



Романова О.Н.¹ ✉, Коломиец Н.Д.², Савицкий Д.В.³, Красько О.В.⁴, Батян Г.М.¹,
Ключарева А.А.², Дашкевич А.М.⁵, Ханенко О.Н.², Сенкевич В.С.³, Реут С.У.³,
Стрижак М.И.³, Сергиенко Е.Н.¹, Матуш Л.И.¹, Соколова М.В.³, Сивцов А.А.³,
Панько С.С.⁶, Панько Е.С.⁶

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

³ Городская детская инфекционная клиническая больница, Минск, Беларусь

⁴ Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

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

⁶ Брестская областная клиническая больница, Брест, Беларусь

Клинико-эпидемиологическая характеристика мультисистемного воспалительного синдрома у детей на фоне текущей пандемии COVID-19

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Романова О.Н., Коломиец Н.Д. – концепция, написание и окончательное редактирование; Савицкий Д.В., Дашкевич А.М. – сбор и обработка данных; Красько О.В. – статистическая обработка данных; Батян Г.М., Ключарева А.А. – анализ результатов; Ханенко О.Н., Сенкевич В.С. – подготовка статьи; Реут С.У., Стрижак М.И., Сергиенко Е.Н., Матуш Л.И., Соколова М.В., Сивцов А.А., Панько С.С., Панько Е.С. – сбор и обработка данных.

Подана: 25.10.2022

Принята: 12.12.2022

Контакты: romox@tut.by

Резюме

Цель. Изучение эпидемиологических и клинико-лабораторных особенностей и исходов мультисистемного воспалительного синдрома у детей, находившихся на стационарном лечении, на фоне текущей пандемии COVID-19.

Материалы и методы. Наблюдалось 63 ребенка с диагнозом «мультисистемный воспалительный синдром (MIS-C), ассоциированный с COVID-19». Диагноз устанавливался согласно критериям CDC/WHO, 2020. Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 4.1. Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Ориентируясь на периоды циркуляции доминирующих коронавирусов, мы сформировали 3 группы пациентов. В 1-ю группу вошли 40 (63,5%) детей, поступивших на лечение с 25.05.2020 по 21.02.2021 («уханьские» штаммы); во 2-ю группу – 9 (14,3%) детей, получивших лечение с 23.02.2021 по 13.06.2021 («альфа»); в 3-ю группу – 14 (22,2%) детей, лечившихся с 01.07.2021 по 19.11.2021 («дельта»). У 47 (74,6%) пациентов наблюдали фенотип MIS-C подобно полной и неполной болезни Kawasaki, неспецифический фенотип в виде наличия признаков шока – у 16 (25,4%) детей. Средний возраст не различался по группам и составил $7 \pm 2,5$ года, $9,4 \pm 4,2$ года,

7,9±5 лет соответственно. Все дети имели лихорадку с подъемами температуры до фебрильных цифр 3–4 раза в день и длительностью в среднем 3,2 (1–15) дня. Клинически течение MIS-C у детей не зависело от циркулирующего штамма вируса, дисфункция желудочно-кишечного тракта наблюдалась одинаково часто во всех трех группах (73%, 78% и 57% соответственно). Наблюдалось статистически значимое увеличение количества детей с хейлитом во 2-й (8 детей, 89%) и 3-й (13 детей, 93%) группах, $p=0,002$. Неврологические нарушения, такие как головная боль, гиперестезии, галлюцинации, светобоязнь, чаще наблюдались у детей в 1-й группе (19 (48%) случаев) и реже во 2-й и 3-й группе (11% и 14% случаев), $p=0,022$. Патологические регургитации потока крови были наиболее часто встречаемыми нарушениями (68–71%). Из биохимических маркеров воспаления С-реактивный белок (162 мг/л (130; 245), 130 мг/л (90; 160), 130 мг/л (106; 149), $p=0,052$) регистрировался более высоким у детей в первой группе; прокальцитонин был выше у пациентов третьей группы (4,2 нг/мл (2,4; 8,8), 3,9 нг/мл (3,2; 11,9), 8,7 нг/мл (3,4; 14,1), $p=0,625$).

Заключение. В результате исследования не было обнаружено заметной связи между клиническими или лабораторными особенностями MIS-C и доминирующим циркулирующим штаммом SARS-CoV-2 в заданные периоды времени. При циркуляции штаммов альфа и дельта достоверными отличиями были лишь уменьшение числа пациентов с неврологическими расстройствами и увеличение частоты хейлита, $p=0,002$. Остальные показатели органной дисфункции были сходными в трех группах детей. В нашем исследовании был 1 (1,6%) летальный исход.

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

Oksana N. Romanova¹ ✉, Natalia D. Kolomiets², Dzianis V. Savitski³, Olga V. Krasko⁴, Galina M. Batyan¹, Anna A. Kluchareva², Alla M. Dashkevich⁵, Oksana N. Hanenko², Uladislava S. Senkevich³, Svetlana U. Reut³, Mikhail I. Strizak³, Ekaterina N. Sergienko¹, Lidia I. Matush¹, Marina V. Sokolova³, Arseniy A. Sivtsov³, Svetlana S. Panko⁶, Elena S. Panko⁶

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

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

⁴ Joint Institute for Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

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

⁶ Brest Regional Clinical Hospital, Brest, Belarus

Clinical and Epidemiological Characteristics of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children amid the COVID-19 Pandemic

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Oksana N. Romanova, Natalia D. Kolomiets – concept, writing and final editing; Dzianis V. Savitski, Alla M. Dashkevich – data collection and processing; Olga V. Krasko – statistical data processing; Galina M. Batyan, Anna A. Kluchareva – results analysis; Oksana N. Hanenko, Uladislava S. Senkevich – article preparation; Svetlana U. Reut, Mikhail I. Strizak, Ekaterina N. Sergienko, Lidia I. Matush, Marina V. Sokolova, Arseniy A. Sivtsov, Svetlana S. Panko, Elena S. Panko – data collection and processing.

Submitted: 25.10.2022

Accepted: 12.12.2022

Contacts: romox@tut.by

Abstract

Purpose. The study of epidemiological and clinical and laboratory features and outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children who were hospitalized against the backdrop of the current COVID-19 pandemic.

Materials and methods. In 19 months (May 2020 – December 2021) 63 patients with a diagnosis of "Multisystem inflammatory syndrome in children" (MIS-C) associated with COVID-19 were observed in Anesthesiology and Intensive Care departments of the Healthcare Institution "City Children's Infectious Clinical Hospital" in Minsk, Republic of Belarus. MIS-C was diagnosed according to CDC/WHO criteria, 2020. All calculations were carried using the R Statistical Package, version 4.1. The results of the analysis were considered statistically significant with $p < 0.05$.

Results. Focusing on the periods of circulation of dominant coronaviruses, we generated 3 groups of patients. The 1st group included 40 patients (63.5%) received treatment from 05.25.2020 to 02.21.2021 ("wuhan" strains); the 2nd group comprised 9 children (14.3%) from 02.23.2021 to 06.13.2021 ("alpha"); and the 3rd group consists of 14 children (22.2%) from 07.01.2021 to 11.19.2021 ("delta"). 47 (74.6%) patients had complete and incomplete Kawasaki Disease phenotype of MIS-C; nonspecific phenotype was observed in 16 (25.4%) children. The mean age didn't differ in study groups. It was 7 ± 2.5 ; 9.4 ± 4.2 ; 7.9 ± 5 years respectively. All children presented hyperthermic syndrome with febrile fever 3–4 times a day of an average duration of 3.2 (1–15) days. Clinically, the course of MIS-C in children was not dependent on the circulating strain of the virus, and gastrointestinal dysfunction was

observed with equal frequency in all three groups (73%, 78% and 57%, respectively). The only statistically significant increase in number of children with cheilitis was observed in the 2 group – 8 (89%) and the 3 group – 13 (93%), $p=0.002$. Neurological disorders such as headache, hyperesthesia, hallucinations, photophobia were more frequently observed in the 1st group of children – 19 (48%) cases, and less frequently in the 2nd and 3rd group (in 11% and 14% of cases), $p=0.022$. Pathological blood flow regurgitation was the most common disorder (68–71%). Several biochemical markers of inflammation levels, such as C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) were high. CRP levels were 162 mg/l (130; 245); 130 mg/l (90; 160); 130 mg/l (106; 149) in 1–2–3 study groups, respectively. In children of the 1st group CRP level was significantly higher, $p=0.052$. PCT level was higher in patients of the 3rd group (4.2 ng/ml (2.4; 8.8); 3.9 ng/ml (3.2; 11.9); 8.7 ng/ml (3.4; 14.1), respectively, $p=0.625$).

Conclusion. The study revealed no appreciable association between clinical or laboratory features of MIS-C and the dominant circulating strain of SARS-CoV-2 within given time periods. During "alpha" and "delta" strains circulation, only a decrease in the number of patients with neurological disorders and an increase in the frequency of cheilitis were of significant differences, $p=0.002$. The remaining indicators of organ dysfunction were similar in all three groups of children. There was 1 (1.6%) fatal outcome in our study.

Keywords: coronavirus disease 2019, children, multisystem inflammatory syndrome, epidemiology of COVID-19, "wuhan", "delta", "alpha", SARS-CoV-2

■ ВВЕДЕНИЕ

В конце 2019 года был выявлен новый коронавирус, распространение которого быстро достигло масштабов пандемии [1]. В начале событий дети не были интенсивно вовлечены в эпидемический процесс, обычно инфекция протекала в легкой или бессимптомной форме. Но уже в апреле 2020 г. в отчетах из Великобритании была зафиксирована клиника заболевания у детей, похожая на неполную болезнь Kawasaki или синдром токсического шока [2, 3]. С тех пор начали поступать сообщения о такой же клинической симптоматике у детей из других частей мира [4–11]. Это состояние у детей было названо мультисистемным воспалительным синдромом (MIS-C), оно также упоминается как «педиатрический мультисистемный воспалительный синдром» (PMI), «педиатрический воспалительный мультисистемный синдром, временно связанный с SARS-CoV-2» (PIMS-TS), «педиатрический гипервоспалительный синдром» или «педиатрический гипервоспалительный шок». Принято считать, что MIS-C является поздним иммунопатологическим осложнением COVID-19 в детском возрасте и характеризуется лихорадкой, системным васкулитом вероятно аутоиммунной этиологии с поражением мелких и среднего калибра сосудов, с обязательным мультисистемным вовлечением сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, нервной системы, почек, печени, глаз и кожи. Частота встречаемости MIS-C продолжает оставаться неопределенной, хотя он считается относительно редким осложнением COVID-19 и наблюдается менее чем в 1% случаев среди детей с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2. По данным Dallan C. et al. [12, 13], в штате Нью-Йорк, США, заболеваемость COVID-19 с лабораторным подтверждением инфекции SARS-CoV-2 у лиц моложе 21 года составила 322 на 100 000, а частота MIS-C – 2 случая на 100 000 детского населения.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение эпидемиологических и клинико-лабораторных характеристик мульти-системного воспалительного синдрома у детей (MIS-C), находившихся на стационарном лечении в период 2020–2021 гг.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделениях анестезиологии и реанимации (ОАиР) учреждения здравоохранения «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска (ГДИКБ) за 19 месяцев (май 2020 г. – декабрь 2021 г.) находились на лечении 63 ребенка с диагнозом «мультисистемный воспалительный синдром (MIS-C), ассоциированный с COVID-19». Диагноз устанавливался согласно критериям CDC/ВОЗ (WHO), табл. 1 [7, 11].

В анамнезе родители 24 (38%) детей отмечали в семье случай перенесенной COVID-19-инфекции примерно за месяц до развития симптомов MIS-C. Остальные 39 детей перенесли COVID-19-инфекцию в бессимптомной форме. Все эти дети не имели значимой сопутствующей патологии. При поступлении в стационар пациентам исключали полную или неполную болезнь Kawasaki (БК), синдром токсического шока (TSS). Проводили следующие исследования: общий анализ крови с подсчетом

Таблица 1
Международные критерии MIS-C у детей
Table 1
International criteria for MIS-C in children

CDC: все 4 критерия должны быть [7]	WHO: все 6 критериев должны быть [11]
1. Возраст <21 года	1. Возраст 0–19 лет
2. Следующая клиническая картина: – Т >38 °С в течение ≥24 часов; – лабораторные признаки воспаления: увеличение СРБ, РСТ, СОЭ, фибриногена, D-димеров, ферритина, ЛДГ, ИЛ-6, нейтрофилия, лимфоцитопения, гипоальбуминемия; – поражение >2 систем органов: – сердечно-сосудистой (клиника шока, повышение тропонина и BNP, аритмии); – дыхательной (ОРДС, пневмония); – почек (ОПП, ОПН); – ЦНС; – крови (коагулопатия); – ЖКТ (боль в животе, рвота, диарея, повышение уровня печеночных ферментов, кишечная непроходимость, желудочно-кишечное кровотечение); – кожи (сыпь); – тяжелое общее состояние, требующее госпитализации	2. Температура >3 дней 3. Критерий мультисистемного поражения >2: – сыпь, двусторонний негнойный конъюнктивит или признаки воспаления слизистой оболочки (полости рта, рук или ног); – гипотензия или шок; – сердечная дисфункция, перикардит, вальвулит или коронарные аномалии (включая результаты эхокардиографии или повышенный уровень тропонина/BNP); – признаки коагулопатии (увеличение АЧТВ, повышение D-димеров и фибриногена); – острые желудочно-кишечные симптомы (диарея, рвота или боль в животе)
3. Нет альтернативных рабочих диагнозов	4. Повышенные маркеры воспаления (СОЭ, СРБ или прокальцитонин) 5. Отсутствие бактериальных признаков воспаления
4. Острая или перенесенная SARS-CoV-2-инфекция: – положительный ПЦР-тест; – положительная серология; – положительный тест на антиген; – проявление COVID-19 в течение 4 недель, предшествующих появлению симптомов	6. Доказательства инфекции SARS-CoV-2: – положительный ПЦР-тест; – положительная серология; – положительный тест на антиген; – контакт с человеком с COVID-19

уровня тромбоцитов и формулы, скорости оседания эритроцитов (СОЭ); биохимическое исследование с определением уровня С-реактивного белка (СРБ), мочевины, креатинина, функциональных тестов печени (АлАТ, АсАТ); определяли лактатдегидрогеназу (ЛДГ), ферритин, креатининфосфокиназу (КФК и КФК МФ), белок, альбумин, прокальцитонин (ПКЦ); коагулограмму (протромбиновое время, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время); рентгенографию грудной клетки; электрокардиограмму (ЭКГ), ультразвуковое исследование сердца (УЗИ) проводилось на аппарате Mindray M7.

Вирусологическое обследование на коронавирусную инфекцию включало определение РНК SARS-CoV-2 в полимеразной цепной реакции (ПЦР); определение специфических IgM, IgG к SARS-CoV-2 качественно и количественно в иммуноферментном анализе (ИФА). Для исключения вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ), парвовируса В19, энтеровирусной инфекции и респираторных вирусов использовали также методы ПЦР и ИФА. Тестирование на другие патогенные микроорганизмы проводили общепринятыми бактериологическими методами. Клиническим материалом для перечисленных исследований являлись биологический материал из верхних дыхательных путей, кровь, сыворотка крови, кал.

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 тремя 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, использовался точный критерий Фишера.

Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 4.1. Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [14].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первый случай COVID-19 был зарегистрирован в Республике Беларусь 28 февраля 2020 г. у взрослого. По эпидемиологическим и впоследствии молекулярно-генетическим данным он классифицирован как завозной из Ирана.

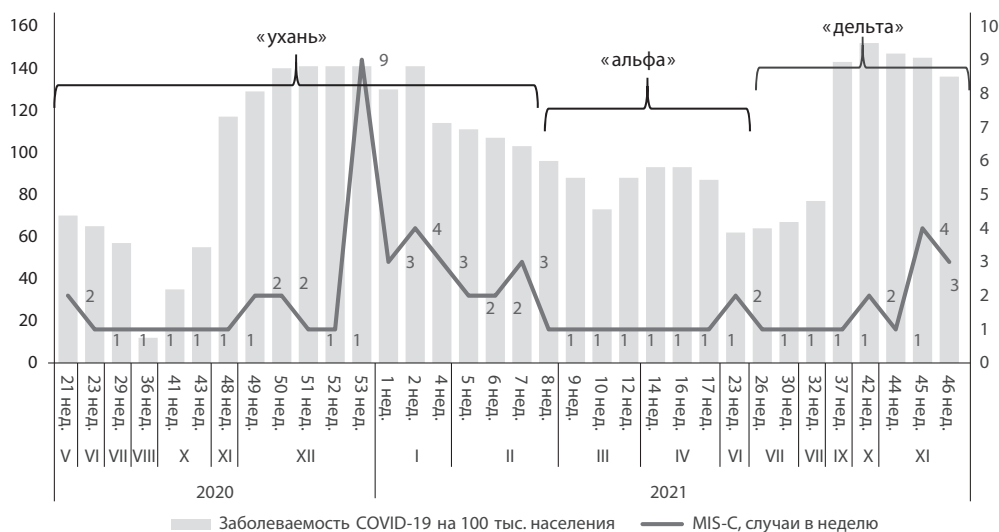
Спустя полторы недели с момента регистрации первого случая COVID-19 выявлен первый заболевший ребенок, заражение которого произошло по месту жительства в результате реализации второй генерации кластера распространения инфекции. С этого периода по настоящее время эпидемический процесс продолжается, характеризуясь волнообразным течением и сменой генетических вариантов SARS-CoV-2. Мы оценивали события с 28 февраля 2020 г. по 29 декабря 2021 г., когда впервые было официально объявлено о начале циркуляции штамма омикрон SARS-CoV-2 [15].

По результатам молекулярно-генетического анализа установлено, что в течение первого года (февраль 2020 г. – февраль 2021 г.) на территории республики циркулировали преимущественно четыре штамма WV SARS-CoV-2 («уханьские»). 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 являются 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 63 ребенка 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, мы сформировали 3 группы пациентов. В 1-ю группу вошли 40 пациентов (63,5%), поступивших на лечение с 25.05.2020 по 21.02.2021 («уханьские» штаммы); во 2-ю группу – 9 (14,3%) детей, пролеченных с 23.02.2021 по 13.06.2021 («альфа»); в 3-ю группу – 14 (22,2%) детей, пролеченных с 01.07.2021 по 19.11.2021 («дельта»).



Динамика поступления детей с MIS-C на стационарное лечение в период 2020–2021 гг.
Dynamics of children with MIS-C admission to inpatient treatment in the period 2020–2021

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 2021 г., то есть 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 неделю апреля, в то время как всплеск случаев MIS-C пришелся на первую-вторую неделю мая [16]. Этот трех-четырёхнедельный 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 широкое информирование 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, проведенной 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 3 группах преобладали пациенты мужского пола – 28 (70%), 6 (66,7%) и 8 (57,1%) человек, средний возраст составил 9 (2–12), 6 (1–14) и 7 (2–17) лет соответственно. Во 2-й и 3-группах возраст детей был меньше, чем в 1-й группе, $p=0,235$ (табл. 2). 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].

Таблица 2
Антропометрические показатели пациентов с MIS-C
Table 2
Anthropometric parameters of patients with MIS-C

Показатели	Всего, n=63	1-я группа, n=40	2-я группа, n=9	3-я группа, n=14	p
Пол, n (%): мальчики девочки	42 (67%) 21 (33%)	28 (70%) 12 (30%)	6 (67%) 3 (33%)	8 (57%) 6 (43%)	0,68
Возраст, мес. median [Q25; Q75]	112 [72; 156]	118 [85,5; 150]	72 [52; 125,0]	86 [61,2; 148,5]	0,235

В доступных исследованиях средний возраст детей с MIS-C составил 8–11 лет в диапазоне от 1 года до 20 лет, что отличает MIS-C 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 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 др. [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. Основываясь на доступных исследованиях, сделано предположение о том, 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.

Среди всех детей по 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 и никакой связи между этими событиями не установлено (табл. 3).

В среднем количество дней, проведенных дома от начала заболевания до момента госпитализации, в разные периоды наблюдения сокращалось и составило 4,0 (3,0; 5,0), 3,5 (2,0; 5,0) и 3,0 (3,0; 4,0) дня в каждой из 3 групп соответственно, но различий между группами не было выявлено ($p=0,207$).

Таблица 3
Структура поступления детей с MIS-C в ГДИКБ
Table 3

Structure of children with MIS-C admission to the City children's infectious clinical hospital

Путь поступления	Абсолютное число (%)			
	Всего	1-я группа, n=40	2-я группа, n=9	3-я группа, n=14
Направлены врачами поликлиник	4 (6)	2 (5)	1 (11)	1 (7)
Направлены врачами скорой медицинской помощи	16 (26)	13 (32,5)	2 (22)	1 (7)
Обратились самостоятельно	10 (16)	6 (15)	3 (34)	1 (7)
Переведены из стационаров Минска	21 (33)	11 (27,5)	2 (22)	8 (57)
Переведены из стационаров Республики Беларусь	12 (19)	8 (20)	1 (11)	3 (22)

Из 63 наших пациентов у 50 (79,4%) детей мы наблюдали фенотип MIS-C подобно полной и неполной болезни Kawasaki, и только 13 (20,6%) детей имели неспецифический фенотип с признаками шока. При этом частота встречаемости случаев MIS-C подобно полной и неполной болезни Kawasaki увеличивалась по мере смены доминирующего штамма SARS-CoV-2, так, в 1-й группе отмечено у 29 человек (72,5%), во 2-й группе – у всех 9 (100%), в 3-й группе – у 12 (85,7%) пациентов, но одновременно отмечалось снижение числа случаев фенотипа с признаками шока – у 11 (27,5%), 0 и 2 (14,3%) детей 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 «уханьских» штаммов, 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. 4.

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 и длительность лихорадки в среднем составила 3,2 (1–15) дня. В стационар с фебрильной температурой поступило 53 ребенка (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, 78% – 5 и более дней [6]. В американском исследовании, включавшем 1733 пациента с MIS-C, медиана продолжительности лихорадки составила 5 (4–7) дней [19].

Таблица 4
Клинические симптомы MIS-C у детей
Table 4
Clinical symptoms of MIS-C in children

Симптомы	Абсолютное число (%)				p
	Всего, n=63	1-я группа, n=40	2-я группа, n=9	3-я группа, n=14	
Температура	63 (100)	40 (100)	9 (100)	14 (100)	
Сыпь	55 (87)	34 (85)	8 (89)	13 (93)	0,740
ЖКТ-дисфункция	44 (70)	29 (73)	7 (78)	8 (57)	0,478
Склерит	45 (71)	26 (65)	8 (89)	11 (79)	0,286
Хейлит	40 (63)	19 (48)	8 (89)	13 (93)	0,002
Неврологические нарушения	22 (35)	19 (48)	1 (11)	2 (14)	0,022
Отечный синдром	28 (44)	18 (45)	3 (33)	7 (50)	0,730
Лимфаденопатия	24 (38)	15 (38)	3 (33)	6 (42)	0,893

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% и 93%, $p=0,740$) независимо от циркулирующих штаммов SARS-CoV-2. Редко встречалась мелкоточечная геморрагическая сыпь. На фоне терапии сыпь проходила в среднем к 3-му (1–5) дню. По данным других исследователей, сыпь среди 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, они в среднем сохранялись до 3 (1–6) дней.

Мы отметили статистически значимое ($p=0,002$) увеличение частоты проявлений 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 с «уханьскими» штаммами коронавируса – 19 (48%), 8 (89%), 13 (93%) соответственно. Доля пациентов со склеритом также была выше среди детей во 2-й группе (8 человек, 89%) и 3-й группе (11 человек, 79%), в отличие от 1-й группы – 26 человек (65%) ($p=0,286$). 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 (3%). В этом исследовании почасовой диурез в первые сутки пребывания был сохранен или снижен до олигурии, однако на фоне проводимой терапии ко вторым 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 «уханьских» штаммов – 29 (73%) и «альфа» – 7 (78%), реже регистрировалась у детей, заболевших в период циркуляции «дельта», – в 8 (57%) случаях ($p=0,478$). Продолжительность наблюдаемых симптомов в нашем исследовании в среднем составила 2 дня (1–6 дней). Во 2-й группе у одного 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, 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 детей из 1-й группы

($p=0,022$) – 19 человек (48%), реже во 2-й и 3-й группах – 1 случай (11%) и 2 (14%) случая 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 отмечают 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% и 42% ($p=0,893$) и 45%, 33% и 50% ($p=0,730$) соответственно, не завися от циркуляции доминирующих штаммов SARS-CoV-2. Мы обратили внимание на то, 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 не характерны для MIS-C, и в первую очередь имелось тяжелое поражение легких, 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 и от 8 до 24% имели 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, продемонстрированы 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 на то, что патологические регургитации потока крови являются наиболее частыми нарушениями. Например, на митральном клапане (МК) зафиксированы у 43 (68%)

наблюдаемых, но чаще встречались у пациентов в период циркуляции «уханьских» штаммов – 31 случай (78%). Регургитации потока крови на легочном клапане (ЛК) и трикуспидальном клапане (ТК) также наблюдали у большей части пациентов – 44 (69,8%) и 47 (74,6%) 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 32 (50,8%) наблюдения. Расширение левой и правых коронарных артерий наблюдалось у 26 (41,3%) детей, но в период циркуляции дельта-штамма доля нарушений составила 71%. Выпот в правую и левую плевральную полость наблюдали у 24 (38%) и 28 (44%) пациентов соответственно. В отличие от вышеописанных данных, по этим показателям во 2-й и 3-й группах отмечались статистически значимые отличия, $p=0,033$ (табл. 5).

В международном исследовании, включавшем 503 пациента с MIS-C, при проведении эхокардиографии у 34% наблюдалось снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ, у 13% выявлены аневризмы КА. Среди пациентов с угнетенной функцией ЛЖ 55% имели легкое угнетение ЛЖ, умеренное угнетение – 23%, 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 [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 $<2,5$) более чем у 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 обратимыми.

Таблица 5
Данные УЗИ сердца у пациентов с MIS-C
Table 5
Cardiac ultrasound data in patients with MIS-C

Показатели	Абсолютное число (%)				p
	Всего, n=63	1-я группа, n=40	2-я группа, n=9	3-я группа, n=14	
Снижение фракции укорочения	19 (30)	12 (32)	2 (22)	5 (46)	0,726
Снижение фракции выброса	20 (32)	14 (41)	1 (11)	5 (46)	0,610
Регургитация ТК	47 (75)	33 (83)	6 (67)	8 (57)	0,145
Регургитация ЛК	44 (70)	30 (75)	5 (56)	9 (64)	0,453
Регургитация МК	43 (68)	31 (78)	5 (56)	7 (50)	0,111
Регургитация АО	4 (10)	4 (10)	0	0	0,293
Дилатация левого желудочка	32 (51)	19 (48)	5 (56)	8 (57)	0,786
Жидкость в полости перикарда	15 (24)	10 (25)	1 (11)	4 (29)	0,605
Расширение левой коронарной артерии	26 (41)	13 (33)	3 (33)	10 (71)	0,958
Расширение правой коронарной артерии	26 (41)	18 (45)	3 (33)	5 (36)	0,726
Выпот в левую плевральную полость	28 (44)	20 (50)	1 (11)	7 (50)	0,094
Выпот в правую плевральную полость	24 (38)	17 (44)	0	7 (50)	0,033

Таблица 6
Нарушения ЭКГ у пациентов с MIS-C
Table 6
ECG abnormalities in MIS-C patients

Показатели	Абсолютное число (%)			
	Всего, n=63	1-я группа, n=40	2-я группа, n=9	3-я группа, n=14
Нарушение реполяризации	28 (44)	18 (45)	3 (33)	7 (50)
Брадиаритмия	12 (19)	6 (15)	2 (22)	4 (29)
АВ-блокада 1-й ст.	6 (9,5)	4 (10)	1 (11)	1 (7)
Миграция водителя ритма	6 (9,5)	2 (5)	3 (33)	1 (7)

Данные электрокардиографии представлены в табл. 6, они демонстрируют в группах нарушения реполяризации миокарда – 45%, 33%, 50%; брадиаритмию – 15%, 22%, 29%; АВ-блокаду 1-й степени – 10%, 11%, 7% и миграцию водителя ритма – 5%, 33%, 7% соответственно.

При поступлении в стационар практически все дети имели компенсированное кислотно-основное состояние, которое в среднем составило 7,39 (7,1–7,52) с показателями гликемии в среднем 6,1 (4,1–13,2) ммоль/л и лактата в среднем 1,9 (1–10) ммоль/л. По электролитному составу крови у 18 детей (29%) регистрировалась гипонатриемия, остальные показатели были в пределах нормы.

Изменения в общем анализе крови представлены в табл. 7. Мы отметили, что лейкоцитоз чаще наблюдался у детей в 1-й (40%) и 3-й группах (43%), реже во 2-й (22%), $p=0,224$; лейкопения чаще регистрировалась в 3-й группе – у 21% пациентов, нейтрофилез (65%, 67% и 64% соответственно, $p=0,951$) и лимфоцитопения (68%, 67% и 64% соответственно, $p=0,976$) наблюдались одинаково часто независимо от текущей пандемии COVID-19. Максимальные показатели увеличенной скорости оседания эритроцитов достигались к 7–9-му дню пребывания в стационаре. Анемия нарастала ко 2–3-му дню пребывания в стационаре. Тромбоцитопения (менее $150 \times 10^9/\text{л}$) при поступлении наблюдалась чаще в первой и третьей группах (35% и 36% соответственно) и реже во второй – 11%, $p=0,597$. Мы не выявили статистически значимых отличий в гемограмме в зависимости от текущей пандемии COVID-19.

Таблица 7
Показатели гемограммы у детей с MIS-C
Table 7
Hemogram parameters in children with MIS-C

Показатели	Абсолютное число (%)				p
	Всего, n=63	1-я группа, n=40	2-я группа, n=9	3-я группа, n=14	
Анемия	35 (56)	21 (52)	5 (56)	9 (64)	0,747
Лейкоцитоз	24 (38)	16 (40)	2 (22)	6 (43)	0,224
Лейкопения	6 (9,5)	3 (8)	0	3 (21)	
нейтрофилез	42 (67)	27 (68)	6 (67)	9 (64)	0,951
лимфопения	42 (67)	27 (68)	6 (67)	9 (64)	0,976
Увеличенная СОЭ, мм/ч	46 (73)	27 (68)	6 (67)	13 (93)	0,165
Тромбоцитопения	21 (33)	14 (35)	1 (11)	5 (36)	0,597

Согласно данным литературных источников, лимфопения встречается от 80 до 95% случаев, нейтрофилия – от 68 до 90%, анемия легкой степени – 70%, 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), $p=0,052$) регистрировался более высоким у детей первой группы; ПКЦ был выше у пациентов третьей группы (4,2 нг/мл (2,4; 8,8), 3,9 нг/мл (3,2; 11,9), 8,7 нг/мл (3,4; 14,1), $p=0,625$). По остальным показателям биохимического анализа различий между группами не выявлено (табл. 8).

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]. В нашем исследовании во всех группах дети имели высокие показатели СРБ (162 мг/л (130; 245), 130 мг/л (90; 160), 130 мг/л (106; 149) соответственно,

Таблица 8
Показатели биохимического анализа крови у детей с MIS-C при поступлении на лечение
Table 8

Indicators of biochemical blood tests in children with MIS-C upon admission to treatment

Показатели	Median [Q25; Q75], n (%)			p
	1-я группа, n=40	2-я группа, n=9	3-я группа, n=14	
Альбумин, ммоль/л ↓ уровня	39 [33; 41] 9 (23)	39 [36; 40] –	36 [32; 40] 2 (14)	0,461
Мочевина, ммоль/л ↑ уровня	3,8 [3,4; 5,0] 3 (7,5)	3,1 [2,8; 3,8] –	4,8 [3,8; 6,1] 1 (7)	0,054
Креатинин, мкмоль/л ↑ уровня	68 [49; 77] 2 (5)	54 [44; 67] –	60 [56; 80] 1 (7)	0,384
АлАТ, Е/л ↑ уровня	36 [24; 52] 10 (25)	27 [26; 67] 1 (11)	38 [21; 56] 6 (43)	0,989
АсАТ, Е/л ↑ уровня	38 [28; 57] 11 (28)	36 [27; 56] 2 (22)	36 [28; 50] 5 (36)	0,930
ЛДГ, Е/л ↑ уровня	508 [380; 594] 18 (45)	534 [463; 614] 5 (56)	474 [408; 551] 8 (57)	0,688
КФК, Е/л ↑ уровня	64 [32; 166] 7 (16)	47 [30; 112] 1 (11)	95 [70; 186] 3 (42)	0,361
КФК МВ, Е/л ↑ уровня	19 [16; 25] 9 (18)	24 [17; 37] 3 (33)	24 [20; 29] 6 (43)	0,074
СРБ, мг/л ↑ уровня	162 [130; 245] 40 (100)	130 [90; 160] 9 (100)	130 [106; 149] 14 (100)	0,052
ПКЦ, нг/мл ↑ уровня	4,2 [2,4; 8,8] 40 (100)	3,9 [3,2; 11,9] 9 (100)	8,7 [3,4; 14,1] 14 (100)	0,625
D-димеры, нг/мл ↑ уровня	1010 [664; 1972] 38 (95)	919 [777; 1702] 9 (100)	1100 [1052; 2230] 14 (100)	0,834
Фибриноген, г/л ↑ уровня	9,6 [7,5; 11,8] 40 (100)	9,4 [8,6; 13,6] 8 (89)	6,1 [5,0; 10,6] 1 (93)	0,131

$p=0,052$), при этом выделялись пациенты 1-й группы. Маркер ПКЦ был выше у пациентов в третьей группе (4,2 нг/мл (2,4; 8,8), 3,9 нг/мл (3,2; 11,9), 8,7 нг/мл (3,4; 14,1), $p=0,625$). Хотя другие биохимические показатели имели высокие значения по отношению к референтным, но различий данных между группами не выявлено. При проведении коагулограммы достоверных отличий при определении уровня протромбинового времени, международного нормализованного отношения и активированного частичного тромбопластинового времени у пациентов не выявлено.

По данным рентгенографии / компьютерной томографии органов грудной клетки у 28 (44%) детей регистрировались изменения в легких в виде интерстициальных изменений или пневмонии. Из них 5 (17%) детей имели признаки дыхательной недостаточности 2-й степени и нуждались в кислородотерапии средней длительностью 3 (1–5) дня. По данным УЗИ плевральных полостей у 25 (40%) детей имелся выпот в правой плевральной полости, у 28 (44%) – в левой плевральной полости. В продленной искусственной вентиляции легких нуждались 4 (6%) ребенка с MIS-C.

Летальный исход в нашем исследовании наблюдался у 1 (1,6%) пациента подросткового возраста в первую волну, он 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%) человек. Также в этом исследовании выявлена связь с возрастом, наиболее высокая летальность наблюдалась у пациентов в возрасте от 15 до 17 лет и составила 2,6% [19].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании мы наблюдали 63 ребенка с MIS-C в возрасте от 1 до 17 лет на фоне текущей пандемии COVID-19. Данные системы эпидемиологического надзора показывают, что за 19 месяцев нашего наблюдения (май 2020 г. – декабрь 2021 г.) на территории Республики Беларусь трижды происходила смена циркулирующих доминирующих штаммов SARS-CoV-2: «уханьские» (февраль 2020 г. – февраль 2021 г.), «альфа» (февраль 2021 г. – июль 2021 г.), «дельта» (июль 2021 г. – декабрь 2021 г.). Первые случаи MIS-C у детей стали регистрировать примерно через 2,7 месяца от начала эпидемии в стране и месяц после выявления тяжелого COVID-19 у детей, что вполне согласуется с данными других исследований [16, 37, 38]. Наибольшее количество пациентов – 40 (66,7%) – поступило на стационарное лечение в период циркуляции «уханьских» штаммов SARS-CoV-2, возможно, это было связано с продолжительностью данного периода и еще недостаточной настороженностью родителей. Клинически преобладал фенотип MIS-C подобно полной и неполной болезни Kawasaki, диагностированный у 47 (74,6%) детей, неспецифический фенотип в виде наличия признаков шока – у 16 (25,4%). Средний возраст в трех группах не различался и составил $7\pm 2,5$ года, $9,4\pm 4,2$ года и $7,9\pm 5$ лет соответственно, что согласуется с данными литературы, где большинство случаев MIS-C произошли у детей старшего возраста (≥ 5 лет) и ранее здоровых. Мы обратили внимание на то, что только 9 (14%) из 63 детей имели сопутствующую эндокринную патологию (ожирение). Все дети имели гипертермический синдром с подъемами температуры до фебрильных цифр 3–4 раза в день и длительностью лихорадки в среднем 3,2 (1–15) дня. Клинические симптомы

MIS-C – сыпь, дисфункция желудочно-кишечного тракта, склерит, отечный синдром, лимфаденопатия – наблюдались у большинства детей, но не имели выраженных различий в сформированных нами группах. Однако хейлит, развившийся у 40 (63%) из 63 детей, встречался достоверно чаще ($p=0,002$) в периоды циркуляции штаммов альфа и дельта – 8 (89%) и 13 (93%) детей соответственно. Нарушения со стороны нервной системы проявлялись в виде головной боли, гиперестезий, галлюцинаций, светобоязни, встречались суммарно реже – всего у 22 (35%) детей, из которых 19 детей наблюдались нами в период циркуляции «уханьских» штаммов, $p=0,022$. При анализе показателей УЗИ сердца наших пациентов отмечено, что патологические регургитации потока крови являются наиболее частыми нарушениями, однако только выпот в правую плевральную полость во 2-й и 3-й группах имел статистически значимые отличия, $p=0,033$. При исследовании крови были отмечены повышенные уровни маркеров воспаления, изменения количества клеток крови и другие, однако они наблюдались с приблизительно одинаковой частотой во всех группах пациентов. Несмотря на достаточно тяжелое течение заболевания, мы имели только 1 (1,6%) летальный исход среди 63 детей с MIS-C на начальном этапе исследования в период циркуляции «уханьских» штаммов. Клиническое течение, диагностика и лечение MIS-C у детей продолжают оставаться под пристальным вниманием специалистов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. WHO. 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. 2020 Health Alert #13: Pediatric Multi-System Inflammatory Syndrome Potentially Associated with COVID-19. 2020. Available at: <https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/han/alert/2020/covid-19-pediatric-multi-system-inflammatory-syndrome.pdf>. (accessed 4 May 2020).
3. Romanova O., Kolomiets N., Klyuchareva A. 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. 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. 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. 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. 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. 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. Scientif Brief: Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. WHO. 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. 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/> (accessed 17 May 2022).
15. Dashkevich A.M., Kolomiets N.D., Vysotskaya V.S. Current epidemiological situation of COVID-19 in the Republic of Belarus: characteristics of the epidemic process, sanitary and anti-epidemic measures. *medRxiv*. 2022. Available at: <https://doi.org/10.1101/2022.03.10.22271815>
16. Whittaker E., Bamford A., Kenny J. 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
17. Cirkis B.T., Rowe S.J., Jiang S.Y. 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

18. Dashkevich A.M., Svetogor T.N., Hlinskaya I.N. *Population immunity to SARS-CoV-2 of the population of the Republic of Belarus in the second year of the pandemic*. 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. 2021:46–48. (in Russian)
19. Belay E.D., Abrams J., Oster M.E. 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
20. Feldstein L.R., Tenforde M.W., Friedman K.G. 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
21. Latimer G., Corriveau C., DeBiasi R.L. Cardiac dysfunction and thrombocytopenia-associated multiple organ failure inflammation phenotype in a severe pediatric case of COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(7):552–554. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30163-2
22. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020;395(10237):1607–1608. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1
23. Belhadjer Z., Méot M., Bajolle F. 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
24. Vella L.A., Giles J.R., Baxter A.E. 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
25. Carter M.J., Fish M., Jennings A. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2020;26(11):1701–1707. doi: 10.1038/s41591-020-1054-6
26. Webb K., Abraham D.R., Faleye A. 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
27. Kaushik A., Gupta S., Sood M. 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
28. Tullie L., Ford K., Bisharat M. 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
29. LaRovere K.L., Riggs B.J., Poussaint T.Y. 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
30. Ahmed M., Advani S., Moreira A. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine.* 2020;26:100527. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100527
31. Valverde I., Singh Y., Sanchez-de-Toledo J. 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
32. Sperotto F., Friedman K.G., Son M.B.F. 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
33. Abrams J.Y., Oster M.E., Godfred-Cato S.E. 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
34. Dolhnikoff M., Ferreira Ferranti J., de Almeida Monteiro R.A. 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
35. Mazankova L.N., Molochkova O.V., Kovalev O.B. On the issue of differential diagnosis of bacterial infections and pediatric multisystem inflammatory syndrome during the COVID-19 pandemic. *Pediatrica n.a. G.N. Speransky.* 2021;100(6):162–167. (in Russian)
36. Toubiana J., Poirault C., Corsia A. 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
37. Belhadjer Z., Méot M., Bajolle F. 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
38. Ruvinsky S., Voto C., Roel M. 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.* 2022;10:881765. doi: 10.3389/fped.2022.881765