



Мультисистемний запальний синдром у дитини, асоційований із COVID-19: опис клінічного випадку

Н. С. Косминіна  *A,B,C,D, М. І. Дац-Опока  C,D,E,F

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

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

Мультисистемний запальний синдром у дітей (MIS-C), які хворіли на COVID-19, залишається актуальною проблемою. У дітей смертність при цьому захворюванні становить 0,8–2,0 %. Згідно з відомостями фахової літератури, MIS-C може виникати і в дітей, які перенесли COVID-19 без клінічних проявів, і в тих, хто мав тяжкий перебіг хвороби.

Нині немає чітко визначених факторів, що дають змогу прогнозувати ризики виникнення MIS-C у дітей після COVID-19, а спектр клінічних проявів може бути дуже широким.

Мета роботи – на прикладі конкретного випадку дослідити та проаналізувати особливості перебігу та обсяг діагностичних заходів у дітей із MIS-C за допомогою аналітичного методу та системного підходу.

Матеріали та методи. Під час роботи застосували методи інструментальної діагностики й об'єктивного аналізу. Діагноз MIS-C встановили, ґрунтуючись на критеріях ВООЗ 2021 року для діагностики MIS-C, що пов'язаний з інфекцією COVID-19.

Результати. Описали клінічний випадок MIS-C. Мультисистемний запальний синдром, що асоційований із COVID-19, у дитини з вродженою патологією тимуса призвів до швидкого, агресивного й прогресуючого перебігу поліорганної недостатності. З-поміж її проявів домінували печінкова, дихальна недостатність, недостатність кровообігу та неврологічний дефіцит, що спричинили смерть дитини.

Висновки. Мультисистемний запальний синдром у дітей, пов'язаний із SARS-CoV-2, може призвести до серйозних і небезпечних для життя ускладнень у раніше клінічно здорових осіб.

Лікарям необхідно мати підвищену настороженість під час обстеження дітей різних вікових груп із проявами респіраторних інфекцій, визначати їх як потенційно хворих на COVID-19 і здійснювати відповідне тестування. Надалі це дасть змогу вчасно діагностувати MIS-C, що асоційований із SARS-CoV-2, у дітей.

Зважаючи на ймовірну роль тимуса в патогенезі та перебігу MIS-C, асоційованого з SARS-CoV-2, рекомендуємо усім дітям віком до 3 років із підтвердженням COVID-19 здійснювати ультразвукове дослідження вилочкової залози; якщо виявлено зміни, їм показано оцінювання Т-клітинної ланки імунітету.

Ключові слова:

мультисистемний запальний синдром, COVID-19, діти.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 4(139). С. 375-378

*E-mail: nskosmynina@ukr.net

Multisystem inflammatory syndrome in a child associated with COVID-19: a clinical case report

N. S. Kosmynina, M. I. Dats-Opoka

Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) who contracted COVID-19 remains an urgent problem. Mortality due to this disease among children ranges from 0.8 % to 2.0 %. According to reports found in the literature, MIS-C can develop both in children who have experienced COVID-19 without clinical manifestations, and in those who have had a severe course of the disease.

To date, there are no well-defined factors that allow predicting the risk of developing MIS-C in children after experiencing COVID-19, and the spectrum of clinical manifestations can be quite diverse.

Aim: on the example of a specific case, to examine and analyze the features of the course and the range of diagnostic measures in children with MIS-C using an analytical method and a systemic approach.

Materials and methods. The material was a clinical case of MIS-C, methods of instrumental diagnosis and objective analysis. The diagnosis of MIS-C was based on the WHO 2021 criteria for the diagnosis of MIS-C associated with COVID-19.

Results. The clinical case of MIS-C associated with COVID-19 in a child with congenital thymus pathology that resulted in rapid, aggressive, and worsening multiple organ failure was studied. The manifestations were dominated by liver failure, respiratory failure, circulatory failure, and neurological deficiency, that led to the child's death.

Conclusions. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection can lead to serious and life-threatening complications in previously clinically healthy children.

Physicians need to be more alert to children of different age groups with manifestations of respiratory infections as potential COVID-19 and to test for its presence, which will subsequently allow timely identification of children with MIS-C associated with SARS-CoV-2.

Considering the probable role of the thymus in the pathogenesis and course of MIS-C associated with SARS-CoV-2, we recommend an ultrasound examination of the thymus for all children under 3 years of age with confirmed COVID-19 and followed by examination of T-cellular response if changes are detected.

Key words:

systemic inflammatory response syndrome, COVID-19, children.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(4), 375-378

Синдром мультисистемного запалення в дітей і підлітків (Multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C), або педіатричний синдром мультисистемного запалення (Paediatric inflammatory multisystem syndrome, PIMS) – рідкісне системне захворювання, що виникає приблизно через 3–5 тижнів після інфікування вірусом SARS-CoV-2 у менш ніж 1 % дітей. Захворювання супроводжується стійкою гарячкою та вираженим запальним процесом, уражає здебільшого старших дітей (медіанний вік – 9 років) [1]. Діти з діагнозом MIS-C можуть мати широкий спектр клінічних ознак (шлунково-кишкові, серцево-судинні, шкірно-слизові та респіраторні симптоми) і тяжкості перебігу [2,3,4,5]. При синдромі мультисистемного запалення може виникнути гостра недостатність одного або кількох органів. Більшість хворих дітей потребують інтенсивної терапії.

MIS-C діагностують у пацієнтів і з безсимптомним, і з тяжким перебігом COVID-19. Залишається незрозумілим, які фактори ризику зумовлюють виникнення MIS-C після інфікування COVID-19 у деяких дітей [6,7]. Втім виявили, що у пацієнтів із MIS-C відбувається підвищення рівнів IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, а також зниження субпопуляцій T- і B-клітин у гострій фазі; це може свідчити про певну імуносупресивну дію вірусу [8].

Згідно з останнім оновленням випадків, зареєстрованих Центром контролю та профілактики захворювань у США (CDC) станом на 27 лютого 2023 р., смертність у дітей із мультисистемним запальним синдромом становить 0,8 %, а за іншими повідомленнями, коливається в межах 1–2 % [6,9].

Мета роботи

На прикладі конкретного випадку дослідити та проаналізувати особливості перебігу та обсяг діагностичних заходів у дітей із MIS-C за допомогою аналітичного методу та системного підходу.

Матеріали і методи дослідження

Наводимо клінічний випадок MIS-C у дитини, що ускладнився поліорганною недостатністю та спричинив смерть дитини. Дослідження здійснили, дотримуючись принципів Гельсінської декларації. На проведення дослідження отримали письмову інформовану згоду батьків дитини.

Під час роботи застосували методи інструментальної діагностики й об'єктивного аналізу. Діагноз MIS-C встановили, ґрунтуючись на критеріях ВООЗ 2021 року для діагностики MIS-C, що пов'язаний з інфекцією COVID-19.

Результати

Хлопчик М. віком 1 рік 8 місяців надійшов у відділення анестезіології та інтенсивної терапії Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «Охматдит» (КЗ ЛОР ЛОДКЛ «Охматдит») із діагнозом мультисистемний запальний синдром.

Пацієнт у вкрай тяжкому стані, заінтубований, на штучній вентиляції легень (ШВЛ), із видимими ознаками

шлунково-кишкової кровотечі. Тяжкість стану зумовлена поліорганною недостатністю; домінували печінкова, дихальна недостатність, недостатність кровообігу, неврологічний дефіцит.

З анамнезу відомо, що за тиждень до надходження в стаціонар у дитини зафіксували підвищення температури тіла до 38,5 °С, слизисті виділення з носа, набряк правого ока, млявість. Дитину оглянув педіатр, встановлено діагноз гостре респіраторне захворювання. Хлопець госпіталізований у Дрогобицьку районну лікарню. Проте, незважаючи на призначене лікування, стан дитини прогресивно погіршувався, хлопчик млявий, адинамічний, утримувалася гарячка, з'явилися дрібноплямисті висипання на шкірі верхніх і нижніх кінцівок, посилювалися ознаки дихальної недостатності, з'явилася блювота за типом «кавової гущі», потьмарення свідомості. З діагнозом мультисистемний запальний синдром дитина госпіталізована в КЗ ЛОР ЛОДКЛ «Охматдит». Від часу появи перших ознак респіраторного захворювання до надходження в відділення інтенсивної терапії минуло 9 днів.

Дитина від другої вагітності, других пологів. Вага при народженні 3850 г, зріст 55 см. З народження отримувач штучне вигодовування. Психомоторний розвиток відповідав віку. Профілактичні щеплення – згідно з календарем. Алергологічний анамнез не обтяжений. Зі слів мами, дитина часто хворіла на ГРЗ, що не супроводжувались ускладненнями.

Під час об'єктивного обстеження при надходженні загальний стан дитини тяжкий. Шкірні покриви бліді з іктеричним відтінком, зафіксовано дрібноплямисті висипання на верхніх і нижніх кінцівках. Видимі слизові оболонки бліді, підшкірна жирова клітковина розвинута задовільно, периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Зіниці звужені, D = S, реакції на світло немає. Дихання – ШВЛ, апаратом Hamilton C3, режим PSMV PIP-9, РЕЕР-3, RR – 20/хв, FiO₂ 40 %, T виходу – 0,9 с. Дихання проводили симетрично, хрипів немає. З інтубаційної трубки санувалася незначна кількість мокроти. Гемодинаміка стабільна, тони серця звучні, синусова тахікардія. Живіт піддутий, печінка збільшена, виступала +3 см з-під краю реберної дуги. По назогастральному зонду – темно-коричневі виділення за типом «кавової гущі». Сечовиділення – по сечовому катетеру, сеча візуально світло-оранжевого кольору; випорожнень не було.

Застосували лабораторні й інструментальні методи обстеження. Загальний аналіз крові: лейкоцити – 15,05 × 10⁹/л; лімфоцити – 54,9 %; лейкоцитарний індекс інтоксикації (за Рейсом) – 0,5; еритроцити – 2,7 × 10¹²/л; гемоглобін – 66 г/л; тромбоцити – 275 × 10⁹/л; ШОЕ – 20 мм/год. Біохімічний аналіз крові: загальний білірубін – 83,1 мкмоль/л (прямий – 47,5 мкмоль/л); АЛАТ – 2352 од/л; АСАТ – 2446 од/л; глюкоза – 1,2 ммоль/л; загальний білок – 43,6 г/л; D-димер – 3843 ng/ml, СРП – 192 мг/л. Коагулограма: протромбіновий час – 18,4 с, протромбіновий індекс – 66,3 %, фібриноген – 1,61 г/л. Визначення антитіл IgG до коронавірусу SARS-CoV-2: >10 ІП (норма – <0,9). Визначення антитіл IgG до капсидного антигена вірусу Епштейна–Барр: 2,8S/CO (норма – <0,9). УЗД внутрішніх органів: гепатомегалія, асцит. УЗД легень: УЗ-картина двобічної пневмонії, інтерстиціальні зміни

з обох боків. ЕФГДС: гострі виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, ускладнені кровотечею.

Впродовж короткого періоду перебування дитини у стаціонарі (3 дні) спостерігали швидке прогресування явищ поліорганної недостатності, що стало причиною смерті дитини.

Патологоанатомічний діагноз. Основний: мультисистемний запальний синдром, асоційований з COVID-19 (IgG до SARS-CoV-2 >10) в поєднанні з Епштейна–Барр вірусною інфекцією з ураженням м'яких мозкових оболонок, легень, серця, печінки, тонкої кишки та шкіри. Фоновий: дисплазія тимуса. Ускладнення: двобічна гнійна бронхопневмонія з мікроабсцедуванням; гостра печінкова недостатність, геморагічний синдром (рідка кров у просвіті шлунка та тонких кишок, крововиливи у внутрішні органи), гострий некронефроз, анасарка, асцит, двобічний гідроторакс, венозне повнокров'я внутрішніх органів, набряк внутрішніх органів і головного мозку.

Обговорення

Описано випадок смерті пацієнта з мультисистемним запальним синдромом, що асоційований із COVID-19 у поєднанні з Епштейна–Барр вірусною інфекцією. Виявили ураження м'яких мозкових оболонок, легень, серця, печінки, тонкої кишки та шкіри. Спостерігали швидкий, агресивний і наростаючий перебіг поліорганних ускладнень.

Ця патологія в дитини виникла та перебігала на фоні патології імунної системи – дисплазії тимуса. На жаль, зважаючи на швидке погіршення стану та відсутність анамнестичних даних, що дали б підстави припустити наявність порушень у функціонуванні органів імунної системи, дисплазію тимуса виявили вже під час патологоанатомічного дослідження.

Тимус – важливий орган імунної системи дитини, що відіграє провідну роль в імунитеті дітей віком до 3 років. Якщо є дисплазія тимуса, функція залози знижена, і це збільшує схильність дітей до тяжкого перебігу інфекційних захворювань. У випадку, що описали, COVID-19, імовірно, став тригером поглиблення імуносупресії в дитини, спричинивши тяжкі незворотні зміни в організмі, які стали причиною смерті пацієнта.

Відомості фахової літератури останніх років свідчать про наявність гіперплазії тканини вилочкової залози в дітей із тяжким перебігом MIS-C, що асоційований із SARS-CoV-2 та завершився одужанням. Це може доводити, що MIS-C виникає внаслідок порушення імунної відповіді з надмірною активністю тимуса. Втім, це твердження потребує додаткових досліджень [10].

У випадку, який ми описали, зважаючи на наявність вродженої патології вилочкової залози, зокрема її дисплазію, вочевидь, спостерігали нетипову реакцію імунної системи на вірусну інфекцію. Імовірно, це й спричинило летальний наслідок.

Зважаючи на ці дані, можна рекомендувати здійснювати обстеження імунної системи, зокрема тимуса, в дітей із нетипово тяжкими проявами COVID-19. Це може сприяти вчасній корекції дефіциту імунної відповіді.

Висновки

1. Мультисистемний запальний синдром у дітей, пов'язаний із SARS-CoV-2, може призвести до серйозних і небезпечних для життя ускладнень у раніше клінічно здорових осіб.

2. Лікарям необхідно мати підвищену настороженість під час обстеження дітей різних вікових груп із проявами респіраторних інфекцій, визначати їх як потенційно хворих на COVID-19 і здійснювати відповідне тестування. Надалі це дасть змогу вчасно діагностувати MIS-C, що асоційований із SARS-CoV-2, у дітей.

3. Зважаючи на ймовірну роль тимуса в патогенезі та перебігу MIS-C, асоційованого з SARS-CoV-2, рекомендуємо усім дітям віком до 3 років із підтвердженим COVID-19 здійснювати ультразвукове дослідження вилочкової залози; якщо виявлено зміни, їм показано оцінювання Т-клітинної ланки імунітету.

Перспективи подальших досліджень полягають в оцінюванні віддалених наслідків коронавірусної хвороби в дітей різних вікових груп, особливостей клінічного перебігу MIS-C та ролі тимуса в патогенезі цих захворювань.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 15.05.2023

Після доопрацювання / Revised: 30.05.2023

Схвалено до друку / Accepted: 06.06.2023

Відомості про авторів:

Косминіна Н. С., канд. мед. наук, асистент каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-0422-7002

Дац-Опока М. І., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-2797-2462

Information about the authors:

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

Dats-Opoka M. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Propaedeutic Pediatrics and Medical Genetics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

References

- 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., ... Godfred-Cato, S. (2021). Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children With Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic. *JAMA pediatrics*, 175(8), 837-845. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.0630>
- Dufort, E. M., Koumans, E. H., Chow, E. J., Rosenthal, E. M., Muse, A., Rowlands, J., Barranco, M. A., Macted, A. M., Rosenberg, E. S., Easton, D., Udo, T., Kumar, J., Pulver, W., Smith, L., Hutton, B., Blog, D., Zucker, H., & New York State and Centers for Disease Control and Prevention Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Investigation Team (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *The New England journal of medicine*, 383(4), 347-358. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021756>
- Riphagen, S., Gomez, X., Gonzalez-Martinez, C., Wilkinson, N., & Theocharis, P. (2020). Hyperinflammatory shock in children during

- COVID-19 pandemic. *Lancet (London, England)*, 395(10237), 1607-1608. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)
4. Verdoni, L., Mazza, A., Gervasoni, A., Martelli, L., Ruggeri, M., Ciuffreda, M., Bonanomi, E., & D'Antiga, L. (2020). An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet (London, England)*, 395(10239), 1771-1778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)
 5. Feldstein, L. R., Rose, E. B., Horwitz, S. M., Collins, J. P., Newhams, M. M., Son, M. B. F., Newburger, J. W., Kleinman, L. C., Heidemann, S. M., Martin, A. A., Singh, A. R., Li, S., Tarquinio, K. M., Jaggi, P., Oster, M. E., Zackai, S. P., Gillen, J., Ratner, A. J., Walsh, R. F., Fitzgerald, J. C., ... CDC COVID-19 Response Team (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *The New England journal of medicine*, 383(4), 334-346. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680>
 6. Patel, J. M. (2022). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Current allergy and asthma reports*, 22(5), 53-60. <https://doi.org/10.1007/s11882-022-01031-4>
 7. Kaushik, A., Gupta, S., Sood, M., Sharma, S., & Verma, S. (2020). A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. *The Pediatric infectious disease journal*, 39(11), e340-e346. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002888>
 8. Carter, M. J., Fish, M., Jennings, A., Doores, K. J., Wellman, P., Seow, J., Acors, S., Graham, C., Timms, E., Kenny, J., Neil, S., Malim, M. H., Tibby, S. M., & Shankar-Hari, M. (2020). Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nature medicine*, 26(11), 1701-1707. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1054-6>
 9. Center for Disease Control and Prevention. (2023, January 3). *Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)*. <https://www.cdc.gov/mis/mis-c.html>
 10. Doğan, A., Güngör, Ş., Güllü, U. U., İpek, S., Yurttutan, N., & Yurttutan, S. (2022). Evaluation of thymic dimensions in patients with multisystem inflammatory syndrome. *The Turkish journal of pediatrics*, 64(6), 1058-1067. <https://doi.org/10.24953/turkped.2022.451>