже нормы	45 (56)	13 (41)	4 (21)	10 (63)	
– норма	36 (44)	19 (59)	15 (79)	3 (38)	
– гемоглобин, г/л	116 [107; 129]	118 [115; 124]	127 [121; 133]	115 [104; 123]	
Тромбоциты:					
– ниже нормы	22 (27)	4 (12)	1 (5)	5 (31)	$p_{1-3} < 0,05$
– норма	59 (73)	28 (88)	18 (95)	11 (69)	
– тромбоциты, $10 \times 9/\text{л}$	177 [126; 260]	244 [198; 281]	270 [210; 307]	190 [148; 248]	
СОЭ:					
– норма	20 (25)	24 (75)	17 (90)	9 (56)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$
– выше нормы	61 (75)	8 (25)	2 (10)	7 (44)	
– показатели СОЭ, мм/ч	24 [16; 35]	9 [6; 16]	7 [3; 11]	12 [6; 26]	

В биохимическом анализе крови у детей с MIS-C отмечался более высокий уровень С-реактивного белка (148 ДИ 95 [80; 193] мг/л, p -value<0,05) по сравнению с контрольными группами: 1,1 ДИ 95 [0,3; 13]; 3,8 ДИ 95 [0,7; 7,8]; 67 ДИ 95 [24; 137] мг/л соответственно.

Уровень прокальцитонина (3,52 ДИ 95 [1,23; 9,27] нг/мл) был выше у детей с MIS-C по сравнению с пациентами 2-й и 3-й групп (0,10 ДИ 95 [0,06; 0,14] и 0,14 ДИ 95 [0,11; 0,22] нг/мл соответственно), но ниже, чем у пациентов 4-й группы (35 ДИ 95 [18; 100] нг/мл). Не выявлено статистически значимой разницы в показателях мочевины, креатинина во всех группах, что согласуется с данными литературы, где поражение почек регистрировалось у пациентов с MIS-C редко [20].

У детей с MIS-C чаще наблюдали гипоальбуминемию – 21 (27%) (p -value=0,024), высокий уровень АлАТ – 36 ДИ 95 [22; 61] Е/л по сравнению с пациентами 2-й группы – 20 ДИ 95 [14; 27] Е/л, p_{1-2} <0,05, и 3-й группы – 18 ДИ 95 [13; 24] Е/л, p_{1-3} <0,05, но мы не отметили отличий при сравнении с пациентами 4-й группы – 26 [19; 43]. Синдром цитолиза мы отмечали только у пациентов с MIS-C и менингококковой инфекцией – 26 (33%) и 4 (27%) соответственно. Показатели ЩФ, АсАТ и КФК-МВ существенно не отличались у пациентов всех групп. Показатель КФК статистически значимо был выше у детей между 3-й и 4-й группами: 3 (196 ДИ 95 [114; 295] Е/л) и 4 (131 ДИ 95 [94; 345] Е/л) (p -value<0,015), а также между 3-й и 1-й группами: 196 ДИ 95 [114; 295] Е/л и 81 ДИ 95 [38; 175] Е/л (p_{1-3} <0,05).

При оценке показателей системы гемостаза наиболее высокие значения АЧТВ наблюдали у пациентов с гриппом – 41 ДИ 95 [40; 41] по отношению к пациентам с MIS-C – 31 ДИ 95 [29; 35] (p_{1-2} <0,05). Уровень фибриногена статистически значимо был выше у пациентов с MIS-C – 9 ДИ 95 [6,35; 11,8] г/л (p_{1-2} <0,05) по сравнению с пациентами других групп: 3,15 ДИ 95 [2,65; 3,55] г/л, 3,7 г/л ДИ 95 [2,87; 4,45] г/л, 6 [5,09; 7,85] г/л (p_{1-3} и p_{1-4} <0,05). Высокий уровень фибриногена наблюдался у 63 (84%) из 75 обследованных из 1-й группы и у 8 (53%) из 15 обследованных 4-й группы (p <0,001). Низкий уровень ПТИ наблюдали только в 4-й группе у 13 (81%) из 16 обследованных (p <0,001). Показатель ПТИ у пациентов с MIS-C был значимо выше (0,84 [0,77; 0,91], p_{1-2} <0,05) по сравнению с пациентами 2-й группы (0,82 [0,80; 0,87]) и 4-й группы (0,58 [0,48; 0,67], p_{1-4} <0,05), у которых наблюдался самый низкий показатель, что, возможно, связано с выраженными нарушениями в системе гемостаза. Показатель МНО повышен у 12 (75%) из 16 обследованных пациентов 4-й группы и составил 1,79 ДИ 95 [1,37; 2,08] в отличие от пациентов с MIS-C (9 (16%), p_{1-4} <0,05) – 1,18 ДИ 95 [1,10; 1,29], p_{1-4} <0,05. Самые высокие показатели Д-димеров наблюдались у пациентов с MIS-C – 1020 ДИ 95 [622; 2030] нг/мл и пациентов с менингококковой инфекцией – 1791 ДИ 95 [604; 9278] нг/мл.

В общем анализе мочи (ОАМ) у детей с MIS-C отмечали более высокий уровень белка (0,2 ДИ 95 [0; 0,4] г/л) по сравнению с детьми из 2-й и 3-й групп (p -value $_{1-2,1-3}$ <0,05). Протеинурия наблюдалась у 54 (67%) детей 1-й группы и у 8 (53%) детей 4-й группы в отличие от 8 (30%) пациентов 2-й группы и 2 (10%) пациентов 3-й группы (p_{1-2} <0,05, p_{1-3} <0,05). Показатель удельного веса мочи при поступлении был выше у детей 1-й группы – 1020 ДИ 95 [1015; 1025] и 4-й группы – 1020 ДИ 95 [1010; 1026] по сравнению с детьми 2-й группы – 1010 ДИ 95 [1004; 1019] и 3-й группы – 1014 ДИ 95 [1009; 1020] (p_{1-2} <0,05).

По данным УЗИ органов брюшной полости, во всех группах пациентов не выявлено различий в увеличении линейных размеров печени (75 (93%), 26 (80%), 19 (100%), 16 (100%) соответственно, p -value 0,386) и селезенки (59 (73%), 19 (60%), 11 (57%), 8 (50%) соответственно, p -value 0,685). Асцит регистрировался только у детей 1-й группы – 38 (47%) и 4-й группы – 16 (50%). По данным УЗИ плевральных полостей, выпот также регистрировался только у детей 1-й и 4-й групп – 37 (46%) и 5 (33%) соответственно. По данным рентгенографии органов грудной клетки и компьютерной томографии, пневмония и/или интерстициальные изменения в легких статистически значимо чаще регистрировались у детей с MIS-C – 33 (41%) ($p_{1-2, 1-3} < 0,05$). Признаки дыхательной недостаточности 2-й степени чаще наблюдали у детей 1-й группы – 22 (27%) и 4-й группы – 6 (38%) в отличие от пациентов 2-й группы – 2 (6%) и 3-й группы – 1 (5%) пациент.

Данные УЗИ сердечно-сосудистой системы представлены в табл. 4. Сердечная недостаточность наблюдалась у 6 (50%) пациентов 4-й группы и у 23 (28%) 1-й группы. Дилатация полости левого желудочка наблюдалась у 45 (56%) пациентов 1-й группы и в единичных случаях у пациентов других групп. Жидкость в перикарде (минимальное количество) была обнаружена только у 20 (25%) пациентов с MIS-C. Коронарит также был диагностирован только у детей с MIS-C. Снижение фракции укорочения миокарда одинаково часто регистрировалось у пациентов 1-й группы – у 21 (30%) и 4-й группы – у 4 (33%) детей. Снижение фракции выброса наблюдалось только у 22 (31%) детей с MIS-C. Патологическая регургитация на митральном клапане одинаково

Таблица 4
Данные инструментального исследования сердца (УЗИ, ЭКГ)
Table 4
Data of instrumental cardiac examination (ultrasound, ECG)

Показатели УЗИ сердца	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	p-value
Фракция укорочения	n=70	n=4	n=10	n=12	
– норма	49 (70)	4 (100)	10 (100)	8 (67)	
– снижена	21 (30)	0	0	4 (33)	
– показатель	33 [29; 37]	36 [35; 37]	36 [36; 38]	35 [25; 38]	
Фракция выброса	n=70	n=4	n=10	n=12	
– норма	48 (69)	4 (100)	10 (100)	12 (100)	
– снижена	22 (31)	0	0	0	
– показатель	62 [56; 68]	67 [65; 68]	67 [66; 69]	67 [52; 69]	
Дилатация	n=70	n=4	n=10	n=12	
– левого желудочка сердца	45 (56)	1 (25)	0	1 (8)	$p_{1-2} < 0,05$
– правого желудочка сердца	5 (6)	1 (25)	0	1 (8)	$p_{1-4} < 0,05$
Дилатация	n=70	n=4	n=10	n=12	
– левой коронарной артерии	22 (27)	0	0	0	
– правой коронарной артерии	30 (37)	0	0	0	
Патологическая регургитация	n=81	n=4	n=10	n=12	
– митральный клапан	54 (67)	2 (50)	0	7 (64)	$p_{1-3} < 0,05$
– легочной клапан	57 (70)	2 (50)	1 (10)	7 (64)	$p_{1-3} < 0,05$
– трехстворчатый клапан	57 (70)	3 (75)	2 (20)	7 (64)	$p_{1-3} < 0,05$
– аортальный клапан	3 (4)	0	0	1 (9)	
Жидкость в перикарде	n=81	n=4	n=10	n=12	
	20 (25)	0	0	0	
Нарушение реполяризации миокарда	n=81	n=13	n=19	n=15	$p=0,016$
	36 (44)	5 (39)	5 (26)	12 (80)	

часто встречалась в 1-й и 4-й группах (у 54 (67%) и 7 (64%) детей соответственно) и у 2 (50%) детей 2-й группы; на легочном и трехстворчатом клапанах – у пациентов всех групп, а регургитация на аортальном клапане – только у пациентов 1-й и 4-й групп – 3 (4%) и 1 (9%) соответственно.

При поступлении в стационар ни у одного из наблюдаемых пациентов не было зарегистрировано злокачественных аритмий. Нарушение реполяризации статистически чаще (p -value 0,01) наблюдалось у пациентов 4-й группы (12 (80%)).

Поскольку при госпитализации пациента в стационар для своевременного лечения очень важно распознать признаки MIS-C и провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями (контрольными группами), на основании вышеописанных данных мы провели предварительный однофакторный анализ признаков MIS-C с данными контрольных групп (табл. 5).

Полученные данные позволили перейти к следующему этапу – многофакторному анализу (табл. 6). С помощью логистической регрессии выделены предикторы,

Таблица 5
Однофакторный анализ предикторов развития (наличия) MIS-C
Table 5
Single-factor analysis of predictors of the development (presence) of MIS-C

Показатель	Объединенная контрольная группа, n=59	MIS-C, n=81	p-value
Возраст, мес.	38 [17; 72]	96 [65, 145]	<0,001
СРБ	8,3 [0,74; 25]	148 [80, 193]	<0,001
Сыпь	17 (25,4)	67 (82,7)	<0,001
Склерит	5 (8,5)	58 (71,6)	<0,001
Хейлит	1 (1,5)	54 (66,7)	<0,001
Отеки	0	35 (43,2)	<0,001
ЖКТ	9 (15,3)	51 (63,0)	<0,001
Лейкоциты повышены	12 (20,3)	32 (39,5)	0,026
Нейтрофилы повышены	10 (16,9)	53 (65,4)	<0,001
СОЭ	16 (27,1)	61 (75,3)	<0,001

Таблица 6
Многофакторный анализ признаков MIS-C
Table 6
Multifactor analysis of MIS-C signs

Предиктор	Предварительная модель		Окончательная модель		Шкала оценки в баллах
	p-value	beta	p-value		
Возраст, мес.	0,372	–	–	–	–
СРБ>55, нг/мл	0,084	4,0	<0,001		1
Сыпь	0,391	–	–	–	–
Склерит	0,493	–	–	–	–
Хейлит	0,003	22,9	<0,001		5
Отеки	0,046	19,2	0,0134		5
ЖКТ	<0,001	3,6	<0,001		1
Лейкоцитоз	0,165	–	–	–	–
Нейтрофилез	0,042	–	–	–	–
СОЭ, повышена	0,522	–	–	–	–

Таблица 7
Прогностическая частота развития MIS-C в баллах
Table 7
Prognostic frequency of MIS-C development in scores

Баллы	Без MIS-C	MIS-C	Частота MIS-C, %
0	43	0	0
1	15	7	32
2	1	10	91
5	0	3	100
6	0	16	100
7	0	20	100
10	0	2	100
11	0	8	100
12	0	15	100

которые оставались статистически значимыми при одновременном влиянии на повышение шансов MIS-C. Пропорционально коэффициентам регрессии распределены баллы. Учитывая, что предикторы позволяют предварительно определять состояние пациента практически в момент госпитализации, на основании полученной модели разработана шкала быстрой оценки, которая позволит определить наличие MIS-C у пациента.

Для определения частоты MIS-C на основании полученной шкалы оценили когорту пациентов в данном исследовании. Возможная частота развития MIS-C представлена в табл. 7.

Таким образом, наличие у пациента, по совокупности выбранных признаков, 2 баллов и более позволяет с высокой вероятностью предположить MIS-C.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая разнообразие и неоднозначность трактовки описанных характеристик для дифференциации диагнозов, на основании мультифакторного анализа мы определили 4 опорных признака MIS-C у детей – это хейлит, отеки, высокий СРБ (>55), поражение ЖКТ. Наличие 2 признаков из 4 говорит о высокой вероятности MIS-C у пациента, что является чрезвычайно важным на первичном этапе оказания медицинской помощи до получения развернутых результатов обследования пациента.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wojciech F, Magdalena O., Buddingh E.P., et al. Pathogenesis, immunology, and immune-targeted management of the multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) or pediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS): EAACI Position Paper. *Pediatr Allergy Immunol.* 2023;34:e13900:1–19. doi: 10.1111/pai.13900
2. Belay ED, Abrams J, Oster ME, 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
3. Ludwikowska KM, Okarska-Napierała M, Dudek N, et al. Distinct characteristics of multisystem inflammatory syndrome in children in Poland. *Sci Rep.* 2021;11(1):1–13. doi: 10.1038/s41598-021-02669-2
4. Flood J, Shingleton J, Bennett E, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): prospective, national surveillance, United Kingdom and Ireland, 2020. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;3:1–11. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100075
5. Kahn R, Berg S, Bertson L, et al. Population-based study of multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 found that 36% of children had persistent symptoms. *Acta Paediatr.* 2021;111:354–362. doi: 10.1111/apa.161
6. Haslak F, Barut K, Durak C, et al. Clinical features and outcomes of 76 patients with COVID-19-related multi-system inflammatory syndrome in children. *Clin Rheumatol.* 2021;40:4167–4178. doi: 10.1007/s10067-021-05780-x

7. Anderson EM, Diorio C, Goodwin EC, et al. SARS-CoV-2 antibody responses in children with MIS-C and mild and severe COVID-19. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021;10(5):669–673. doi: 10.1093/JPIDS/PIAA161
8. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020;324(3):259–269. doi: 10.1001/jama.2020.10369
9. 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
10. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *The Lancet.* 2020; 395(10237):1607–1608. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1
11. 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. *The Lancet.* 2020;395(10239):1771–1778. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X
12. Belay ED, Abrams J, Oster ME, 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
13. Abrams JY, Oster ME, Godfred-Cato SE, 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
14. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, 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
15. CDC COVID data tracker. Available at: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance> (accessed December 18, 2022).
16. Yamaguchi Y, Takasawa K, Irabu H, et al. Infliximab treatment for refractory COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in a Japanese child. *J Infect Chemother.* 2022;28:814–818. doi: 10.1016/J.JIAC.2022.01.011
17. Flood J, Shingleton J, Bennett E, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): prospective, national surveillance, United Kingdom and Ireland, 2020. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;3:1–11. doi: 10.1016/j.janep.2021.100075
18. Garcia-Salido A, de Carlos Vicente JC, Belda Hofheinz S, et al. Severe manifestations of SARS-CoV-2 in children and adolescents: from COVID-19 pneumonia to multisystem inflammatory syndrome: a multicentre study in pediatric intensive care units in Spain. *Crit Care.* 2020;24(1):e666. doi: 10.1186/s13054-020-03332-4
19. Krasko O.V. *Statistical analysis of data in medical research:* In 2 parts. Minsk: MGEU im. A.D. Saharova; 2014. Part I. 127 p. P. 114–125.
20. Feldstein L.R., Tenforde M.V., Friedman K.G. et al. Characteristics and results of treatment of children and adolescents in the US with multisystemic inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared to severe acute COVID-19. *JAMA.* 2021;325:1074.