

МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С SARS-CoV-2, У ДЕТЕЙ: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ (обзор)

*А.С. Хацук** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8041-7425>

*К.Р. Романова** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7898-6864>

*О.В. Самодова** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6730-6843>

*Северный государственный медицинский университет
(г. Архангельск)

Рассмотрены современные представления об этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике, дифференциальной диагностике и подходах к терапии мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Возбудителем COVID-19 является РНК-содержащий вирус SARS-CoV-2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром. Мультисистемный воспалительный синдром представляет собой симптомокомплекс, ассоциированный с COVID-19, встречающийся у детей и подростков и включающий признаки болезни Kawasaki и токсического шока. Заболевание дебютирует спустя 2–6 недель после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Как правило, это состояние наблюдается у детей старше 5 лет. Основной патогенетический механизм данного синдрома состоит в патологическом гипериммунном ответе на вирус, активации нейтрофилов, макрофагов, провоспалительных интерлейкинов и, как следствие, интенсивном цитокиновом шторме, приводящем к развитию мультисистемного воспаления. Постинфекционное мультиорганное поражение обусловлено распространенностью органов-мишеней для аутоантител в организме человека. Антигены-мишени экспрессируются в тканях слизистых оболочек, эндотелиальных клетках, миокарде. Клинико-лабораторные признаки мультисистемного воспалительного синдрома включают: лихорадку, кожную сыпь, абдоминальные симптомы, поражение нервной и сердечно-сосудистой систем, повышение уровней маркеров воспаления в крови, повреждение миокарда и гиперкоагуляцию. При эхокардиографии обнаруживаются признаки миокардита, аномалий коронарных артерий, перикардита. При проведении ультразвукового исследования и компьютерной томографии органов брюшной полости выявляются признаки асцита, колита, илеита, гепатоспленомегалии. Дифференциальную диагностику мультисистемного воспалительного синдрома следует проводить с болезнью Kawasaki и синдромом токсического шока. Лечение данного заболевания носит комплексный патогенетический характер и включает в себя антибактериальную терапию

Ответственный за переписку: Хацук Алиса Сергеевна, адрес: 163000, г. Архангельск, просп. Троицкий, д. 51; e-mail: aalisahacuk@mail.ru

Для цитирования: Хацук А.С., Романова К.Р., Самодова О.В. Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2, у детей: этиопатогенез, клиническая картина, диагностика, лечение (обзор) // Журн. мед.-биол. исследований. 2022. Т. 10, № 4. С. 373–381. DOI: 10.37482/2687-1491-Z119

(стартовую – до исключения бактериальной инфекции), прием антикоагулянтов, дезагрегантов, системных глюкокортикостероидов, препаратов на основе моноклональных антител, оксигенотерапию. Оптимальным методом профилактики мультисистемного воспалительного синдрома является вакцинация подростков от новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: осложнения COVID-19, SARS-CoV-2 у детей, детский мультисистемный воспалительный синдром, Kawasaki-подобный синдром.

SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2) представляет собой РНК-содержащий вирус, вызывающий заболевание COVID-19 (COronaVirus Disease 2019). В начале пандемии COVID-19 считалось, что заболеваемость им среди детей значительно ниже, чем среди взрослых, и около 90 % случаев у детей протекают бессимптомно, в легкой или среднетяжелой форме с хорошим прогнозом и полным выздоровлением в течение 1–2 недель [1]. Однако по мере нарастания пандемии не только увеличилось количество детей с новой коронавирусной инфекцией, но и были отмечены случаи осложненного течения болезни. Осложнения возникали спустя несколько недель после перенесенного заболевания [2]. Весной 2020 года появились первые сообщения из Великобритании, Франции и США об участвовавших случаях поступления в отделения интенсивной терапии детей и подростков с необычным синдромом, ассоциированным с инфекцией COVID-19. Клиническая симптоматика, схожая с болезнью Kawasaki (БК), часто сопровождалась шоком, тяжелым повреждением миокарда, острой сердечной недостаточностью, гипертрофическим и гемофагоцитарным синдромами [3–5]. Этот феномен получил название мультисистемного воспалительного синдрома (МВС) у детей. МВС является тяжелым осложнением перенесенной новой коронавирусной инфекции, характеризующимся развитием активной воспалительной реакции и поражением внутренних органов, прежде всего сердечной мышцы [6].

Цель данной работы – обзор научных публикаций с анализом актуальной информации об этиопатогенезе, клинической картине, диа-

гностике и лечении детского МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2. Поиск литературы осуществлялся в PubMed, Google Scholar, eLIBRARY по следующим ключевым словам: мультисистемный воспалительный синдром у детей, Kawasaki-подобный синдром, COVID-19 у детей.

Согласно данным научной литературы, МВС – это ассоциированный с COVID-19 симптомокомплекс, встречающийся у детей и подростков и включающий признаки БК и токсического шока [7]. Впервые сообщение о МВС было опубликовано 26 апреля 2020 года Педиатрическим обществом интенсивной терапии в Великобритании. Отмечалось, что у детей разного возраста наблюдалось мультисистемное воспалительное состояние. Все дети нуждались в проведении интенсивной терапии и имели результаты тестов, подтверждающие наличие специфических антител к SARS-CoV-2, либо контакт с больным новой коронавирусной инфекцией за 2–6 недель до появления симптомов [8]. В публикации T. Waltuch et al. [8] рассмотрены 4 истории болезни несовершеннолетних пациентов с положительными серологическими тестами на COVID-19, у которых наблюдалась клиническая картина атипичной БК и синдрома токсического шока (что требовало госпитализации в отделение интенсивной терапии для респираторной поддержки и гемодинамической стабилизации), а также были обнаружены лабораторные маркеры воспаления и цитокинового шторма. В крупнейшем популяционном исследовании, которое включало 1733 пациента с МВС, заболеваемость составила 2,1 случая на

100 тыс. детей и, в соответствии с теорией постинфекционного заболевания, пик случаев МВС следовал спустя 2–5 недель после перенесенного COVID-19. Заболеваемость, по-видимому, различалась в зависимости от возраста: от 2,3–2,9 случая на 100 тыс. детей в возрасте 0–9 лет до 0,4–1,5 случая на 100 тыс. человек в возрасте 15–18 лет [9]. В метаанализ D. Dhar et al. [10] были включены 833 пациента с МВС. Среди наиболее распространенных симптомов были отмечены: гастроинтестинальные проявления (84,3 % случаев), миокардит (61,8 %), дисфункция левого желудочка (45,0 %), неврологическая симптоматика (22,9 %). Аномалии коронарных артерий выявлены у 17,2 % пациентов по данным 9 публикаций. Всего было зарегистрировано 1,6 % летальных исходов.

Патогенез МВС в настоящее время недостаточно изучен. Мультиорганное повреждение после перенесенной новой коронавирусной инфекции связано с образованием аутоантител у генетически предрасположенных людей и распространенностью тканевых мишеней для аутоантител в организме человека [11]. Антигены-мишени для аутоантител экспрессируются в тканях слизистых оболочек, миокарда, эндотелиальных клетках и молекулах цитокинов. Аутоантитела способны связываться с Fcγ-рецепторами нейтрофилов и макрофагов, что вызывает активацию и секрецию провоспалительных цитокинов, стимуляцию Т- и В-лимфоцитов и тем самым приводит к развитию мультисистемного воспаления. По этой причине при МВС у детей наблюдается интенсивный цитокиновый шторм с повышением в крови концентраций интерлейкина-6, интерлейкина-8, а также интерферона-γ и хемокинового лиганда 9 (CXCL-9), которые коррелируют со степенью тяжести заболевания. В частности, показано, что уровень CXCL-9 коррелирует с уровнем маркеров воспаления и маркеров поражения миокарда, наблюдаемыми при МВС [12]. Установлено, что повышение продукции цитокинов приводит к усилению сосудистой

проницаемости, полиорганной недостаточности и, в конечном итоге, летальному исходу, если концентрация цитокинов не снижается с течением времени [13].

МВС характеризуется рядом мультисистемных проявлений, напоминающих БК [14]. Как правило, это состояние наблюдается у детей старше 5 лет: средний возраст пациентов в различных исследованиях колебался от 7,5 до 10 лет [15]. Фебрильная лихорадка является основным признаком МВС, ее длительность составляет 3–5 сут. Другие клинические проявления включают экзантему, абдоминальные симптомы и сердечно-сосудистый коллапс. Гемодинамическая нестабильность присутствует у 60–80 % пациентов. Желудочно-кишечные проявления отмечены у большинства пациентов и включают боль в животе, диарею и рвоту. Неврологические симптомы (головная боль, менингеальные симптомы, изменение чувствительности) также могут иметь место [16]. Поражение сердечно-сосудистой системы чаще всего определяет тяжесть течения МВС у детей. Уровни маркеров повреждения миокарда, включая концентрации предсердного натрийуретического пептида и тропонина, при МВС чрезвычайно высоки по сравнению с таковыми при БК и указывают на сердечную недостаточность и другие нарушения в работе миокарда. Так, симптоматический миокардит был зарегистрирован у 40–80 % пациентов с МВС [17]. Аномалии коронарных артерий были выявлены у 9–24 % пациентов с МВС. Также сообщалось о перикардите, перикардальном выпоте и клапанной регургитации. Электрокардиографические нарушения включают удлинение интервала PR, изменение зубца Т и сегмента ST. Подобные расстройства у детей, перенесших COVID-19, обусловлены, по-видимому, прямым вирус-опосредованным повреждением сердца и сосудов с развитием эндотелиальной дисфункции и тромботической микроангиопатии, а также непрямым повреждением миокарда в результате индуцированного коронавирусом цитокинового шторма со значительным повышением уровня кардиотоксического ин-

терлейкина-6, гиперферритинемии, гиперкоагуляционного состояния и гипоксии [16].

При проведении лабораторной диагностики у детей с МВС выявляется значимое увеличение концентраций маркеров воспаления в крови – С-реактивного белка, прокальцитонина, ферритина, интерлейкина-6, фибриногена, а также скорости оседания эритроцитов. Кроме того, могут нарастать уровни маркеров поражения миокарда – мозгового натрийуретического пропептида, N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида и тропонина. У большинства пациентов регистрируются увеличение содержания D-димера, нейтрофилез, лимфоцитопения, тромбоцитопения и гипоальбуминемия.

В инструментальной диагностике МВС большое значение имеет эхокардиография – визуализация в 60 % случаев выявляет признаки миокардита: уменьшение фракции выброса левого желудочка до 50 % и ниже отмечено в половине случаев МВС, перикардальный выпот и дилатация коронарных артерий – в 34 и 23 % случаев соответственно [17].

При проведении ультразвукового исследования и компьютерной томографии органов брюшной полости у пациентов с МВС могут быть обнаружены признаки гепатоспленомегалии, лимфаденопатии, асцита, колита, илеита [18]. При рентгенографии грудной клетки или компьютерной томографии у 31–50 % пациентов с МВС были выявлены изменения легких по типу «матового стекла», интерстициальные изменения, которые, вероятно, связаны с развитием недостаточности кровообращения, острого респираторного дистресс-синдрома и нарушений гемокоагуляции [19].

Центры по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) для диагностики МВС используют подходы, которые учитывают данные анамнеза и клинико-лабораторные показатели. CDC предложил следующие критерии диагностики: возраст менее 21 года, тяжелое состояние пациента, требующее госпитализации, температура более 38 °С, повышение концен-

трации маркеров воспаления, доказательства мультисистемного (двух или более) поражения органов, отсутствие достоверных альтернативных диагнозов и положительный результат теста на текущий или недавний SARS-CoV-2 или заражение COVID-19 в течение 4 недель до появления симптомов. ВОЗ разработала схожие критерии диагностики МВС, которые включают клиническую картину, повышенные уровни маркеров воспаления, наличие признаков инфекции или контакта с пациентами, у которых есть COVID-19, и исключение других очевидных микробных причин воспаления. Возрастной интервал пациентов с МВС, согласно ВОЗ, составляет от 0 до 18 лет, длительность лихорадки – 3 сут и более, клинические симптомы включают минимум два из перечисленных: сыпь, гипотония/шок, признаки дисфункции миокарда, признаки коагулопатии, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта [20].

МВС требует дифференциальной диагностики с заболеваниями и осложнениями, развивающимися на фоне других инфекционных, гематологических и иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Наиболее сложен дифференциальный диагноз с БК, бактериальным сепсисом, синдромом токсического шока, системным ювенильным идиопатическим артритом, системной красной волчанкой и системными васкулитами. Следует учитывать, что у многих детей с МВС (30–70 %) выявляются клинико-лабораторные признаки, характерные для септического шока [7] и синдрома токсического шока (токсин-опосредованное заболевание, вызываемое как *Staphylococcus aureus*, так и *Streptococcus pyogenes*, чаще всего проявляющееся лихорадкой, гипотензией, сыпью и органной дисфункцией [21]). Поскольку МВС схож с синдромом токсического шока и септическим шоком, в начальный период болезни требуется назначение антибиотиков широкого спектра до установления окончательного диагноза МВС [21].

Особого внимания заслуживает сходство клинических проявлений БК и МВС [8]. В настоящее время БК рассматривается как систем-

ный васкулит с преимущественным поражением артерий мелкого и среднего калибра. Однако проявления со стороны желудочно-кишечного тракта, шок и коагулопатия чаще встречаются у пациентов с МВС и обычно не характерны для БК. В большинстве случаев БК встречается у детей младше 5 лет, тогда как МВС развивается у детей более старшего возраста. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов у пациентов с МВС может способствовать появлению клинико-лабораторных признаков, сходных не только с БК, но и с синдромом цитокинового шторма при COVID-19 и другими иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями [14].

Единого протокола по ведению больных с МВС на сегодняшний день не существует. В опубликованных отечественных рекомендациях [18] всем детям предлагаются восполнение жидкости, респираторная поддержка, инотропная поддержка. Иммунная дисрегуляция при МВС стала основанием для назначения таргетной терапии, например тоцилизумаба (гуманизированное моноклональное антитело против рецептора интерлейкина-6), для детей с тяжелой инфекцией SARS-CoV-2. Также предлагается использование рекомбинантного рецепторного антагониста интерлейкина-1 (анакинры), моноклональных антител к фактору некроза опухолей α (инфликсимаба) [18].

У пациентов с COVID-19 имеет место гиперкоагуляция, поэтому назначение парентеральных антикоагулянтов показано всем детям с данной инфекцией при наличии факторов, предрасполагающих к тромбообразованию [8]. Согласно 2-й версии отечественных методических рекомендаций по лечению COVID-19 [18], при развитии МВС допустимы высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (80 мг/кг в сутки). Терапия данной патологии также включает эмпирическое лечение потенциальных бактериальных инфекций антибиотиками широкого спектра действия, особенно у пациентов с шоком [18].

Для лечения МВС целесообразно назначение метилпреднизолон или дексаметазон в дозе 10 мг/кг в сутки внутривенно за

1 или 2 введения в течение 3-4 сут. Темп отмены глюкокортикостероидов для внутривенного введения зависит от состояния пациента. В зарубежных рекомендациях чаще фигурирует метилпреднизолон в дозе 2 мг/кг в сутки в течение 5 дней. Цель назначения глюкокортикостероидов – контроль и устранение избыточного воспаления как можно быстрее до начала повреждения тканей [18]. Вместе с тем применение иммуносупрессивных препаратов при данном заболевании увеличивает риски присоединения бактериальной инфекции и развития сепсиса, что определяет необходимость применения массивной антибактериальной терапии. Пациентам с подозрением на МВС, которые все же отвечают критериям БК, рекомендуется назначать внутривенные иммуноглобулины в дозе 2 г/кг в виде однократной инфузии в сочетании с трехдневной пульс-терапией метилпреднизолоном. При сохранении симптомов и отсутствии эффекта от первой линии терапии показаны вторая доза внутривенных иммуноглобулинов или прием тоцилизумаба. У некоторых пациентов наблюдается тяжелое течение заболевания с развитием цитокинового шторма без симптомов БК, в этом случае рекомендуются анакинра и глюкокортикостероиды [16].

До настоящего времени сохраняется актуальность не только уточнения аспектов диагностики и лечения МВС, но и разработки и организации профилактических мероприятий. По данным исследования L.D. Zambrano et al. [22], эффективность вакцинации американских детей в возрасте от 12 до 18 лет препаратом Pfizer-BioNTech как превентивного метода борьбы с МВС составила 91 %.

Таким образом, МВС представляет собой гипервоспалительное состояние, ассоциированное с SARS-CoV-2 и характеризующееся поражением нескольких органов и систем. Заболевание является постинфекционным осложнением новой коронавирусной инфекции и не может расцениваться как активный инфекционный процесс. Согласно опубликованным данным, у детей с МВС отмечаются наличие

иммуноглобулинов класса G (IgG) к SARS-CoV-2, активирующих моноциты (monocyte-activating pathogen-specific IgG), и Т-клеточная лимфопения [23]. Хотя клинические симптомы и результаты лабораторных исследований являются неспецифичными, идентифицированы уникальные закономерности, помогающие клиницистам в правильной диагностике

и дифференциации МВС от сходных нозологий. Наиболее эффективным способом профилактики развития МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2, является вакцинация детей и подростков от новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China // *Pediatrics*. 2020. Vol. 145, № 6. DOI: [10.1542/peds.2020-0702](https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702)
2. Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, Sumitomo N. Clinical Characteristics of COVID-19 in Children: A Systematic Review // *Pediatr. Pulmonol*. 2020. Vol. 55, № 10. P. 2565–2575. DOI: [10.1002/ppul.24991](https://doi.org/10.1002/ppul.24991)
3. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster M.E., Conklin L, Abrams J, Roguski K, Wallace B, Prezzato E, Koumans E.H., et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children – United States, March–July 2020 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep*. 2020. Vol. 69, № 32. P. 1074–1080. DOI: [10.15585/mmwr.mm6932e2](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6932e2)
4. Belot A, Antona D, Renolleau S, Javouhey E, Hentgen V, Angoulvant F, Delacourt C, Iriart X, Ovaert C, Bader-Meuiner B, Kone-Paut I, Levy-Bruhl D. SARS-CoV-2-Related Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome, an Epidemiological Study, France, 1 March to 17 May 2020 // *Euro Surveil*. 2020. Vol. 25, № 22. Art. № 2001010. DOI: [10.2807/1560-7917.ES.2020.25.22.2001010](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.22.2001010)
5. Whittaker E., Bamford A., Kenny J., Kaforou M., Jones C.E., Shah P., Ramnarayan P., Fraisse A., Miller O., Davies P., et al. Clinical Characteristics of 58 Children with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2 // *JAMA*. 2020. Vol. 324, № 3. DOI: [10.1001/jama.2020.10369](https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369)
6. Халиуллина С.В., Анохин В.А., Садыкова Д.И., Макарова Т.П., Самойлова Н.В., Мельникова Ю.С., Назарова О.А., Гумарова Т.В., Алатырев Е.Ю., Винников А.М., Зиятдинова Л.М. Постковидный синдром у детей // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2021. Т. 66, № 5. С. 188–193. DOI: [10.21508/1027-4065-2021-66-5-188-193](https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-5-188-193)
7. Александрович Ю.С., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д., Баранов А.А., Батышева Т.Т., Ватакмадзе Н.Д., Вершинина М.Г., Вишнева Е.А., Глазырина А.А., Гордеева О.Б. и др. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. Версия 2 // *Педиатр. фармакология*. 2020. Т. 17, № 3. С. 187–212. DOI: [10.15690/pf.v17i3.2123](https://doi.org/10.15690/pf.v17i3.2123)
8. Waltuch T, Gill P, Zinns L.E., Whitney R, Tokarski J, Tsung J.W., Sanders J.E. Features of COVID-19 Post-Infectious Cytokine Release Syndrome in Children Presenting to the Emergency Department // *Am. J. Emerg. Med*. 2020. Vol. 38, № 10. P. 2246.e3–2246.e6. DOI: [10.1016/j.ajem.2020.05.058](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.058)
9. Belay E.D., Abrams J., Oster M.E., Giovanni J, Pierce T, Meng L, Prezzato E, Balachandran N, Openshaw J.J., Rosen H.E., Kim M, Richardson G, Hand J, Tobin-D'Angelo M, Wilson S, Hartley A, Jones C, Kolsin J, Mohamed H, Colles Z, Hammett T, Patel P, Stierman B, Campbell A.P., Godfred-Cato S. Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children with Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic // *JAMA Pediatr*. 2021. Vol. 175, № 8. P. 837–845. DOI: [10.1001/jamapediatrics.2021.0630](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.0630)
10. Dhar D., Dey T, Samim M.M., Padmanabha H, Chatterjee A, Naznin P, Chandra S.R., Mallesh K, Shah R, Siddiqui S, Pratik K, Ameya P, Abhishek G. Systemic Inflammatory Syndrome in COVID-19–SISCOV Study: Systematic Review and Meta-Analysis // *Pediatr. Res*. 2021. Vol. 91, № 6. P. 1334–1349. DOI: [10.1038/s41390-021-01545-z](https://doi.org/10.1038/s41390-021-01545-z)
11. Li Y, Heuser J.S., Cunningham L.C., Kosanke S.D., Cunningham M.W. Mimicry and Antibody-Mediated Cell Signaling in Autoimmune Myocarditis // *J. Immunol*. 2006. Vol. 177, № 11. P. 8234–8240. DOI: [10.4049/jimmunol.177.11.8234](https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.11.8234)
12. Reiff D.D., Cron R.Q. Who Would Have Predicted Multisystem Inflammatory Syndrome in Children? // *Curr. Rheumatol. Rep*. 2022. Vol. 24, № 1. P. 1–11. DOI: [10.1007/s11926-022-01056-8](https://doi.org/10.1007/s11926-022-01056-8)

13. Jose R.J., Manuel A. COVID-19 Cytokine Storm: The Interplay Between Inflammation and Coagulation // *Lancet Respir. Med.* 2020. Vol. 8, № 6. P. e46–e47. DOI: [10.1016/S2213-2600\(20\)30216-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30216-2)
14. Pilia R.K., Jindal A.K., Bhattarai D., Naganur S.H., Singh S. Cardiovascular Involvement in Kawasaki Disease Is Much More Than Mere Coronary Arteritis // *Front. Pediatr.* 2020. Vol. 8. Art. № 526969. DOI: [10.3389/fped.2020.526969](https://doi.org/10.3389/fped.2020.526969)
15. Pouletty M., Borocco C., Ouldali N., Caseris M., Basmaci R., Lachaume N., Bensaid P., Pichard S., Kouider H., Morelle G., Craiu I., Pondarre C., Deho A., Maroni A., Oualha M., Amoura Z., Haroche J., Chommeloux J., Bajolle F., Beyler C., Bonacorsi S., Carcelain G., Koné-Paut I., Bader-Meunier B., Faye A., Meinzer U., Galeotti C., Melki I. Paediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2 Mimicking Kawasaki Disease (Kawa-COVID-19): A Multicentre Cohort // *Ann. Rheum. Dis.* 2020. vol. 79, № 8. P. 999–1006. DOI: [10.1136/annrheumdis-2020-217960](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217960)
16. Иванова О.Н. Постковидный синдром у детей // *Международ. науч.-исслед. журн.* 2021. № 9(111), ч. 2. С. 35–39. DOI: [10.23670/IRJ.2021.9.111.040](https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.9.111.040)
17. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Interim Guidance. URL: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-interim-guidance> (дата обращения: 27.03.2022).
18. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей: метод. рекомендации: утв. Минздравом России. Версия 2 (03.07.2020). 73 с.
19. Jiang L., Tang K., Levin M., Irfan O., Morris S.K., Wilson K., Klein J.D., Bhutta Z.A. COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Adolescents // *Lancet Infect. Dis.* 2020. Vol. 20, № 11. P. e276–e288. DOI: [10.1016/S1473-3099\(20\)30651-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30651-4)
20. Эверт Л.С., Костюченко Ю.Р., Паничева Е.С., Луцки М.Е., Абдина О.Д. COVID-19 в детском возрасте: клинические проявления, постковидный синдром // *Вопросы современной науки: коллект. науч. моногр.* / [под ред. Н.Р. Красовской]. М.: Интернаука, 2022. Т. 70. С. 5–27.
21. Kabeerdoss J., Pilia R.K., Karkhele R., Kumar T.S., Danda D., Singh S. Severe COVID-19, Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, and Kawasaki Disease: Immunological Mechanisms, Clinical Manifestations and Management // *Rheumatol. Int.* 2021. Vol. 41, № 1. P. 19–32. DOI: [10.1007/s00296-020-04749-4](https://doi.org/10.1007/s00296-020-04749-4)
22. Zambrano L.D., Newhams M.M., Olson S.M., Halasa N.B., Price A.M., Boom J.A., Sahni L.C., Kamidani S., Tarquinio K.M., Maddux A.B., et al. Effectiveness of BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) mRNA Vaccination Against Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among Persons Aged 12–18 Years – United States, July–December 2021 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2022. Vol. 71, № 2. DOI: [10.15585/mmwr.mm7102e1](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7102e1)
23. Балькова Л.А., Владимиров Д.О., Краснопольская А.В., Ивянская Н.В., Буренина Т.А., Калабкина М.О., Ширманкина М.В. Мультисистемный воспалительный синдром в ходе коронавирусной инфекции у детей и подростков // *Международ. журн. сердца и сосудистых заболеваний.* 2022. Т. 10, № 33.1. С. 10–17.

References

1. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z., Tong S. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*, 2020, vol. 145, no. 6. Art. no. e20200702. DOI: [10.1542/peds.2020-0702](https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702)
2. Yasuhara J., Kuno T., Takagi H., Sumitomo N. Clinical Characteristics of COVID-19 in Children: A Systematic Review. *Pediatr. Pulmonol.*, 2020, vol. 55, no. 10, pp. 2565–2575. DOI: [10.1002/ppul.24991](https://doi.org/10.1002/ppul.24991)
3. Godfred-Cato S., Bryant B., Leung J., Oster M.E., Conklin L., Abrams J., Roguski K., Wallace B., Prezzato E., Koumans E.H., et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children – United States, March–July 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 2020, vol. 69, no. 32, pp. 1074–1080. DOI: [10.15585/mmwr.mm6932e2](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6932e2)
4. Belot A., Antona D., Renolleau S., Javouhey E., Hentgen V., Angoulvant F., Delacourt C., Iriart X., Ovaert C., Bader-Meunier B., Kone-Paut I., Levy-Bruhl D. SARS-CoV-2-Related Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome, an Epidemiological Study, France, 1 March to 17 May 2020. *Euro Surveill.*, 2020, vol. 25, no. 22. Art. no. 2001010. DOI: [10.2807/1560-7917.ES.2020.25.22.2001010](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.22.2001010)
5. Whittaker E., Bamford A., Kenny J., Kafourou M., Jones C.E., Shah P., Ramnarayan P., Fraisse A., Miller O., Davies P., et al. Clinical Characteristics of 58 Children with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2. *JAMA*, 2020, vol. 324, no. 3, pp. 259–269. DOI: [10.1001/jama.2020.10369](https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369)

6. Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Sadykova D.I., Makarova T.P., Samoylova N.V., Melnikova Yu.S., Nazarova O.A., Gumarova T.V., Alatyrev E.Yu., Vinnikov A.M., Ziyatdinova L.M. Post-Covid Syndrome in Children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*, 2021, vol. 66, no. 5, pp. 188–193 (in Russ.). DOI: [10.21508/1027-4065-2021-66-5-188-193](https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-5-188-193)
7. Alexandrovich Yu.S., Alekseeva E.I., Bakradze M.D., Baranov A.A., Batysheva T.T., Vashakmadze N.D., Vershinina M.G., Vishneva E.A., Glazyrina A.A., Gordeeva O.B., et al. Clinical Features and Management of the Disease Caused by New Coronaviral Infection (COVID-19) in Children. Version 2. *Pediatr. Pharmacol.*, 2020, vol. 17, no. 3, pp. 187–212 (in Russ.). DOI: [10.15690/pf.v17i3.2123](https://doi.org/10.15690/pf.v17i3.2123)
8. Waltuch T., Gill P., Zinns L.E., Whitney R., Tokarski J., Tsung J.W., Sanders J.E. Features of COVID-19 Post-Infectious Cytokine Release Syndrome in Children Presenting to the Emergency Department. *Am. J. Emerg. Med.*, 2020, vol. 38, no. 10, pp. 2246.e3–2246.e6. DOI: [10.1016/j.ajem.2020.05.058](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.058)
9. Belay E.D., Abrams J., Oster M.E., Giovanni J., Pierce T., Meng L., Prezzato E., Balachandran N., Openshaw J.J., Rosen H.E., Kim M., Richardson G., Hand J., Tobin-D'Angelo M., Wilson S., Hartley A., Jones C., Kolsin J., Mohamed H., Colles Z., Hammett T., Patel P., Stierman B., Campbell A.P., Godfred-Cato S. Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children with Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Pediatr.*, 2021, vol. 175, no. 8, pp. 837–845. DOI: [10.1001/jamapediatrics.2021.0630](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.0630)
10. Dhar D., Dey T., Samim M.M., Padmanabha H., Chatterjee A., Naznin P., Chandra S.R., Mallesh K., Shah R., Siddiqui S., Pratik K., Ameya P., Abhishek G. Systemic Inflammatory Syndrome in COVID-19–SISCOV Study: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr. Res.*, 2021, vol. 91, no. 6, pp. 1334–1349. DOI: [10.1038/s41390-021-01545-z](https://doi.org/10.1038/s41390-021-01545-z)
11. Li Y., Heuser J.S., Cunningham L.C., Kosanke S.D., Cunningham M.W. Mimicry and Antibody-Mediated Cell Signaling in Autoimmune Myocarditis. *J. Immunol.*, 2006, vol. 177, no. 11, pp. 8234–8240. DOI: [10.4049/jimmunol.177.11.8234](https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.11.8234)
12. Reiff D.D., Cron R.Q. Who Would Have Predicted Multisystem Inflammatory Syndrome in Children? *Curr. Rheumatol. Rep.*, 2022, vol. 24, no. 1, pp. 1–11. DOI: [10.1007/s11926-022-01056-8](https://doi.org/10.1007/s11926-022-01056-8)
13. Jose R.J., Manuel A. COVID-19 Cytokine Storm: The Interplay Between Inflammation and Coagulation. *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 6, pp. e46–e47. DOI: [10.1016/S2213-2600\(20\)30216-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30216-2)
14. Pilania R.K., Jindal A.K., Bhattarai D., Naganur S.H., Singh S. Cardiovascular Involvement in Kawasaki Disease Is Much More Than Mere Coronary Arteritis. *Front. Pediatr.*, 2020, vol. 8. Art. no. 526969. DOI: [10.3389/fped.2020.526969](https://doi.org/10.3389/fped.2020.526969)
15. Pouletty M., Borocco C., Ouldali N., Caseris M., Basmaci R., Lachaume N., Bensaid P., Pichard S., Kouider H., Morelle G., Craiu I., Pondarre C., Deho A., Maroni A., Oualha M., Amoura Z., Haroche J., Chommeloux J., Bajolle F., Beyler C., Bonacorsi S., Carcelain G., Koné-Paut I., Bader-Meunier B., Faye A., Meinzer U., Galeotti C., Melki I. Paediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2 Mimicking Kawasaki Disease (Kawa-COVID-19): A Multicentre Cohort. *Ann. Rheum. Dis.*, 2020, vol. 79, no. 8, pp. 999–1006. DOI: [10.1136/annrheumdis-2020-217960](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217960)
16. Ivanova O.N. Postkovidnyy sindrom u detey [Post-Covid Syndrome in Children]. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*, 2021, no. 9, pt. 2, pp. 35–39. DOI: [10.23670/IRJ.2021.9.111.040](https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.9.111.040)
17. *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Interim Guidance*. Available at: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-interim-guidance> (accessed: 27 March 2022).
18. *Clinical Manifestations and Treatment of the Disease Caused by the Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Children: Guidelines*. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. Version 2 (07.03.2020). 73 p. (in Russ.).
19. Jiang L., Tang K., Levin M., Irfan O., Morris S.K., Wilson K., Klein J.D., Bhutta Z.A. COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Adolescents. *Lancet Infect. Dis.*, 2020, vol. 20, no. 11, pp. e276–e288. DOI: [10.1016/S1473-3099\(20\)30651-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30651-4)
20. Evert L.S., Kostyuchenko Yu.R., Panicheva E.S., Lutsik M.E., Abdina O.D. COVID-19 v detskom vozraste: klinicheskie proyavleniya, postkovidnyy sindrom [COVID-19 in Children: Manifestations and Post-COVID Syndrome]. Krasovskaya N.R. (ed.). *Voprosy sovremennoy nauki* [Issues of Modern Science]. Moscow, 2022. Vol. 70, pp. 5–27.
21. Kabeerdoss J., Pilania R.K., Karkhele R., Kumar T.S., Danda D., Singh S. Severe COVID-19, Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, and Kawasaki Disease: Immunological Mechanisms, Clinical Manifestations and Management. *Rheumatol. Int.*, 2021, vol. 41, no. 1, pp. 19–32. DOI: [10.1007/s00296-020-04749-4](https://doi.org/10.1007/s00296-020-04749-4)
22. Zambrano L.D., Newhams M.M., Olson S.M., Halasa N.B., Price A.M., Boom J.A., Sahni L.C., Kamidani S., Tarquinio K.M., Maddux A.B., et al. Effectiveness of BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) mRNA Vaccination Against Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among Persons Aged 12–18 Years – United States, July–December 2021. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 2022, vol. 71, no. 2, pp. 52–58. DOI: [10.15585/mmwr.mm7102e1](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7102e1)

23. Balykova L.A., Vladimirov D.O., Krasnopolskaya A.V., Ivyanskaya N.V., Burenina T.A., Kalabkina M.O., Shirmankina M.V. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Adolescents Associated with Coronavirus Infection. *Mezhdunarodnyy zhurnal serdtsa i sosudistykh zabolevaniy*, 2022, vol. 10, no. 33.1, pp. 10–17 (in Russ.).

DOI: 10.37482/2687-1491-Z119

*Alisa S. Khatsuk** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8041-7425>
*Kseniya R. Romanova** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7898-6864>
*Ol'ga V. Samodova** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6730-6843>

*Northern State Medical University
(Arkhangelsk, Russian Federation)

MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN ASSOCIATED WITH SARS-CoV-2: ETIOPATHOGENESIS, CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, AND TREATMENT (Review)

This article discusses current ideas about the etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis, differential diagnosis, and approaches to the treatment of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with the novel coronavirus infection (COVID-19). The causative agent of COVID-19 is the SARS-CoV-2 RNA virus that causes severe acute respiratory syndrome. Multisystem inflammatory syndrome is a symptom complex associated with COVID-19 that occurs in children and adolescents and includes signs of Kawasaki disease and toxic shock. It debuts 2–6 weeks after COVID-19 exposure and, as a rule, is observed in children older than 5 years. The main pathogenetic mechanism of MIS-C is a pathological hyperimmune response to the virus, activation of neutrophils, macrophages, pro-inflammatory interleukins and, as a result, an intense cytokine storm leading to the development of multisystem inflammation. Postinfectious multi-organ damage is associated with the prevalence of target organs for autoantibodies. Target antigens are expressed in mucosal tissues, endothelial cells, and myocardium. Clinical and laboratory signs of MIS-C include: fever, skin rash, abdominal symptoms, damage to the nervous and cardiovascular systems, increased levels of inflammatory markers in the blood, myocardial damage, and hypercoagulability. Echocardiography shows signs of myocarditis, coronary artery anomalies, and pericarditis. Abdominal ultrasound and computed tomography reveal signs of ascites, colitis, ileitis, and hepatosplenomegaly. Differential diagnosis should be made to distinguish MIS-C from Kawasaki disease and toxic shock syndrome. MIS-C requires a comprehensive pathogenetic treatment, which includes antibacterial therapy (initially, until a bacterial infection is ruled out), anticoagulants, antiplatelet agents, systemic glucocorticosteroids, monoclonal antibodies, and oxygen therapy. The best way to prevent MIS-C is to vaccinate adolescents against COVID-19.

Keywords: complications of COVID-19, SARS-CoV-2 in children, multisystem inflammatory syndrome in children, Kawasaki-like syndrome.

Received 12 May 2022
Accepted 22 August 2022
Published 11 November 2022

Поступила 12.05.2022
Принята 22.08.2022
Опубликована 11.11.2022

Corresponding author: Alisa Khatsuk, address: prosp. Troitskiy 51, Arkhangelsk, 163000, Russian Federation; e-mail: aalisahacuk@mail.ru

For citation: Khatsuk A.S., Romanova K.R., Samodova O.V. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2: Etiopathogenesis, Clinical Picture, Diagnosis, and Treatment (Review). *Journal of Medical and Biological Research*, 2022, vol. 10, no. 4, pp. 373–381. DOI: 10.37482/2687-1491-Z119