



Савицкий Д.В.¹ ✉, Коломиец Н.Д.², Романова О.Н.², Ключарева А.А.², Батян Г.М.², Койро О.С.¹, Бабченко О.А.¹

¹ Городская детская инфекционная клиническая больница, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Анализ результатов терапии мультисистемного воспалительного синдрома у детей с Кавасаки-подобным и шок-подобным фенотипами

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: сбор информации, анализ материала, статистическая обработка – Савицкий Д.В.; окончательное редактирование – Коломиец Н.Д.; концепция и дизайн исследования, анализ материала, написание текста – Романова О.Н.; подготовка рукописи к печати – Ключарева А.А., Батян Г.М.; сбор информации, анализ материала – Койро О.С., Бабченко О.А.

Для цитирования: Савицкий Д.В., Коломиец Н.Д., Романова О.Н., Ключарева А.А., Батян Г.М., Койро О.С., Бабченко О.А. Анализ результатов терапии мультисистемного воспалительного синдрома у детей с Кавасаки-подобным и шок-подобным фенотипами. *Педиатрия Восточная Европа*. 2025;13(4):568–578. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.4.004>

Подана: 05.09.2025

Принята: 08.12.2025

Контакты: dr.bif@yandex.ru

Резюме

Введение. Мультисистемный воспалительный синдром у детей (MIS-C), ассоциированный с COVID-19, характеризуется клиническим полиморфизмом и высокой частотой поражения сердечно-сосудистой системы. Специфическое лечение MIS-C включает иммуносупрессивную терапию с применением внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) и глюкокортикостероидов (ГК).

Цель. Оценить эффективность терапии мультисистемного воспалительного синдрома у детей в зависимости от фенотипа заболевания.

Материалы и методы. В исследование включены 75 детей с MIS-C, получавших комбинированную терапию ВВИГ (в супрессивной дозе 2 г/кг) и низкие дозы ГК (2 мг/кг в 2 введения). Выделены 2 группы: с шок-подобным фенотипом (15 детей (20%)) и с Кавасаки-подобным фенотипом (60 детей (80%)). Динамика лабораторных показателей и клинических симптомов оценивалась при поступлении, на 3-й и 7-й дни терапии.

Результаты. У детей с Кавасаки-подобным фенотипом чаще применялась антибактериальная монотерапия (80%), тогда как у пациентов с шок-подобным фенотипом чаще назначалось 2 антибактериальных препарата (73%). Антитромботическая терапия в виде аспирина в низких дозах была назначена 53% пациентов 1-й группы и 77% пациентов 2-й группы. Вазопрессорная поддержка статистически значимо чаще требовалась пациентам с шок-подобным фенотипом (87% детей). В этой же группе чаще проводилась коррекция гипоальбуминемии (53% детей). К 7-му дню уровень гемоглобина оставался ниже в 1-й группе (106 (97; 113) против 118 (104; 131) г/л, $p=0,043$). По сравнению с исходными значениями в обеих группах отмечалось снижение уровня С-реактивного белка, значимое к 7-му дню ($p=0,036$ и $p=0,001$ соответственно).

Снижение прокальцитонина было более выражено во 2-й группе ($p=0,001$). Клиническая динамика включала уменьшение сыпи, склерита и дисфункции ЖКТ, наиболее выраженное во 2-й группе, а также статистически значимое снижение проявлений хейлита к 7-му дню. Летальность составила 6,7% в 1-й группе и отсутствовала во 2-й группе.

Заключение. MIS-C у детей характеризуется выраженными клинико-лабораторными различиями в зависимости от фенотипа. У пациентов с шок-подобным фенотипом заболевание протекало тяжелее, требуя более интенсивной терапии. Использование комбинированного лечения ВВИГ и ГК оказалось эффективным в обеих группах, обеспечив благоприятный исход у большинства пациентов.

Ключевые слова: мультисистемный воспалительный синдром (MIS-C), дети, внутривенный иммуноглобулин, глюкокортикостероиды, клинические фенотипы, коронарная артерия, склерит, хейлит

Savitski D.¹ ✉, Kolomiets N.², Romanova O.², Kluchareva A.², Batyan G.², Kojro O.¹, Babchionok O.¹

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

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Analysis of Therapy Outcomes in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome Presenting with Kawasaki-like and Shock-like Phenotypes

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: data collection, material analysis, statistical processing – Savitski D.; final editing – Kolomiets N.; study concept and design, collecting material, processing, text writing – Romanova O.; manuscript preparation – Kluchareva A., Batyan G.; data collection, material analysis – Kojro O., Babchionok O.

For citation: Romanova O, Kolomiets N, Savitski D, Batyan G, Kluchareva A, Kojro O, Babchionok O. Analysis of Therapy Outcomes in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome Presenting with Kawasaki-like and Shock-like Phenotypes. *Pediatrics Eastern Europe*. 2025;13(4):568–578. (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.4.004>

Submitted: 05.09.2025

Accepted: 08.12.2025

Contacts: dr.bif@yandex.ru

Abstract

Introduction. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children (MIS-C) is characterized by clinical polymorphism and a high frequency of cardiovascular involvement. Specific therapy for MIS-C includes immunosuppressive treatment with intravenous immunoglobulin (IVIg) and glucocorticosteroids.

Purpose. To analyze outcomes of MIS-C therapy in children depending on the clinical phenotype.

Materials and methods. The study included 75 children with MIS-C who received combined therapy with IVIg (suppressive dose of 2 g/kg) and low-dose glucocorticosteroids (2 mg/kg in two injections). Two groups were distinguished: children with a Shock-like phenotype (15 children (20%)) and those with a Kawasaki-like phenotype (60 children

(80%). Laboratory parameters and clinical manifestations were evaluated at admission, and on days 3 and 7 of therapy.

Results. Children with Kawasaki-like MIS-C more often received antibiotic monotherapy (80%), while patients with a Shock-like phenotype more frequently required two antibiotics (73%). Antithrombotic therapy with low-dose aspirin was prescribed to 53% of patients of the group 1 and 77% patients of the group 2. The vasopressor support was significantly more often required in the Shock-like group (87 vs 15%, $p < 0.001$). This group also more frequently required correction of hypoalbuminemia (53%, $p < 0.001$) and diuretics (47 vs 3%, $p < 0.001$). By day 7, hemoglobin levels remained lower in group 1 (106 (97; 113) vs 118 (104; 131), $p = 0.043$). Compared to the baseline values in both groups reduction in C-reactive protein was observed in both groups, significant by day 7 ($p = 0.036$ and $p = 0.001$ respectively). Procalcitonin decreased more prominently in group 2 ($p = 0.001$). Clinical dynamics included regression of rash, scleritis, and gastrointestinal dysfunction, more pronounced in group 2, as well as a significant reduction in cheilitis manifestations by day 7. Lethality was recorded 6.7% in the group 1 and was absent in the group 2.

Conclusion. MIS-C in children is characterized by distinct clinical and laboratory features depending on the phenotype. Patients with a Shock-like phenotype demonstrated more severe disease course, requiring more intensive therapy. Combined treatment with IVIG and glucocorticosteroids proved effective in both groups, ensuring favorable outcomes in the majority of patients.

Keywords: multisystem inflammatory syndrome (MIS-C), children, intravenous immunoglobulin, glucocorticosteroids, clinical phenotypes, coronary artery, scleritis, cheilitis

■ ВВЕДЕНИЕ

Специфическая терапия мультисистемного воспалительного синдрома у детей (MIS-C) основывается на иммуносупрессивной комбинированной терапии, включающей внутривенное введение нормального человеческого иммуноглобулина в супрессивной дозе и низкие дозы ГК, что рассматривается как первая линия лечения. Препараты второй линии включают моноклональные антитела или пульс-терапию ГК. Пациенты с MIS-C, которые соответствуют критериям неполной или полной болезни Kawasaki (БК), должны получать стандартную терапию БК, включающую внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) и аспирин. При наличии стойких признаков воспаления или расширения/аневризмы коронарных артерий (КА) дополнительно назначают низкие дозы ГК. В настоящее время становится все более затруднительным проведение дифференциальной диагностики между пациентами с БК, у которых отмечается сероконверсия вследствие перенесенной инфекции SARS-CoV-2, и пациентами с MIS-C, соответствующими критериям БК [1].

В острую воспалительную фазу заболевания у детей с поражением сердца могут развиваться гемодинамические нарушения и аритмии. В этих случаях информативными являются серийная эхокардиографическая оценка функции сердца и мониторинг уровней мозгового натрийуретического пептида и тропонина, которые помогают в выборе оптимальной терапии. Основное внимание при лечении уделяется

поддержанию гемодинамической стабильности и обеспечению адекватной системной перфузии [2].

До получения результатов бактериологического исследования крови всем пациентам с признаками MIS-C, включая шоковые состояния, назначаются антибиотики широкого спектра действия в соответствии с рекомендациями по лечению сепсиса. В последующем антимикробная терапия корректируется с учетом клинического течения и результатов микробиологических исследований [3].

По данным ряда исследований, рекомендуемый эмпирический режим включает цефтриаксон и ванкомицин. В качестве альтернативы, особенно у детей с острым повреждением почек, возможно применение комбинации цефтаролина с пиперациллин-тазобактамом. При наличии признаков токсин-опосредованного заболевания (например, диффузная эритродермия) к терапии добавляют клиндамицин. Антибиотики отменяются после исключения бактериальной инфекции и стабилизации состояния ребенка [4].

Основным механизмом эндотелиальной дисфункции у пациентов с MIS-C является цитокиновый шторм и иммунно-опосредованное повреждение эндотелиальных клеток. Ключевую роль в нарушении функции эндотелия играют цитокины и провоспалительные медиаторы [9]. При развитии шока, резистентного к волемической нагрузке, необходима вазопрессорная поддержка адреналином, норадреналином или дофамином. Предпочтение отдается адреналину, особенно при признаках дисфункции левого желудочка (ЛЖ). У детей с тяжелой дисфункцией ЛЖ дополнительно рекомендуют назначение милринона. В случаях, когда сохраняются признаки гипоперфузии тканей и сердечной дисфункции на фоне высоких доз катехоламинов, следует рассмотреть использование инотропов, таких как добутамин или левосимендан [10].

У части пациентов с MIS-C может развиваться вазодилататорный шок, резистентный к увеличению объема циркулирующей крови. В случаях фульминантного течения заболевания может потребоваться механическая гемодинамическая поддержка, включая экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО) или использование устройств вспомогательной поддержки желудочков.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность терапии мультисистемного воспалительного синдрома у детей в зависимости от фенотипа заболевания.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 75 детей с MIS-C, получавших комбинированную терапию ВВИГ (в супрессивной дозе 2 г/кг) и низкие дозы ГК (2 мг/кг/сут в 2 введения).

В период эпидемии COVID-19 диагноз MIS-C, ассоциированный с SARS-CoV-2, устанавливался в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (2020, 2022 гг.). В зависимости от фенотипа MIS-C определены 2 группы пациентов: с шок-подобным фенотипом – 15 детей (20%) и с Кавасаки-подобным фенотипом – 60 детей (80%). В нашем исследовании чаще ($p < 0,001$) встречался Кавасаки-подобный фенотип MIS-C. Все пациенты были госпитализированы в учреждение здравоохранения «Городская детская инфекционная клиническая больница» (УЗ «ГДИКБ») г. Минска (Республика Беларусь) в период с мая 2020 по апрель 2023 г. У детей не выявлено значимой сопутствующей патологии. Критерием отнесения пациента

к шок-подобному фенотипу MIS-C являлось наличие признаков шока [11]. Kawasaki-подобный фенотип определялся на основании классических клинических критериев болезни Kawasaki, разработанных Комитетом по ревматизму, эндокардиту и болезни Kawasaki Американской ассоциации болезней сердца (1990 г.) [12].

Пациентам проводился широкий спектр клинико-лабораторных и инструментальных исследований, включая: общий анализ крови с подсчетом уровня тромбоцитов и лейкоцитарной формулы, определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ); биохимический анализ крови с определением уровня С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКЦ), мочевины, креатинина, функциональных печеночных тестов (АЛТ, АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ферритина, креатинфосфокиназы (КФК и КФК-МВ), общего белка и альбумина; коагулограмму с определением протромбинового времени, международного нормализованного отношения, активированного частичного тромбопластинового времени, уровня фибриногена и D-димеров. Кроме того, оценивались показатели кислотно-основного состояния (КОС): pH, уровень лактата, натрия, гидрокарбоната и избытка/дефицита буферных оснований. Проводились компьютерная томография (КТ) или рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография (ЭКГ), ультразвуковое исследование сердца с доплерографией и органов брюшной полости.

Вирусологическое обследование проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и включало определение нуклеиновых кислот SARS-CoV-2, вирусов гриппа, Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ), энтеровирусов, парвовируса B19 и других возбудителей. Дополнительно выполнялось экспресс-определение антигена вируса гриппа и антител классов IgM и IgG к SARS-CoV-2. Бактериальные инфекции диагностировались общепринятыми бактериологическими методами, при этом ДНК менингококка, пневмококка, стрептококка и других бактериальных патогенов также определялась с использованием ПЦР. В качестве клинического материала применялись мазки из носоглотки, образцы крови и при необходимости спинномозговая жидкость.

Для статистической обработки полученных данных на первом этапе оценивалось соответствие распределения количественных показателей закону нормального распределения с применением критерия Шапиро – Уилка. По результатам этого анализа для последующих расчетов использовались непараметрические методы описательной статистики. Количественные показатели представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q25; Q75]), сравнение между 2 группами проводилось с использованием критерия Манна – Уитни, а между 3 группами – Крускала – Уоллиса.

Качественные показатели описывались частотами и процентами. Для анализа таблиц сопряженности применялся критерий χ^2 , а при несоблюдении условий его применимости – двусторонний критерий Фишера. Все статистические расчеты выполнялись с использованием пакета R (версия 4.1), при этом различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [13].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты (n=75) с MIS-C независимо от фенотипа получали комбинированную терапию ВВИГ в супрессивной дозе (2 г/кг) и малые дозы ГК (2 мг/кг/сут в 2 приема). Вторая линия, включающая моноклональные антитела или пульс-терапию ГК, в нашем исследовании не проводилась.

Для большинства пациентов, которые соответствуют диагностическим критериям MIS-C, рекомендуется лечение как ВВИГ, так и низкими дозами ГК. Только лечение ВВИГ рекомендуется пациентам с легким течением заболевания, у которых нет признаков сердечно-сосудистой дисфункции, и особенно если у пациента есть сопутствующая патология, что требует избегания назначения ГК, например сахарный диабет, гипертония, ожирение. Однако, если у пациента стойкая лихорадка и повышение уровня СРБ, D-димеров и/или ферритина, несмотря на лечение ВВИГ, рекомендуется к лечению добавлять ГК. Если ВВИГ недоступен, пациентам назначают системные ГК. Дозировка ВВИГ в этом случае составляет 2 г/кг, вводимого за 1 инфузию в течение 8–12 часов [14]. У пациентов с ожирением доза должна быть основана на идеальной массе тела. Кроме того, многие центры ограничивают максимальную дозу 100 граммами, учитывая дефицит ВВИГ, а также большие финансовые расходы. Для пациентов со значительной дисфункцией левого желудочка сердца (ЛЖ) и опасениями насчет адекватной переносимости объемной нагрузки полной дозы за 1 инфузию желательнее разделить рассчитанную дозу на 2 равные дозы и вводить в течение 2 дней. До введения ВВИГ пациентам требуется серологический контроль SARS-CoV-2 и других патогенов. ВВИГ повышает СОЭ, поэтому этот гематологический параметр может быть малоинформативен для мониторинга лечения. Наиболее надежными маркерами динамического мониторинга результатов терапии являются СРБ и ферритин. Описаны серии клинических случаев, когда ВВИГ назначался у 70–95% пациентов с MIS-C с сопутствующей терапией и без, и в подавляющем числе случаев достигалось улучшение и восстановление сердечно-сосудистой функции [15, 17].

Пациентам с умеренными или тяжелыми проявлениями MIS-C обычно сначала назначают ГК, а затем ВВИГ, а при легком течении – только ВВИГ, а ГК могут назначаться в качестве терапии второй линии, если наблюдается неадекватный ответ на ВВИГ (например, постоянная лихорадка, повышение воспалительных маркеров) [14]. Терапия ГК изначально проводится внутривенно метилпреднизолоном в дозе от 1 до 2 мг/кг/день в 2 приема (максимальная суточная доза от 60 до 80 мг) [14]. После нормализации температуры тела и улучшения клинического состояния пациента в/в ГК переводится на эквивалентную пероральную дозу преднизолона (максимально 60 мг/сут) с дальнейшим ее снижением в течение 2–3 недель [16]. При развитии жизнеугрожающих состояний, резистентных к стандартной терапии, назначается пульс-терапия ГК (в/в метилпреднизолон от 10–30 мг/кг/день (максимально 1000 мг/сут) в течение 1–3 дней, хотя такой подход далеко не всегда оказывается эффективным [14]. Описание эффективности ГК при MIS-C также ограничено сериями случаев, когда они использовались в 30–80% случаев в различных дозировках с или без ВВИГ с достижением у большинства пациентов быстрого выздоровления [15].

Динамика лабораторных данных оценивались у всех пациентов при поступлении в стационар, на 3-й и 7-й день терапии, что представлено в табл. 1.

Как видно из представленных данных, при поступлении в стационар у детей были высокие показатели ПКЦ, СРБ, фибриногена и D-димера. При поступлении показатели маркеров воспаления статистически значимо не отличались между группами независимо от фенотипа. Лейкоцитоз с нейтрофилезом и лимфопенией был характерен для детей обеих групп. Различия выявлены только по числу тромбоцитов: в 1-й группе $138 (88; 175) \times 10^{12}/л$, а во 2-й группе – $197 (146; 283) \times 10^{12}/л$, $p=0,012$.

Таблица 1
Острофазовые показатели воспаления и гемограмма у пациентов с различными фенотипами MIS-C
Table 1
Specific inflammation and blood count in patients with different MIS-C phenotypes

Признак	День терапии	Группа 1 (n=15) Шок-подобный фенотип Me (25; Q75)	Группа 2 (n=60) Кавасаки-подобный фенотип Me (25; Q75)	p
Прокальцитонин, нг/мл	1	6,0 (3,3; 9,8)	3,2 (0,9; 7,4)	0,069
	3	2,6 (2,0; 2,8)	2,1 (0,8; 6,9)	0,94
	7	0,7 (0,3; 1,8)	0,4 (0,1; 0,8)	0,34
С-реактивный белок, мг/л	1	149,5 (127; 216)	144 (77; 187)	0,41
	3	93,0 (71; 153)	113 (64; 170)	0,97
	7	25,5 (6,2; 42)	27 (14; 63)	0,56
Фибриноген, г/л	1	6,3 (4,7; 10,4)	9,0 (6,6; 12,2)	0,31
	3	9,8 (2,6; 10,0)	6,3 (3,8; 8,6)	0,98
	7	2,3 (1,8; 4,0)	4,9 (3,5; 7,2)	0,15
Д-димер, нг/мл	1	1171 (1053; 1752)	914 (575; 2216)	0,44
	3	817 (668; 955)	808 (576; 151)	0,86
	7	1002 (919; 1029)	587 (362; 864)	0,039
Лейкоциты (повышены, % детей)	1	47%	48%	0,99
	3	47%	43%	0,99
	7	60%	64%	0,77
Нейтрофилы (повышены, % детей)	1	73%	65%	0,76
	3	79%	49%	0,07
	7	33%	46%	0,56
Лимфоциты снижены (% детей)	1	67%	70%	0,77
	3	64%	46%	0,36
	7	7%	17%	0,45
Гемоглобин, г/л	1	111 (104; 115)	116 (108; 130)	0,11
	3	97 (95; 115)	109 (102; 114)	0,19
	7	106 (97; 113)	118 (104; 131)	0,043
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	1	138 (88; 175)	197 (146; 283)	0,01
	3			
	7	302 (142; 307)	464 (377; 588)	0,001
СОЭ, мм/ч	1	17 (14; 25)	25 (16; 35)	0,19
	3	29 (17; 39)	37 (25; 50)	0,071
	7	30 (15; 41)	39 (21; 45)	0,33

В течение периода наблюдения (1-й, 3-й и 7-й дни) уровень гемоглобина у детей в 1-й группе оставался ниже (111 (104; 115), 97 (95; 115), 106 (97; 113) г/л) по сравнению со 2-й группой (116 (108; 130), 109 (102; 114), 118 (104; 131) г/л), достигая значимых различий к 7-му дню, $p=0,043$. СОЭ в 2 группах не различалась и имела тенденцию к повышению с 1-го к 7-му дню. К 7-му дню терапии снижение прокальцитонина было статистически значимым в обеих группах: в 1-й – до 0,7 (0,3; 1,8) нг/мл ($p=0,001$) и во 2-й – до 0,4 (0,1; 0,8) нг/мл, $p=0,001$.

К 7-му дню терапии в сравнении с 3-м днем в обеих группах отмечалось значимое снижение СРБ: в 1-й группе – до 25,5 (6,2; 42) мг/л ($p=0,036$), во 2-й группе – 27 (14; 63) мг/л ($p=0,001$).

Уровень фибриногена к 3-му дню у детей 1-й группы увеличился с 6,3 (4,7; 10,4) до 9,8 (2,6; 10,0) г/л ($p=0,069$), а у детей 2-й группы отмечалось значимое снижение с 9,0 (6,6; 12,2) до 6,3 (3,8; 8,6) г/л ($p=0,001$). К 7-му дню отмечалось снижение фибриногена в обеих группах: в 1-й – до 2,3 (1,8; 4,0) г/л ($p=0,312$), во 2-й – до 4,9 (3,5; 7,2) г/л ($p=0,005$). Значимых изменений уровня D-димера в обеих группах не выявлено; показатели во все анализируемые дни оставались на высоком уровне.

Анализ клинических данных показал более выраженную положительную динамику у пациентов с Kawasaki-подобным фенотипом. Сводные данные представлены в табл. 2.

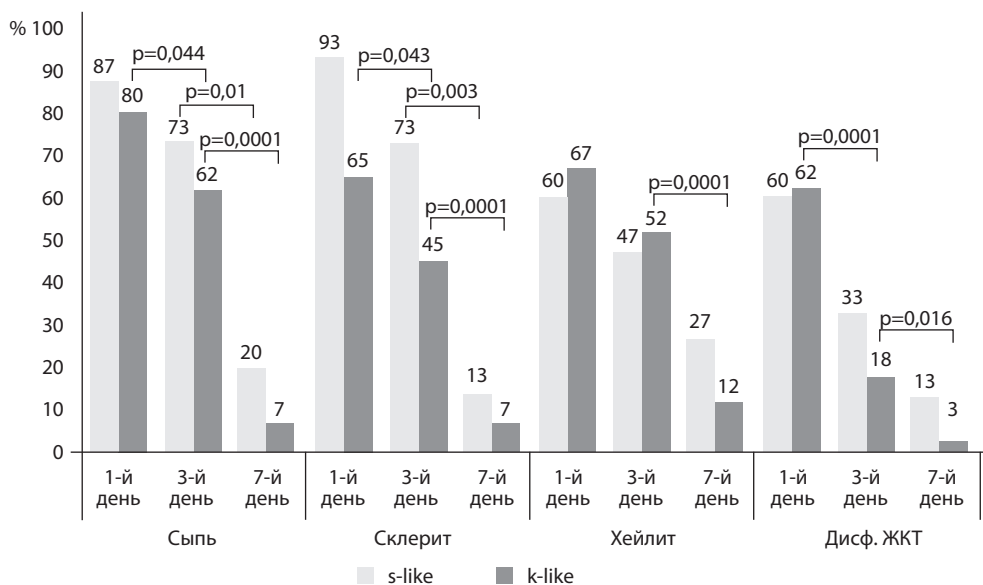
Отмечалось значимое угасание элементов сыпи с 1-го по 3-й день терапии только у пациентов 2-й группы: с 80 до 62% детей ($p=0,044$). С 3-го по 7-й день угасание сыпи имело место у детей обеих групп: 1-я группа – с 73 до 20% ($p=0,01$), 2-я группа – с 62 до 7% ($p<0,001$). Значимое снижение частоты проявления склерита на 3-й день зафиксировано только во 2-й группе: с 65 до 45% ($p=0,043$), а с 3-го по 7-й день в обеих группах: 1-я группа – с 73 до 13% ($p=0,003$), 2-я – с 45 до 7% ($p<0,001$).

Хейлит к 3-му дню угасал в обеих группах, но значимое снижение клинических проявлений к 7-му дню зарегистрировано лишь во 2-й группе – с 52 до 12% ($p<0,001$). Значимое исчезновение проявлений дисфункции ЖКТ на 3-й день отмечалось лишь во 2-й группе – с 62 до 18% ($p<0,001$) и на 7-й день – с 18 до 3% ($p=0,016$). В 1-й группе частота дисфункции ЖКТ сохранялась у 13% детей к 7-му дню (см. рисунок).

Дети с шок-подобным фенотипом MIS-C находились в отделениях реанимации и соматических отделениях стационара дольше, чем дети с Kawasaki-подобным фенотипом. Так, дети 1-й группы провели в ОАиР 9 (6; 12) дней, во 2-й группе – 5 (3; 6) дней ($p<0,001$), а в стационаре 17 (15; 20) и 13 (11; 16) дней соответственно ($p=0,003$).

Таблица 2
Динамика клинических проявлений MIS-C
Table 2
Changes in clinical manifestations of MIS-C

Признак	День терапии	Группа 1 (шок-подобный, n=15) % (абс.)	Группа 2 (Kawasaki-подобный, n=60) % (абс.)
Сыпь	1	73% (11)	80% (48)
	3	73% (11)	62% (37)
	7	20% (3)	7% (4)
Склерит	1	73% (11)	65% (39)
	3	73% (11)	45% (27)
	7	13% (2)	7% (4)
Хейлит	1	47% (7)	52% (31)
	3	47% (7)	18% (11)
	7	27% (4)	12% (7)
Дисфункция ЖКТ	1	73% (11)	62% (37)
	3	13% (2)	18% (11)
	7	13% (2)	3% (2)



Динамика клинических признаков MIS-C в группах на 1, 3 и 7-й день от начала терапии
Changes in clinical signs of MIS-C in groups at 1, 3 and 7 days from the therapy beginning

Летальный исход имел место в 1 случае (6,7%) 1-й группы. Остальные дети независимо от фенотипа MIS-C выписаны из стационара с выздоровлением под наблюдение врачей диспансерного кабинета УЗ «ГДИКБ». К настоящему времени повторных госпитализаций наблюдаемых детей в стационар не зафиксировано.

Исследование, проведенное в США, охватило 518 пациентов с MIS-C. Среди них 89 получали внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ), 241 – ВВИГ и ГК, 107 – ВВИГ, ГК и биологические препараты, а 81 – другие виды терапии. В данном исследовании доказано, что терапия MIS-C, состоящая из комбинации ВВИГ с ГК, приводила к снижению частоты развития и купированию сердечно-сосудистой дисфункции на 2-й день от начала терапии и является более эффективной по сравнению с ВВИГ [18].

Международное исследование, проходившее с июня 2020 по февраль 2021 г., включало 614 пациентов с подозрением на MIS-C: из них 246 получали ВВИГ, 208 – ВВИГ и ГК, 99 – только ГК, 22 – другую иммуномодулирующую терапию, а 39 пациентов не получали иммуномодулирующие препараты. В данном исследовании авторы не обнаружили достоверных доказательств различия динамики симптомов MIS-C на фоне терапии только ВВИГ, ВВИГ в сочетании с ГК или только ГК [19].

Еще одно исследование включило 215 пациентов, соответствующих критериям MIS-C, из них: 69 пациентов получали ГК, 31 пациент – ВВИГ, 115 пациентов – комбинацию ВВИГ и ГК. Пациенты, получавшие ВВИГ в комбинации с ГК, дольше пребывали в стационаре (6 против 5 дней, $p=0,001$) и имели более длительный курс кортикостероидов (10 против 5 дней, $p=0,04$) по сравнению с группой, получавшей ГК, однако отмечено, что у пациентов, получавших ГК, заболевание протекало в более легкой форме. Авторы пришли к выводу, что монотерапия ГК показана пациентам с легким течением заболевания [20].

Опубликовано исследование, включающее 111 пациентов с подозрением на MIS-C, из которых 34 ребенка получали комбинацию ВВИГ и ГК, 72 ребенка – ВВИГ, 5 детей не получили ни одного из видов лечения. Авторы пришли к выводу, что гипертермический синдром у пациентов с MIS-C быстрее купируется при комбинированной терапии ВВИГ и ГК по сравнению с монотерапией ВВИГ [17].

Антибактериальная терапия (АБТ) назначалась всем 75 пациентам. В 1-й группе 11 детей (73%) получали АБТ, состоящую из 2 препаратов, и только 4 ребенка (27%) получали монотерапию. Во 2-й группе 11 детей (20%) получали комбинированную АБТ, состоящую из 2 препаратов, 44 ребенка (80%) – 1 препарат.

Антитромботическая терапия в нашем исследовании назначалась при наличии тяжелой дисфункции ЛЖ или дилатации коронарных артерий, и большинству детей был назначен аспирин в низких дозах (3–5 мг/кг в день): 8 (53%) детям в 1-й группе и 46 (77%) – во 2-й группе. Применение аспирина основано по образцу его применения при болезни Kawasaki, которая имеет общие фундаментальные характеристики с MIS-C, включая изменение динамики кровотока в коронарных сосудах. Прием аспирина следует продолжать в течение 6 недель с момента постановки диагноза, независимо от маркеров воспаления и профиля свертываемости крови, до нормализации размеров коронарных артерий [21, 22]. Альтернативно в нашем исследовании с одинаковой частотой был назначен низкомолекулярный гепарин (НМГ) в виде подкожных инъекций или внутривенного титрования (при отсутствии возможности назначения аспирина): 3 (20%) – в 1-й группе и 6 (10%) – во 2-й группе.

Из синдромальной терапии вазопрессорная поддержка статистически значимо чаще ($p < 0,001$) требовалась пациентам 1-й группы – 13 (87%) и только 9 (15%) – 2-й группы; препаратом выбора был норэпинефрин; коррекция гипоальбуминемии проводилась только в 1-й группе 8 (53%) пациентам.

■ ВЫВОДЫ

1. Проведенное исследование позволило оценить особенности течения MIS-C, ассоциированного с SARS-CoV-2, в зависимости от клинико-фенотипических вариантов. Полученные данные свидетельствуют о различиях в выраженности воспалительного ответа, динамике лабораторных показателей и клинических проявлений между шок-подобным и Kawasaki-подобным типами MIS-C.
2. В группе с шок-подобным фенотипом отмечалась более тяжелая клиническая картина, сопровождавшаяся выраженными нарушениями гемодинамики, потребностью в интенсивной вазопрессорной поддержке, коррекции гипоальбуминемии и применении диуретических препаратов. У этих пациентов фиксировался более низкий уровень тромбоцитов и гемоглобина, а также большая продолжительность пребывания как в отделении реанимации, так и в стационаре в целом. Летальность была зарегистрирована только в данной группе.
3. В группе с Kawasaki-подобным фенотипом выявлялась более благоприятная динамика клинических симптомов и лабораторных маркеров воспаления. У этих пациентов быстрее купировались кожные и слизистые проявления, а также нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Антибактериальная терапия в большинстве случаев ограничивалась монотерапией, а антитромботическая профилактика чаще проводилась аспирином.

4. Применение комбинированной терапии ВВИГ и ГК у большинства пациентов обеих групп обеспечивало положительную клиническую динамику и снижение маркеров системного воспаления. Это согласуется с данными международных исследований, указывающих на преимущество комбинированной терапии перед монотерапией.

Таким образом, представленные результаты подтверждают необходимость дифференцированного подхода к лечению детей с различными фенотипами MIS-C, а также важность своевременной интенсивной терапии при шок-подобном варианте течения. Комбинация ВВИГ и ГК является эффективной терапевтической стратегией, позволяющей добиться благоприятных исходов у большинства пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Barbara Anna Folga, Corinna Jade Karpenko, Bogna Grygiel-Górniak. SARS-CoV-2 infection in the context of Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children. *Medical Microbiology and Immunology*. 2023;212:3–12. doi: 10.1007/s00430-022-00756-3
2. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020;382:1370–22. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360
3. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) following SARS-CoV-2 infection: review of clinical presentation, hypothetical pathogenesis, and proposed management. *Children (Basel)*. 2020;7(7):69. doi: 10.3390/children7070069
4. Son MBF, Murray N, Friedman K, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children – Initial Therapy and Outcomes. *N Engl J Med*. 2021;385:23. doi: 10.1056/NEJMoa2102605
5. Nicolai L, Leunig A, Brambs S, Kaiser R, Weinberger T, Weigand M, et al. Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy. *Circulation*. 2020;142(12):1176–89. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048488
6. Fernandes DM, Oliveira CR, Guerguis S, Eisenberg R, Choi J, Kim M, et al. Tri-State Pediatric COVID-19 Research Consortium. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 clinical syndromes and predictors of disease severity in hospitalized children and youth. *J Pediatr*. 2021;230:23–31. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.11.016
7. Whitworth H, Sartain SE, Kumar R, Armstrong K, Ballester L, Betensky M, et al. Rate of thrombosis in children and adolescents hospitalized with COVID-19 or MIS-C. *Blood*. 2021;138(2):190–8. doi: 10.1182/blood.2020010218
8. Kabeerdoss J, Pilania RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int*. 2021;41(1):4119–32. doi: 10.1007/s00296-020-04749-4.
9. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020;41(32):3038–3044. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa623
10. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;324(3):259–69. doi: 10.1001/jama.2020.10369
11. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Available at: <https://www.sccm.org/clinical-resources/guidelines/guidelines/surviving-sepsis-guidelines-2021#Recommendations>.
12. Diagnostic guidelines for Kawasaki disease. American health Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease. *Am. J. Dis. Child*. 1990;144:1218–1219. PMID: 2239859
13. Krasko O.V. *Statistical analysis of data in medical studies*. Minsk: ISEI BSU; 2014. 127 p. (in Russian)
14. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72:1791. doi: 10.1002/art.41454
15. Devrim I, Böncüoğlu E, Elif Kıymet E, et al. A retrospective comparative analysis of factors affecting the decision and outcome of initial intravenous immunoglobulin alone or intravenous immunoglobulin plus methylprednisolone use in children with the multisystem inflammatory syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2022 Aug 20;20(1):69. doi: 10.1186/s12969-022-00726-2
16. Son MBF, Berbert L, Young C, et al. Postdischarge Glucocorticoid Use and Clinical Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2241622. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.41622
17. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, et al. Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone with Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA* 2021;325:855. doi: 10.1001/jama.2021.0694
18. Son MBF, Murray N, Friedman K, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children – Initial Therapy and Outcomes. *N Engl J Med*. 2021;385:23. doi: 10.1056/NEJMoa2102605
19. McArdle AJ, Vito O, Patel H, et al. Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *N Engl J Med*. 2021;385:11. doi: 10.1056/NEJMoa2102968
20. Villacis-Nunez DS, Jones K, Jabbar A, et al. Short-term Outcomes of Corticosteroid Monotherapy in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA Pediatr*. 2022;176:576. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.0292
21. Jonat B, Gorelik M, Boneparth A, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Coronavirus Disease 2019 in a Children's Hospital in New York City: Patient Characteristics and an Institutional Protocol for Evaluation, Management, and Follow-Up. *Pediatr Crit Care Med*. 2021;22:e178. doi: 10.1097/PCC.0000000000002598
22. Sanaa Mahmoud, Mostafa El-Kalliny, Alyaa Kotby, Mona El-Ganzoury, Eman Fouda, Hanan Ibrahim. Treatment of MIS-C in Children and Adolescents. *Current Pediatrics Reports*. 2022;10:1–10. doi: 10.1007/s40124-021-00259-4