

COVID-19-асоційований мультисистемний запальний синдром у дітей: гастроінтестинальні прояви

I. Ю. Авраменко  *1,A-E, Н. С. Косминіна  1,B,C,F, У. Є. Підвальна  1,C-F, Н. Р. Баса  2,B,D,E

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна, ²Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівська обласна інфекційна клінічна лікарня», Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – аналіз перебігу асоційованого з SARS-Cov-2 мультисистемного запального синдрому з гастроінтестинальними розладами порівняно з мультисистемним запальним синдромом (MIS-C) без шлунково-кишкових проявів у дітей Львівської області.

Матеріали та методи. Здійснили аналіз медичних карт стаціонарного хворого дітей віком до 15 років, які перебували на лікуванні в КНП ЛОР ОДКЛ «ОХМАТДИТ» із діагнозом MIS-C, асоційований із SARS-Cov-2.

Результати. Гастроінтестинальні прояви MIS-C, асоційованого з SARS-Cov-2, спостерігали в 52,38 % дітей, з-поміж інших симптомів у цій групі пацієнтів зафіксували головний біль і кашель. Рівні специфічного до SARS-Cov-2 IgG вірогідно не відрізнялися в дітей зі шлунково-кишковими симптомами та без них. Натомість у пацієнтів із MIS-C без шлунково-кишкових проявів частіше спостерігали дисфункцію міокарда, і це потребувало тривалішої госпіталізації. Діти з гастроінтестинальними проявами MIS-C частіше мали ожиріння.

Висновки. Тяжкість клінічного перебігу асоційованого з SARS-Cov-2 мультисистемного запального синдрому не залежить від важкості та часу, який минув після перенесеної гострої коронавірусної хвороби, і не пов'язаний із гастроінтестинальними проявами, що виявили в 52,38 % пацієнтів. Кашель, головний біль навіть без типових для MIS-C проявів (висип, зміни склер і набряки кінцівок) можуть бути симптомами, що дають змогу хірургу замислитися над консервативним веденням пацієнта із синдромом гострого живота. MIS-C, асоційований із SARS-Cov-2, необхідно включити у клінічний протокол гострого апендициту в дітей.

Ключові слова: COVID-19, синдром мультисистемної запальної відповіді, MIS-C, асоційований з COVID-19, PIMS-TS, діти.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 2(131). С. 191-196

*E-mail: isavulaavramenko@gmail.com

Gastrointestinal manifestations of COVID-19-associated multisystem inflammatory response syndrome in children

I. Yu. Avramenko, N. S. Kosmyrina, U. Ye. Pidvalna, N. R. Basa

Aim: analysis of the course of SARS-Cov-2-associated multisystem inflammatory response syndrome (MIS-C) with gastrointestinal disorders in comparison with MIS-C without gastrointestinal manifestations in children of the Lviv region.

Materials and methods. Analysis of medical records of children under the age of 15 years who were treated at the CNE LRC LRCCH "OХМАТDYT" with a diagnosis of MIS-C associated with SARS-Cov-2.

Results. Gastrointestinal manifestations of MIS-C associated with SARS-Cov-2 were observed in 52.38 % of children, and other symptoms in this group of patients included headache and cough. Levels of specific SARS-Cov-2 IgG did not differ significantly in children with and without gastrointestinal symptoms. In contrast, patients with MIS-C without gastrointestinal manifestations were more likely to have myocardial dysfunction, requiring longer hospitalization. Children with gastrointestinal manifestations of MIS-C were more likely to be obese.

Conclusions. The severity of the clinical course of multi-inflammatory systemic response syndrome associated with SARS-Cov-2 did not depend on the severity and time elapsed since acute coronavirus disease and was not associated with gastrointestinal manifestations, which were observed in 52.38 % of patients. Cough and headache, even in the absence of such typical MIS-C manifestations as rash, scleral changes and swelling of the extremities, could be symptoms allowing a surgeon to think about conservative management of a patient with acute abdominal syndrome. MIS-C associated with SARS-Cov-2 should be included in clinical protocol guiding management of acute appendicitis in children.

Key words: COVID-19, systemic inflammatory response syndrome, COVID-19 related, MIS-C associated with COVID-19, PIMS-TS, children.

Запорізьке медичне журналі. 2022; 24 (2), 191-196

Пандемія коронавірусної інфекції 2019–2021 рр. об'єднала людство в пошуку ефективних методів діагностики, лікування та профілактики цієї інфекції. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, в Європі станом на 19.07.2021 р. зафіксовано 58 558 098 випадків інфекції, спричиненої коронавірусом SARS-Cov-2 (SARS-Cov-2) [1], а згідно з повідомленнями ЮНІСЕФ, понад 8700 дітей і підлітків померли від COVID-19, що становить 0,3 % від 2,7 мільйона смертей від COVID-19 у 78 країнах [2].

У квітні 2020 р. з'явилися повідомлення про асоційований із SARS-Cov-2 мультисистемний запальний синдром у дітей (MIS-C), який характеризується гарячкою та поліорганим ураженням, часто з порушенням гемодинаміки [3]. За клінічними проявами MIS-C подібний до хвороби Кавасакі, однак встановлено, що це окрема нозологічна одиниця. З-поміж найбільш характерних клінічних проявів цього синдрому відзначимо ураження легень, міокарда, шлунково-кишкового тракту (ШКТ), шкірні та неврологічні симптоми. За даними деяких авто-

рів, найпоширенішими при MIS-C є гастроінтестинальні прояви, їх виявляють у 50–87 % дітей [4,5]. Абдомінальний синдром часто імітує гострий живіт, становлячи серйозну діагностичну проблему для педіатрів і дитячих хірургів, коли пацієнт не має катаральних симптомів.

Мета роботи

Аналіз перебігу асоційованого з SARS-Cov-2 мульти-системного запального синдрому з гастроінтестинальними розладами порівняно з мультисистемним запальним синдромом без шлунково-кишкових проявів у дітей Львівської області.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили з вересня 2020 р. до травня 2021 р. Демографічні, епідеміологічні й особисті дані, клінічні показники, результати лабораторно-інструментальних досліджень зібрані шляхом аналізу медичних карт стаціонарного хворого 21 дитини віком до 15 років. Усі діти перебували на лікуванні в КНП ЛОР ОДКП «ОХМАТДИТ» із діагнозом MIS-C, асоційований із SARS-Cov-2.

Діагноз коронавірусної інфекції підтверджено за допомогою тесту полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для виявлення РНК вірусу SARS-Cov-2 у взятому з носа та горла матеріалі. Дослідження здійснили в ДУ «Львівський обласний центр контролю та профілактики захворювань МОЗ України» за допомогою K653, набору реагентів для виявлення РНК коронавірусу SARS-Cov-2 методом ПЛР у реальному часі (НБП «Хема», Україна). Зв'язок із перенесеним захворюванням доведено виявленням специфічних до SARS-Cov-2 антитіл у сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою автоматичного аналізатора ELx800 (BioTek Instruments Inc, США) та з використанням тест-систем для якісного та напівкількісного визначення антитіл класу IgG для коронавірусу SARS-Cov-2.

Лабораторні дослідження здійснили в лабораторії КНП ЛОР ОДКП «ОХМАТДИТ». Загальний аналіз крові виконали за допомогою гематологічного аналізатора H18 LIGHT і реактивів фірми SFRI (Франція). С-реактивний білок (СРБ) визначили, застосувавши латекс тест (С-reactive protein (CRP) – slide фірми BioSystem S. A., Іспанія), а рівні креатиніну (Liquick Cor-CREATININE фірми PZ Cormay, Польща) та трансаміназ (Liquick Cor-ASAT, Liquick Cor-ALAT, фірми PZ Cormay S. A., Польща) досліджували за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора DS-161 фірми Sinnova, КНР).

Трансторакальну ехокардіографію (ЕХОКГ) здійснили на апараті Esaote MyLab 25 Gold (Італія).

Для кращого розуміння особливостей перебігу MIS-C дітей поділили на дві групи: перша (I) – 11 (52,38 %) дітей із гастроінтестинальними проявами MIS-C, друга (II) – 10 (47,62 %) пацієнтів із MIS-C без симптомів з боку шлунково-кишкового тракту. У I групу залучили дітей, у котрих захворювання супроводжувалося болем у животі – 9/11 (81,82 %), діареєю – 7/11 (63,64 %), блювотою – 9/11 (81,82 %). У 2/11 (18,18 %) пацієнтів спостерігали лише сильний біль у животі, у 7/11 (63,64 %) дітей біль у животі поєднувався з діареєю та/

або блювотою, у 2/11 (18,18 %) хворих захворювання дебютувало діареєю та блювотою. До I групи дослідження не включали пацієнтів, які скаржилися на нудоту чи блювоту на тлі гіпертермічного синдрому.

Усі результати статистично опрацювали за допомогою програмного забезпечення Excel і пакетів Microsoft Office 2016. Кількісні ознаки наведені як $M \pm m$ (середнє арифметичне \pm середня похибка середньої величини). Вірогідність різниці між групами визначали методом χ^2 Пірсона або методом Фішера.

Анонімність особистих даних пацієнтів збережена методом нумерації у хронологічному порядку за часом госпіталізації.

Дослідження виконали згідно з вимогами біоетики, що наведені в Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження» та «Загальної декларації з біоетики та прав людини» (ЮНЕСКО), схвалене комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, протокол № 8 від 23 листопада 2020 р. Батьки всіх пацієнтів дали письмову згоду на обстеження дітей і публікацію результатів дослідження.

Результати

Під спостереженням перебувала 21 дитина: 9 хлопців і 12 дівчат (хлопчики : дівчатка 1,00 : 1,33). Вік дітей становив 1–15 років (середній вік – $7,52 \pm 0,92$ року); дітей віком 1–5 років – 8 (38,10 %), 6–10 років – 9 (42,86 %), 11–15 років – 4 (19,04 %) пацієнтів. Під час надходження в лікарню 4 (19 %) дітей мали позитивний ПЛР-тест, у 17 (81 %) зафіксували підвищену концентрацію антитіл класу IgG ($3,361 \pm 0,710$) до SARS-Cov-2 та коронавірусну інфекцію в анамнезі. Через 14–20 днів після перенесеної в легкій формі коронавірусної інфекції з діагнозом MIS-C госпіталізували 5/17 (29,5 %) дітей, 9/17 (52,9 %) надійшли через 30–50 днів, 3/17 (17,6 %) – більше ніж через 50 днів. MIS-C дебютував у всіх пацієнтів із фебрильною гарячкою, до 5 дня хвороби госпіталізували 10/21 (47,62 %) дітей, ще 11/21 (52,38 %) – на 6–10 дні лихоманки.

Гастроінтестинальні симптоми зафіксували у 11/21 (52,38 %) дітей. Середній вік пацієнтів I групи становив $8,82 \pm 1,38$ року, а II – $6,10 \pm 1,07$ року. У дебюті захворювання 9/21 (42,9 %) дітей скаржилися на сильний спастичний або тупий розлитий біль у животі. У такої самої кількості хворих (9/21 – 42,9 %) діагностували блювоту, в 7/21 (33,33 %) дітей – короткочасну (1–2 дні) діарею без домішок крові.

Усім пацієнтам I групи здійснили ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини і виявили помірну гепатомегалію в 4/11 (36,4 %) дітей, набряк і реактивні зміни підшлункової залози у 3/11 (27,3 %), незначне збільшення селезінки в 1/11 (9,1 %) дитини. У 2/11 (18,2 %) дітей під час УЗД візуалізовано випіт у черевній порожнині: в одній (9,1 %) дитини – у правій здухвинній ділянці, а також розширені петлі кишківника; в іншій (9,1 %) – в підпечінковому просторі та біля верхнього полюса селезінки. Двох (18,2 %) пацієнтів цієї групи

спочатку направили в хірургічне відділення через наявність симптомів гострого живота. Один (9,11 %) хлопчик, в якого під час УЗД виявили збільшені мезентеріальні лімфатичні вузли, після антибактеріальної терапії переведений у педіатричне відділення, де диференціальний діагноз включав і виразково-некротичний коліт, який не підтвердився. Одна (9,1 %) трирічна дівчинка прооперована з приводу гострого апендициту, оскільки висновок УЗД – гострий апендицит, апендикулярний абсцес?, а вік дитини не давав змоги отримати переконливі клінічні дані. Діагноз після операції: первинний перитоніт, вторинно змінений катаральний апендицит.

Тільки 1/11 (9,1 %) дитина I групи під час госпіталізації мала позитивний ПЛР-тест до SARS-Cov-2, у II групі таких дітей було 3/10 (30 %).

Серед супутніх захворювань ожиріння діагностували в 3/11 (27,3 %) дітей I групи, в 1/10 (10 %) пацієнта II групи ($p \leq 0,05$). Перебіг захворювання в дітей з ожирінням був тяжчим, зумовлював тривалішу госпіталізацію.

Здійснили аналіз клінічних проявів хвороби та лабораторно-інструментальних показників дітей обох груп дослідження. Здебільшого в дітей, окрім лихоманки, спостерігали клінічні прояви: нежить, кашель, задишку, висип, ін'єкцію судин склер, гіперемію губ і язика, шийну лімфаденопатію, набряки кистей і стоп, біль голови та м'язів, загальну слабкість і патологічну сонливість (табл. 1).

У дітей I групи вірогідно частіше визначали кашель, головний біль ($p \leq 0,05$), а в дітей II групи – задишку, гіперемію губ та язика. Висипання, набряк кистей і стоп, ін'єкцію склер, нежить, пальпаторно виявлені лімфатичні вузли розміром понад 1 см, біль м'язів та, особливо, м'язів потилиці (іноді визначали як ригідність), загальну слабкість і патологічну сонливість однаково часто діагностували в обох групах спостереження.

У дітей I групи поліпшення клінічного стану зафіксували на 2–10 день госпіталізації ($4,80 \pm 0,69$), а у дітей II групи – на 2–13 ($8,80 \pm 3,68$) ($p > 0,05$). Отже, тривалість лікування дітей I групи становила $12,55 \pm 1,44$ дня, II групи – $17,5 \pm 7,0$ дня ($p > 0,05$).

Розмірковуючи над тим, чи залежить перебіг захворювання від концентрації специфічних антитіл класу IgG, порівняли цей показник у групах дослідження. У дітей I групи концентрація антитіл класу IgG до SARS-Cov-2 становила $3,31 \pm 0,75$ г/л, вірогідно не відрізнялася ($p > 0,05$) від значення IgG до SARS-Cov-2 в дітей II групи ($2,99 \pm 0,96$ г/л).

Лабораторні показники в дітей обох груп мали подібні значення, крім того, що в пацієнтів I групи виявили дещо вищий рівень СРБ (табл. 2).

Оскільки MIS-C характеризується ураженням серця, вважали за доцільне дослідити ехокардіографічні зміни в дітей обох груп. У дітей II групи вірогідно частіше виявляли дисфункцію лівого шлуночка ($p \leq 0,05$) – сегментарні порушення скоротливості та лінійне розширення коронарних артерій (табл. 3). У 2/11 (18,18 %) дітей I групи зафіксували випіт у порожнині перикарда без змін коронарних артерій. В однієї дівчинки, якій виконали апендектомію, під час УЗД виявили до 100 мл рідини у плевральних порожнинах і правій здухвинній ділянці.

Протокол лікування дітей із MIS-C відповідав протоколу «Надання медичної допомоги для лікування

Таблиця 1. Клінічна характеристика MIS-C

Клінічні прояви	I група (n = 11)		II група (n = 10)	
	n	%	n	%
Нежить	2	18,2 %	2	20 %
Кашель	5	45,5 %*	0	0 %
Задишка	1	9,2 %	3	30 %
Висип	9	81,8 %	8	80 %
Ін'єкція склер	9	81,8 %	8	80 %
Гіперемія губ і язика	1	9,19 %	3	30 %
Шийна лімфаденопатія	4	36,4 %	3	30 %
Набряк кистей і стоп	8	72,7 %	6	60 %
Біль голови	4	36,4 %*	0	0 %
Біль м'язів	5	45,5 %	5	50 %
Загальна слабкість	11	100,0 %	9	90 %
Патологічна сонливість	7	63,6 %	6	60 %

*: вірогідна різниця за методом Фішера ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Лабораторна характеристика MIS-C

Показники, одиниці вимірювання	I група (n = 11)	II група (n = 10)	Разом (n = 21)
Лейкоцити, 10^9 /л	$19,84 \pm 3,32$	$17,60 \pm 3,31$	$19,25 \pm 2,11$
Нейтрофіли, 10^9 /л	$17,60 \pm 2,73$	$15,51 \pm 2,59$	$16,61 \pm 1,8$
Лімфоцити, 10^9 /л	$1,82 \pm 0,35$	$2,69 \pm 0,65$	$2,35 \pm 0,37$
Гемоглобін, г/л	$108,73 \pm 3,6$	$102,50 \pm 3,88$	$105,76 \pm 2,66$
Тромбоцити, 10^9 /л	$156,20 \pm 22,6$	$161,70 \pm 29,65$	$159,00 \pm 18,30$
Креатинін, $\mu\text{моль/л}$	$96,97 \pm 12,3$	$81,93 \pm 12,63$	$89,81 \pm 8,64$
АЛТ, Од/л	$36,28 \pm 6,86$	$39,24 \pm 9,55$	$39,06 \pm 5,61$
АСТ, Од/л	$46,30 \pm 5,59$	$51,40 \pm 10,96$	$48,73 \pm 5,85$
СРБ, мг/л	$165,00 \pm 18,72$	$127,66 \pm 28,62$	$147,62 \pm 11,40$

Таблиця 3. Ехокардіографічні зміни MIS-C

Показники, одиниці вимірювання	I група (n = 11)	II група (n = 10)
ФВ лівого шлуночка, %	$64,09 \pm 2,47$ (49–74)	$59,4 \pm 4,21$ (26–74)
Дисфункція лівого шлуночка, n (%)	1 (9,09 %)*	4 (40,00 %)
Мітральна недостатність, n (%)	4 (36,40 %)	3 (30,00 %)
Дилатація/аневризми коронарних артерій, n (%)	2 (18,18 %)	3 (30,00 %)

*: вірогідна різниця за методом χ^2 Пірсона ($p < 0,05$).

коронавірусної хвороби (COVID-19)» від 20.09.2021 р. [6]. Внутрішньовенний імуноглобулін (IVIg) із 5 до 10 дня захворювання отримали 20 (95,2 %) пацієнтів. Одну (4,8 %) дівчину з II групи не лікували IVIg (матір не надала згоду). Введення IVIg у дозі 1 г/кг здійснили 6/11 (54,55 %) дітям із I групи та 4/10 (40,00 %) – з II групи дослідження. Тривалість інфузії – від 6 до 12 годин.

Надалі за позитивною клінічною та лабораторно-інструментальною динамікою проявів захворювання, тобто при ліквідації гарячки та зменшенні вираженості симптомів захворювання, тенденції до зниження маркерів запалення та за відсутності ехокардіографічних змін коронарних артерій, збереженій скоротливій здатності міокарда, лікування IVIg у цих дітей завершили. Втім 5/11 (45,45 %) пацієнтів I групи та 5/10 (50,00 %) пацієнтів II групи потребували повторного введення IVIg. Сумарна терапевтична доза в цих дітей становила 2 г/кг. Повторне введення IVIg зумовлене тяжкістю стану, змінами коронарних артерій чи стійкою гарячкою, симптомами MIS-C.

Усі діти протягом 3–7 днів парентерально отримували дексаметазон у дозі 2 мг/кг/добу й антибактеріальну терапію.

Аспірин призначали диференційовано. При важкому стані та за наявності ехокардіографічних змін коронарних артерій чи зниженої скоротливості міокарда лівого шлуночка, а також при доволі схожій до повної форми хвороби Kawasaki клінічній картині застосовували дозу аспірину 30–50 мг/кг, надалі її знижували до 3–5 мг/кг. Таке лікування отримали 5/11 (45,46 %) дітей I групи і 3/10 (30 %) пацієнтів II групи. Інші 13/21 (61,91 %) пацієнтів відразу розпочали терапію аспірином у дозі 3–5 мг/кг: 6 (54,55 %) дітей I групи і 7 (70,00 %) хворих II групи.

Обговорення

Ураження ШКТ, асоційоване з SARS-Cov-2, описане й у дорослих, і в дітей [7,8]. Появу цих симптомів можна пояснити кількома механізмами. Відомо про можливість зв'язувати рецепторами ангіотензинперетворювального ферменту 2 (ACE 2), що регулює процес запалення в організмі людини, спайк-білок SARS-Cov-2. ACE 2 рецептори експресуються не тільки клітинами дихальних шляхів, але й ентероцитами й ендотелієм судин.

Тому, по-перше, варто розглянути ймовірність безпосереднього ураження вірусом ентероцитів, що підтверджено виявленням вірусу SARS-Cov-2 у калі впродовж тривалішого періоду і навіть при негативному результаті ПЛР у матеріалі з дихальних шляхів [9,10]. По-друге, ендотелій судин, зокрема судин ШКТ, після зв'язування з SARS-Cov-2 спричиняє вазоконстрикцію, що призводить до набряку, стимуляції гіперкоагуляції. Отже, гастроінтестинальні симптоми можуть виникати і внаслідок безпосереднього запалення епітелію кишківника [11–13], і в результаті ішемії, що спричинена васкулітом [14].

У нашому дослідженні початок захворювання, крім гарячки, майже в половини пацієнтів із MIS-C характеризувався гастроінтестинальними симптомами: спастичним або тупим болем у животі, блювотою. Ці дані збігаються з результатами дослідження S. Lawrensia et al. [15].

Консультації хірурга потребували двоє пацієнтів. У одному випадку хірург обрав консервативний підхід і призначив антибактеріальну терапію. Іншій трирічній пацієнтці виконали апендектомію, незважаючи на наявність ознак MIS-C (фебрильна гарячка протягом 7 днів, випіт у плевральних порожнинах і порожнині перикарда). Вік дитини створив додаткові діагностичні труднощі для фізикального обстеження, а тому вирішальне значення для хірургів мав висновок УЗД про те, що візуалізовано деструктивно змінений апендикс. Подібні результати ультразвукової діагностики апендициту опублікувала група авторів на чолі з M. Cabrero-Hernandez [16]. Toubiana J. et al. описали результати обстеження 21 пацієнта з MIS-C і шлунково-кишковими проявами. У 4 пацієнтів під час УЗД виявили випіт у черевній порожнині. Двох дітей прооперували через наявність симптомів гострого живота [17]. У фаховій літературі повідомляють: при візуалізації черевної порожнини в дітей із MIS-C та абдомінальним синдромом виявляли мезентеріальний

аденіт, ілеїт або коліт [18–20]. Отже, особливо важливим є комплексний підхід до пацієнта з абдомінальним синдромом. Гастроінтестинальні симптоми в поєднанні з гарячкою, ураженням респіраторного тракту (кашель) чи серця, а також підтверджений причинно-наслідковий зв'язок із SARS-Cov-2 повинні бути вказівкою для хірурга щодо MIS-C.

Ожиріння діагностували в 4 (19 %) пацієнтів, залучених у наше дослідження. Godfred-Cato S. et al. у 2020 р. опублікували системний огляд літератури і показали, що з-поміж 570 дітей із MIS-C на ожиріння страждали 146 (25,6 %) [21]. Це суттєво не відрізняється від даних, які ми одержали. Втім в аналізі публікацій щодо MIS-C, що здійснене групою авторів на чолі з M. Ahmed, ожиріння зафіксували у 268 (48 %) із 558 дітей, а це вірогідно більше, ніж за нашими даними [22]. У цій ситуації, очевидно, потрібно враховувати етнічні особливості пацієнтів, адже деяким народам властива підвищена схильність до надмірної ваги.

Ожиріння може погіршувати прогноз пацієнтів із SARS-Cov-2 незалежно від віку та статі. У світі на ожиріння страждають понад 650 млн дорослих і 124 млн дітей і підлітків. Серед причин, що погіршують прогноз цієї групи пацієнтів при інфекції SARS-Cov-2, – ослаблення імунної відповіді, зокрема внаслідок обмеженої продукції інтерферонів і антитіл. Це відбувається в результаті суттєвої метаболічної активності вісцеральної жирової тканини, що призводить до синтезу прозапальних цитокінів і порушення механізмів імунної відповіді, пов'язаної з Т-лімфоцитами. З іншого боку, жирова тканина черевної порожнини може бути специфічним «резервуаром» для ACE 2 і коронавірусів [23].

Захворювання дебютувало в 4 (19 %) пацієнтів як прояв гострої коронавірусної хвороби, у 17 (81 %) пацієнтів симптоми MIS-C спостерігали мінімально через 14 і максимумо навіть після 50 днів від перенесеної гострої коронавірусної хвороби, про що свідчили позитивні результати ПЛР-тесту на SARS-Cov-2 у носоглотковому секреті або підвищений рівень специфічних IgG до SARS-Cov-2. Подібні результати отримали M. Pouletty et al. У більшості пацієнтів (86 %), яких описали ці автори, вірусне навантаження SARS-Cov-2 у носоглотковому секреті було низьким або негативним, але в усіх дітей виявляли підвищену концентрацію специфічних до SARS-Cov-2 IgG [24]. Ці результати підтверджують, що гостра SARS-Cov-2 інфекція може бути тільки пусковим механізмом розвитку постінфекційного запального синдрому, спричиненого нейтралізуючими антитілами IgG і результатом дії набутого імунітету, а тому клінічний перебіг і тяжкість захворювання не корелюють із рівнем специфічних до SARS-Cov-2 IgG.

Тяжкий перебіг MIS-C і тривалість госпіталізації наших пацієнтів не були пов'язані з гастроінтестинальними симптомами. Здебільшого тяжкість стану та тривалість госпіталізації визначало ураження серця. Дисфункцію лівого шлуночка частіше виявляли в дітей II групи: 40 % проти 9 % у пацієнтів I групи. Дилатацію коронарних артерій зафіксували у 23,8 % дітей. Колектив авторів, який очолював M. Pouletty, подібно описує ехокардіографічні зміни: дилатація коронарних артерій у 18 %, знижена фракція викиду лівого шлуночка в 46 % пацієнтів [24].

Висновки

1. Встановили, що гастроінтестинальні прояви MIS-C, асоційованого з SARS-CoV-2, виявили в 52,38 % дітей.

2. У дітей зі шлунково-кишковими проявами MIS-C як супутнє захворювання частіше діагностують ожиріння.

3. Не виявили різниці за рівнями специфічного до SARS-CoV-2 IgG у дітей зі шлунково-кишковими симптомами та без них, що свідчить про відсутність зв'язку між клінічними проявами та тяжкістю перебігу MIS-C.

4. Тривалість госпіталізації дітей із MIS-C і тяжкість захворювання не залежать від наявності гастроінтестинальних симптомів. Натомість у пацієнтів із MIS-C без шлунково-кишкових проявів частіше виявляли серцеву дисфункцію, що зумовлювало необхідність тривалішої госпіталізації.

5. Кашель і головний біль навіть без типових для MIS-C проявів (висип, зміни склер і набряки кінцівок) можуть бути симптомами, що дають змогу хірургу замислитись над консервативним веденням пацієнта при синдромі гострого живота.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні вивчення перебігу асоційованого з SARS-CoV-2 синдрому мультизапальної системної відповіді в дітей, встановленні клінічних і лабораторно-діагностичних маркерів терапевтичної тактики.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 22.11.2021

Після доопрацювання / Revised: 18.12.2021

Прийнято до друку / Accepted: 11.01.2022

Відомості про авторів:

Авраменко І. Ю., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-7812-6602](https://orcid.org/0000-0002-7812-6602)

Косминіна Н. С., канд. мед. наук, асистентка каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.
ORCID ID: [0000-0003-0422-7002](https://orcid.org/0000-0003-0422-7002)

Підвальна У. Є., канд. мед. наук, доцент каф. нормальної анатомії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.
ORCID ID: [0000-0001-7360-8111](https://orcid.org/0000-0001-7360-8111)

Баса Н. Р., лікар дитячий інфекціоніст дитячого відділення, КНП Львівської обласної ради «Львівська обласна інфекційна клінічна лікарня», Україна.
ORCID ID: [0000-0002-2117-0151](https://orcid.org/0000-0002-2117-0151)

Information about authors:

Avramenko I. Yu., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Pediatrics and Medical Genetics, Danylo Haltsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Kosmylnina N. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Propedeutics of Pediatrics and Medical Genetics, Danylo Haltsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Pidvalna U. Ye., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Normal Anatomy, Danylo Haltsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Basa N. R., MD, Pediatric Infectious Disease Specialist, Communal Non-commercial Establishment of the Lviv Regional Council "Lviv Regional Infectious Disease Clinical Hospital", Ukraine.

Список літератури

- [1] COVID-19 Weekly Epidemiological Update. 44 ed. *World Health Organization*. 15 June 2021. URL : <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---15-june-2021>
- [2] Levels and trends in child mortality : report 2021. *World Health Organization*. 12 December 2021. URL : <https://www.who.int/publications/m/item/levels-and-trends-in-child-mortality-report-2021>
- [3] SARS-CoV-2 Infection in Children / X. Lu et al. *The New England Journal of Medicine*. 2020. Vol. 382. Issue 17. P. 1663-1665. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>
- [4] Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review / J. Y. Abrams et al. *The Journal of Pediatrics*. 2020. Vol. 226. P. 45-54. E1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.003>
- [5] Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2 / E. Whittaker et al. *JAMA*. 2020. Vol. 324. Issue 3. P. 259-269. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>
- [6] Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»: наказ МОЗ України від 11.11.2021 № 2495. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v2495282-21#top>
- [7] Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang et al. *The Lancet*. 2020. Vol. 395. Issue 10223. P. 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- [8] SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19 / Y. Song et al. *Gut*. 2020. Vol. 69. Issue 6. P. 1143-1144. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320891>
- [9] Hindson J. COVID-19: faecal-oral transmission? *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2020. Vol. 17. Issue 5. P. 259. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0295-7>
- [10] Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding / Y. Xu et al. *Nature Medicine*. 2020. Vol. 26. Issue 4. P. 502-505. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4>
- [11] Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding / R. Lu et al. *The Lancet*. 2020. Vol. 395. Issue 10224. P. 565-574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- [12] Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection / X. Zou et al. *Frontiers of Medicine*. 2020. Vol. 14. Issue 2. P. 185-192. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>
- [13] Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga et al. *The Lancet*. 2020. Vol. 395. Issue 10234. P. 1417-1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- [14] Intestinal ischemia secondary to Covid-19 / L. S. Khesrani et al. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*. 2020. Vol. 61. P. 101604. <https://doi.org/10.1016/j.epsc.2020.101604>
- [15] Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2: a New Challenge amid the Pandemic / S. Lawrensia et al. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2020. Vol. 2. P. 2077-2085. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00602-8>
- [16] Severe SARS-CoV-2 Infection in Children With Suspected Acute Abdomen: A Case Series From a Tertiary Hospital in Spain / M. Cabrero-Hernández et al. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020. Vol. 39. Issue 8. P. e195-e198. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002777>
- [17] Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study / J. Toubiana et al. *BMJ*. 2020. Vol. 369. P. m2094. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2094>
- [18] Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe / I. Valverde et al. *Circulation*. 2021. Vol. 143. Issue 1. P. 21-32. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050065>
- [19] Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the Coronavirus 2019 Pandemic: A Case Series / K. Chiotos et al. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2020. Vol. 9. Issue 3. P. 393-398. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa069>
- [20] Imaging Findings in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated With Coronavirus Disease (COVID-19) / E. Blumfield et al. *American Journal of Roentgenology*. 2021. Vol. 216. Issue 2. P. 507-517. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.24032>
- [21] COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children – United States, March–July 2020 / S. Godfred-Cato et al. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020. Vol. 69. Issue 32. P. 1074-1080. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6932e2>
- [22] Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review / M. Ahmed et al. 2020. *EClinicalMedicine*. Vol. 26. P. 100527. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100527>

- [23] Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / Y. Huang et al. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2020. Vol. 113. P. 154378. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154378>
- [24] Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort / M. Pouletty et al. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020. Vol. 79. Issue 8. P. 999-1006. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217960>
- ### References
- [1] WHO. (2021, June 15). *COVID-19 Weekly Epidemiological Update* (44 ed.). World Health Organization. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---15-june-2021>
- [2] United Nations Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation. (2021, December 12). *Levels and trends in child mortality: report 2021*. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/m/item/levels-and-trends-in-child-mortality-report-2021>
- [3] Lu, X., Zhang, L., Du, H., Zhang, J., Li, Y. Y., Qu, J., Zhang, W., Wang, Y., Bao, S., Li, Y., Wu, C., Liu, H., Liu, D., Shao, J., Peng, X., Yang, Y., Liu, Z., Xiang, Y., Zhang, F., Silva, R. M., ... Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. (2020). SARS-CoV-2 Infection in Children. *The New England Journal of Medicine*, 382(17), 1663-1665. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>
- [4] Abrams, J. Y., Godfred-Cato, S. E., Oster, M. E., Chow, E. J., Koumans, E. H., Bryant, B., Leung, J. W., & Belay, E. D. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review. *The Journal of Pediatrics*, 226, 45-54.E1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.003>
- [5] Whittaker, E., Bamford, A., Kenny, J., Kaforou, M., Jones, C. E., Shah, P., Ramnarayan, P., Fraisse, A., Miller, O., Davies, P., Kucera, F., Brierley, J., McDougall, M., Carter, M., Tremoulet, A., Shimizu, C., Herberg, J., Burns, J. C., Lyall, H., Levin, M., ... PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. (2020). Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*, 324(3), 259-269. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>
- [6] Ministry of Health of Ukraine. (2021, November 11). *Pro vnesennia zmin do protokolu «Nadannia medychnoi dopomohy dia likuvannia koronavirusnoi khvoroby (COVID-19)» [On Amendments to the Protocol «Medical Care Provision for the Treatment of Coronavirus Disease (COVID-19)» (No. 2495)]*. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v2495282-21#top>
- [7] Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- [8] Song, Y., Liu, P., Shi, X. L., Chu, Y. L., Zhang, J., Xia, J., Gao, X. Z., Qu, T., & Wang, M. Y. (2020). SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut*, 69(6), 1143-1144. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320891>
- [9] Hindson, J. (2020). COVID-19: faecal-oral transmission? *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 17(5), Article 259. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0295-7>
- [10] Xu, Y., Li, X., Zhu, B., Liang, H., Fang, C., Gong, Y., Guo, Q., Sun, X., Zhao, D., Shen, J., Zhang, H., Liu, H., Xia, H., Tang, J., Zhang, K., & Gong, S. (2020). Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nature Medicine*, 26(4), 502-505. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4>
- [11] Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L., Chen, J., ... Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, 395(10224), 565-574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- [12] Zou, X., Chen, K., Zou, J., Han, P., Hao, J., & Han, Z. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of Medicine*, 14(2), 185-192. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>
- [13] Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., Mehra, M. R., Schuepbach, R. A., Ruschitzka, F., & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, 395(10234), 1417-1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- [14] Khesrani, L. S., Chana, K., Sadar, F. Z., Dahdouh, A., Ladjadi, Y., & Bouguermouh, D. (2020). Intestinal ischemia secondary to Covid-19. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*, 61, Article 101604. <https://doi.org/10.1016/j.epsc.2020.101604>
- [15] Lawrensia, S., Henrina, J., Wijaya, E., Suciadi, L. P., Saboe, A., & Cool, C. J. (2020). Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2: a New Challenge amid the Pandemic. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 2, 2077-2085. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00602-8>
- [16] Cabrero-Hernández, M., García-Salido, A., Leoz-Gordillo, I., Alonso-Cadenas, J. A., Gochi-Valdovinos, A., González Brabín, A., De Lama Caro-Patón, G., Nieto-Moro, M., de-Azagra-Garde, A. M., & Serrano-González, A. (2020). Severe SARS-CoV-2 Infection in Children With Suspected Acute Abdomen: A Case Series From a Tertiary Hospital in Spain. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 39(8), e195-e198. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002777>
- [17] Toubiana, J., Poirault, C., Corsia, A., Bajolle, F., Fourgeaud, J., Angoulvant, F., Debray, A., Basmaci, R., Salvador, E., Biscardi, S., Frange, P., Chalumeau, M., Casanova, J. L., Cohen, J. F., & Allali, S. (2020). Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*, 369, Article m2094. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2094>
- [18] Valverde, I., Singh, Y., Sanchez-de-Toledo, J., Theocharis, P., Chikermane, A., Di Filippo, S., Kucińska, B., Mannarino, S., Tamariz-Martel, A., Gutierrez-Larraya, F., Soda, G., Vandekerckhove, K., Gonzalez-Barlatay, F., McMahon, C. J., Marcora, S., Napoleone, C. P., Duong, P., Tuo, G., Deri, A., Nepali, G., ... AEPIC COVID-19 Rapid Response Team*. (2021). Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe. *Circulation*, 143(1), 21-32. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050065>
- [19] Chiotos, K., Bassiri, H., Behrens, E. M., Blatz, A. M., Chang, J., Di-orio, C., Fitzgerald, J. C., Topjian, A., & John, A. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the Coronavirus 2019 Pandemic: A Case Series. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 9(3), 393-398. <https://doi.org/10.1093/pids/piaa069>
- [20] Blumfield, E., Levin, T. L., Kurian, J., Lee, E. Y., & Liszewski, M. C. (2021). Imaging Findings in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated With Coronavirus Disease (COVID-19). *American Journal of Roentgenology*, 216(2), 507-517. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.24032>
- [21] Godfred-Cato, S., Bryant, B., Leung, J., Oster, M. E., Conklin, L., Abrams, J., Roguski, K., Wallace, B., Prezzato, E., Koumans, E. H., Lee, E. H., Geevarughese, A., Lash, M. K., Reilly, K. H., Pulver, W. P., Thomas, D., Feder, K. A., Hsu, K. K., Plipat, N., Richardson, G., ... California MIS-C Response Team. (2020). COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children – United States, March–July 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(32), 1074-1080. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6932e2>
- [22] Ahmed, M., Advani, S., Moreira, A., Zoretic, S., Martinez, J., Chorath, K., Acosta, S., Naqvi, R., Burmeister-Morton, F., Burmeister, F., Tariela, A., Petershock, M., Evans, M., Hoang, A., Rajasekaran, K., Ahuja, S., & Moreira, A. (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EclinicalMedicine*, 26, Article 100527. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100527>
- [23] Huang, Y., Lu, Y., Huang, Y. M., Wang, M., Ling, W., Sui, Y., & Zhao, H. L. (2020). Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism Clinical and Experimental*, 113, Article 154378. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154378>
- [24] Pouletty, M., Borocco, C., Ouldali, N., Caseris, M., Basmaci, R., Lachaume, N., Bensaïd, P., Pichard, S., Kouider, H., Morelle, G., Craïu, I., Pondarre, C., Deho, A., Maroni, A., Oualha, M., Amoura, Z., Haroche, J., Chommeloux, J., Bajolle, F., Beyler, C., ... Melki, I. (2020). Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(8), 999-1006. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217960>