

К.Е. Белозеров¹, А.Д. Купреева¹, И.С. Аврусин¹, В.В. Масалова¹, Т.Л. Корнишина¹,
Е.А. Исупова¹, Л.С. Снегирева¹, О.В. Калашникова¹, Д.А. Малекон¹, А.В. Поздняков¹,
В.Г. Часнык¹, М.М. Костик^{1,2}

ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С МУЛЬТИСИСТЕМНЫМ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ СИНДРОМОМ, СВЯЗАННЫМ С SARS-CoV-2: ОПИСАНИЕ СЕРИИ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

¹ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург, ²НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, РФ



Мультисистемный воспалительный синдром у детей и подростков, ассоциированный с SARS-CoV-2 (МВС-Д), – это новый вызов для педиатров всего мира. Ежедневно обновляются научные данные и разрабатываются схемы лечения пациентов. Вовлечение сердца в воспалительный процесс осложняет течение заболевания и дальнейшую реабилитацию. В статье описаны 12 пациентов с поражением сердца в структуре МВС-Д, которым проводили лабораторные тесты и инструментальные исследования, в том числе магнитно-резонансная томография сердца, а также представлены подробные описания трех клинических наблюдений и обзор данных литературы.

Ключевые слова: мультисистемный воспалительный синдром, COVID-19, тоцилизумаб, кардит, миокардит, дети.

Цит.: К.Е. Белозеров, А.Д. Купреева, И.С. Аврусин, В.В. Масалова, Т.Л. Корнишина, Е.А. Исупова, Л.С. Снегирева, О.В. Калашникова, Д.А. Малекон, А.В. Поздняков, В.Г. Часнык, М.М. Костик. Поражение сердца у пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, связанным с SARS-CoV-2: описание серии клинических наблюдений. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100 (5): 35–45.

К.Е. Belozеров¹, А.Д. Kupreeva¹, I.S. Avrusin¹, V.V. Masalova¹, T.L. Kornishina¹,
E.A. Isupova¹, L.S. Snegireva¹, O.V. Kalashnikova¹, D.A. Malekov¹, A.V. Pozdnyakov¹,
V.G. Chasnyk¹, M.M. Kostik^{1,2}

HEART INJURY IN PATIENTS WITH MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME ASSOCIATED WITH SARS-CoV-2: A DESCRIPTION OF A SERIES OF CLINICAL CASES

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University,
²Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents associated with SARS-CoV-2 (MBS-D) is a new challenge for pediatricians around the world. Scientific data is updated daily and patient treatment regimens are developed. The involvement of the heart in the inflammatory process complicates the course of the disease and further rehabilitation of patients. The article describes 12 patients with heart disease in the structure of MVS-D, who underwent laboratory tests and instrumental studies, including MRI of the heart, and also provides detailed descriptions of three clinical cases and a review of literature data.

Keywords: multisystem inflammatory syndrome, COVID-19, tocilizumab, carditis, myocarditis, children.

For citation: K.E. Belozеров, A.D. Kupreeva, I.S. Avrusin, V.V. Masalova, T.L. Kornishina, E.A. Isupova, L.S. Snegireva, O.V. Kalashnikova, D.A. Malekov, A.V. Pozdnyakov, V.G. Chasnyk, M.M. Kostik. Heart injury in patients with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2: a description of a series of clinical cases. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2021; 100 (5): 35–45.

Контактная информация:

Белозеров Константин Евгеньевич – клинический ординатор каф. госпитальной педиатрии СПбГПМУ
Адрес: Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2
Тел.: (911) 754-38-57
biancolago@bk.ru
Статья поступила 22.07.21
Принята к печати 24.09.21

Contact Information:

Konstantin Evgenievich Belozеров – clinical resident, Department of Hospital Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University
Address: 2 Litovskaya ul., Saint Petersburg, 2194100, Russia
Phone: (911) 754-38-57
biancolago@bk.ru
Received on Jul. 22, 2021
Submitted for publication on Sep. 24, 2021

Мультисистемный воспалительный синдром у детей (МВС-Д), связанный с COVID-19 (код по МКБ 10 U10.9), – это системный воспалительный процесс с полиорганным поражением, ассоциированный с инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. В связи с распространением новой коронавирусной инфекции эта патология становится все более актуальной в педиатрической практике.

Патофизиологической основой для мультисистемного воспаления в ответ на воздействие SARS-CoV-2 может служить гиперпродукция провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-6 и ИЛ-18; активация молекул миелоидного и лимфоцитарного хемотаксиса (CCL3, CCL4 и CDSP1); нарушение факторов местного иммунитета на слизистых оболочках (ИЛ-17А, CCL20, CCL28), а также гиперэкспрессия ICAM-1 (inter cellular adhesion molecule 1) и Fc-γ рецептора 1 на мембране нейтрофилов и макрофагов [1]. Предполагается, что специфический S (spike)-белок SARS-CoV-2, обладающий свойствами, схожими с бактериальными суперантигенами (эндотоксином В стафилококка), способен вызвать пролиферацию Т-клеток, индуцируя цитокиновый шторм [2–5]. Иммунологически воспалительная реакция при МВС-Д имеет несколько общих черт с болезнью Кавасаки, однако кардинально отличается от этого состояния в отношении субпопуляций Т-клеток, ИЛ-17А и биомаркеров, связанных с повреждением коронарных артерий [6, 7]. По результатам британского обзора детей с признаками МВС-Д (n=791) выявлено, что в большинстве случаев, когда было проведено кардиологическое обследование, поражение сердца было очевидным. Так, у 82% обследованных (212/259) зафиксирована тахикардия, а у 61% (255/420) – гипотензия, медикаментозная поддержка, в том числе инотропная, требовалась в 77% случаев (531/688) [8]. Увеличенные значения тропонина отмечены у 68% (308/454), а повышенный уровень натрийуретического пептида (N-terminal pro-brain natriuretic peptide – NT-proBNP) – у 77% пациентов (378/490); у 59% (369/628) при эхокардиографическом исследовании фиксировались изменения, в частности коронарные аневризмы и выпот в перикарде [8].

Целью нашего исследования было описать случаи поражения сердечно-сосудистой системы в структуре МВС-Д и выполнить обзор данных литературы.

Материалы и методы исследования

Диагноз МВС-Д был установлен у всех включенных в исследование пациентов согласно критериям ВОЗ и/или Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) [9, 10]. Включали пациентов с МВС-Д, у которых диагностировалось поражение миокарда на основании изменений на электрокардиограмме (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ) или лабораторных признаков вовлечения миокарда в процесс.

Результаты

В исследование включены 12 пациентов (8 мальчиков – 67% и 4 девочки – 33%). Среднее время от момента заболевания до перевода в отделение анестезиологии и реанимации составило 7 дней, а до момента стабилизации и перевода в педиатрическое отделение – 9 дней.

Клинические проявления

У наблюдаемых пациентов МВС-Д, как правило, дебютировал с общих симптомов интоксикации, таких как слабость, утомляемость, учащенное сердцебиение, одышка и повышение температуры тела до субфебрильных значений. Далее развитие болезни сопровождалось усилением лихорадки до фебрильных и пиретических цифр (n=12; 100%), возникновением экзантемы, в частности диффузной эритемы, разлитых пятнистых, мелкоочечных или полиморфных элементов сыпи (n=11; 92%). Больные жаловались на боли в животе, грудной клетке, мышцах и суставах. Четверо пациентов (33%) госпитализированы в инфекционное отделение с направительным диагнозом «Псевдотуберкулез? Иерсиниоз?», один ребенок по поводу абдоминального синдрома был госпитализирован в хирургическое отделение с подозрением на острый аппендицит, еще один поступил в стационар с подозрением на острый коронарный синдром. В динамике у пациентов отмечались распространение кожного синдрома, сохранение лихорадки и появление отеков верхних и нижних конечностей у семи детей. Регистрировались диспептические явления – тошнота, рвота и жидкий стул без патологических примесей (n=11; 92%). Один пациент (8%) предъявлял жалобы на сильные боли за грудиной. В отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) установлены явления склерита у каждого больного (100%), хейлита у 7 пациентов (58%); фиксировались лимфаденопатия и гепатоспленомегалия у 58% пациентов (n=7); у одного пациента прослеживалась тенденция к гипотермии (8%), а признаки плеврита описаны в 50% случаях (n=6). При дальнейшем наблюдении отмечены признаки дыхательных нарушений – одышка, тахипноэ, признаки гипоксии, снижение сатурации и цианоз (n=9; 75%), а также поражение ЦНС, в частности головная боль, тошнота, гиперестезия кожных покровов, явления менингизма (n=8; 67%) (головная боль, ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига, Брудзинского и др.). Двум пациентам (17%) по результатам клинико-лабораторных обследований и данных исследования спинномозговой жидкости диагностировали менингит (n=1; 8%) и менигоэнцефалит (n=1; 8%). За время нахождения в ОРИТ среди характерных клинических проявлений поражения сердечно-сосудистой системы отмечались приглушенность сердечных тонов, отечный синдром, снижение артериального давления (АД), тахикардия, ригидный ритм, одышка, болевой кардиальный синдром. При переводе в педиатрическое отделение каждый

ребенок был ослаблен, астенизирован, сохранялись остаточные клинические явления сердечно-сосудистой недостаточности (головокружение при вертикализации тела, пастозность конечностей). Аускультативно отмечались сохранение приглушения тонов сердца (n=5), систолический шум по левому краю грудины, не изменяющийся при перемене положения тела (n=1), и усиление третьего тона с формированием «ритма галопа» (n=1). Также наблюдались шелушения ладоней и стоп, остаточные явления хейлита, склерита и сыпи. По совокупности клинико-инструментальных и лабораторных данных были диагностированы такие поражения, как миокардит (n=11; 92%), аритмии сердца (n=9; 75%), перикардит (n=4; 33%) и кардиогенный шок (n=6; 50%).

Лабораторные особенности

В клиническом анализе крови у пациентов были следующие изменения: анемия (n=10; 83%), минимально до 78 г/л; тромбоцитопения (n=5; 42%), минимально до 21×10^9 /л, тромбоцитоз (n=5; 42%), максимально до 568×10^9 /л; лейкоцитоз (n=6; 50%), максимально до $38,9 \times 10^9$ /л, относительная и абсолютная лимфопения (n=6; 50%) (из них с нормальным или незначительно увеличенным уровнем лейкоцитов было 3 пациента – 3/6; 50%), увеличение СОЭ (n=7; 58%), максимальные значения 79 мм/ч (норма от 2 до 20 мм/ч). По результатам биохимических исследований отмечались: увеличение С-реактивного белка (СРБ) (n=11; 92%), максимально до 334,9 мг/л (норма менее 5 мг/л), диспротеинемия (n=12; 100%), гиперферментемия, в частности повышение аспаратаминотрансферазы (АСТ) до 216 ЕД/л и аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 192,3 ЕД/л (n=7; 58%), увеличение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 966,9 ЕД/л (n=11; 92%) и гиперферритинемия (100%), максимально до 5703,5 мкг/л. Высокий

уровень маркеров повреждения миокарда, а именно тропонина Hs, был зарегистрирован в 50% случаях (n=6), креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ) – в одном случае (8%).

Детальные значения лабораторных параметров представлены в табл. 1.

При исследовании аутоантител (n=8) установлено, что повышение антимиеокардиальных антител с миофибрилярным типом свечения было у 1/8 (13%); положительные антитела к протеиназе-3, к эластазе, лактоферрину – у 1/8 (13%); увеличение титров антинуклеарного фактора – у 1/8 (13%). Уровень ИЛ-6 был измерен у одного пациента в ОРИТ – 611,7 пг/мл (норма <7,0 пг/мл).

Инструментальные данные

А. ЭКГ

По данным ЭКГ у всех пациентов были нарушения ритма сердца и проводимости, в частности желудочковая экстрасистолия (n=2; 17%), эктопический предсердный ритм (n=2; 17%), Атриовентрикулярная (АВ)-блокада I степени (n=2; 17%), полная блокада правой ножки пучка Гиса (ПНПГ) (n=2; 17%), удлинение интервала QT (n=2%; 17%), нарушение процессов реполяризации (n=7; 58,3%) и депрессия сегмента ST (n=1; 8%).

Б. ЭхоКГ

Эхокардиографические параметры были отклонены у каждого пациента. Наиболее важные из них – снижение глобальной сократительной способности левого желудочка (ЛЖ) (n=7; 58%), диастолическая дисфункция 1-го типа (n=3; 25%), симметричное утолщение стенок миокарда (n=2; 17%), митральная регургитация (n=2; 17%), трикуспидальная регургитация (n=4; 33%), свободная жидкость в полости перикарда (n=2; 17%). Подробная характеристика ЭКГ и ЭхоКГ изменений представлена в табл. 2.

Таблица 1

Лабораторные изменения у пациентов с МВС-Д

№ пациента	Возраст, годы	Тропонин, тах, пг/мл	КФК-МВ, тах, нг/мл	СРБ, тах, мг/л	Ферритин, тах, мкг/л	СОЭ, тах, мм/ч	Гемоглобин, min, г/л	Лейкоциты, $\times 10^9$ /л*	Тромбоциты, $\times 10^9$ /л*
1	8	506,9	9,6	284,4	1696,5	40	108	15,5	70
2	5	65,2	1,4	190,8	5703,5	9	78	16,1	21
3	14	4,3	0,5	66,1	417,5	20	129	15,5	467
4	16	3,1	0,3	12,5	137,2	45	115	9	537
5	9	116,2	нд	223	265	8	86	12	138
6	9	215,6	нд	238	330,2	79	94	20,2	234
7	8	860,8	11,5	286	456,8	8	78	30,3	82
8	10	0,2	нд	нд	128,5	4	124	5,7	514
9	11	135,4	0,5	287,4	1666,9	48	107	18,5	128
10	11	4,5	1,8	283,5	494,0	6	111	12	188
11	16	нд	0,5	96	649	50	103	28	581
12	2	5,3	0,7	26,40	301,4	50	83	38,9	568
Медиана (25–75%)		116,2 (3; 861)	0,7 (0,3; 11,5)	223 (13; 287)	494 (265; 5704)	30 (4; 79)	105 (78; 129)	15,8 (5,7; 39)	211 (21; 581)
Норма		0–17,5	0,0–3,4	0–5	15–120	0–20	110–160	4–9	150–350

*В дебюте заболевания; КФК-МВ – креатинфосфокиназа-МВ, нд – нет данных, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок.

В. МСКТ органов грудной клетки в ангиорежиме

По данным МСКТ органов грудной клетки (n=5; 42%) описаны следующие изменения: гидроперикард (n=2/5; 40%), признаки кистовидного образования вдоль правых камер сердца, жиросодержащее образование на уровне желудочко-предсердного перехода справа (n=1/5; 20%), (рис. 1). Со стороны легких – ателектазы (n=3/5; 60%), округлые очаги уплотнения легочной ткани (n=1/5; 20%), гидроторакс (n=2/5; 40%).

Г. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца

МРТ сердца выполнена 6 пациентам (50%): из них 5 детям – спустя месяц от дебюта болезни, а 6-й пациентке – спустя 4 месяца. Среди пациентов, кому МРТ была выполнена в дебюте (n=5; 42%), выявлены признаки текущего миокардита (удлинение T1 времени релаксации с нативным T1-картированием миокарда) (n=2/5; 40%); увеличение объема внеклеточного пространства (n=1/5; 20%); жидкость в полости перикарда (n=1/5; 20%); выраженная аритмия и утолщение

Таблица 2

Инструментальные изменения у пациентов с МВС-Д

№ пациента	ЭКГ	ЭхоКГ
1	Синусовая тахикардия, снижение вольтажа зубцов в стандартных отведениях, изменения морфологии QRS с уширением комплекса; нарушение процессов реполяризации; локальные нарушения внутрижелудочковой проводимости по нижней стенке ЛЖ	Снижение глобальной сократительной способности миокарда ЛЖ, регургитация на МК до 2-й степени, ФВ 41%
2	Предсердный эктопический ритм с участками миграции наджелудочкового водителя ритма; АВ-проведение на верхней границе нормы; метаболические изменения с нарушением процессов реполяризации в области верхушки ЛЖ	Без особенностей, ФВ 62%
3	Полная блокада ПНПГ, нарушение процессов реполяризации по передне-боковой и нижней стенке ЛЖ	Гипокинезия средней трети стенки ПЖ, гемодинамически не значимый гидроперикард, ФВ 65%
4	Синусовая брадиаритмия; отклонение ЭОС влево, блокада ПНПГ, одиночные наджелудочковые экстрасистолы	Аневризма МПП с точечным дефектом, ФВ 60%
5	Синусовая тахикардия; горизонтальное положение ЭОС; электролитные изменения процессов реполяризации, АВ-блокада 1-й степени, однократный эпизод АВ-блокада 2-й степени Мобитц 2	Гипокинезия базального и перегородочного сегментов МЖП, снижение глобальной сократительной способности и дилатация ЛЖ, ФВ 67%
6	Синусовая брадиаритмия, нарушения процессов реполяризации	Гипокинезия базальных сегментов МЖП; симметричное утолщение стенок миокарда без обструкции выводного тракта ЛЖ; систолическая функция ЛЖ снижена, диастолическая дисфункция 1-го типа, ФВ 39%
7	Удлинение интервала QT; желудочковая экстрасистолия; депрессия сегмента ST по нижне-боковой стенке миокарда ЛЖ	Без особенностей, ФВ 55%
8	Синусовая брадиаритмия, эпизоды транзитной АВ-блокады 1-й степени	Регургитация 1-й степени на ТК и ПК, ФВ 55%
9	Внутрижелудочковая блокада по нижней стенке ЛЖ, удлинение QT, метаболические изменения	Снижение глобальной сократительной способности миокарда ЛЖ, ФВ 34%
10	Миграция наджелудочкового водителя ритма, удлинение QT; эктопический предсердный ритм	Систолическая функция миокарда ЛЖ умеренно снижена, диастолическая дисфункция 1-й степени; симметричное утолщение стенок миокарда без обструкции выводного тракта ЛЖ, ФВ 54%
11	Метаболические нарушения процессов реполяризации, удлинение интервала QT; нарушение процессов реполяризации в нижне-боковой стенке и верхушке ЛЖ	Легочная регургитация 1-й степени; признаки диастолической дисфункции 1-го типа, ФВ 60%
12	Умеренные диффузные нарушения процессов реполяризации миокарда ЛЖ	В области крепления задней створки ТК, фиброзного кольца, ПП гиперэхогенное образование округлой формы; признаки гидроперикарда без нарушения гемодинамики, ФВ 65%

ЛЖ – левый желудочек, МЖП – межжелудочковая перегородка, МК – митральный клапан, МПП – межпредсердная перегородка, ПЖ – правый желудочек, ПК – пульмональный клапан, ПКА – правая коронарная артерия, ПНПГ – правая ножка пучка Гиса, ТК – трехстворчатый клапан, ФВ – фракция выброса, ЭКГ – электрокардиограмма, ЭОС – электрическая ось сердца, ЭПС – электрическая позиция сердца, ЭхоКГ – эхокардиография

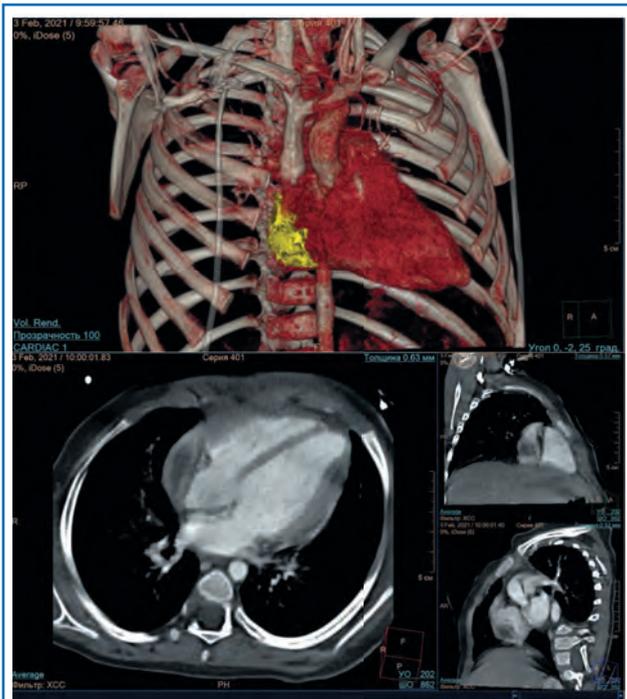


Рис. 1. МСКТ области груди у пациентки Г.: признаки кистовидного образования вдоль правых камер сердца, жиросодержащее образование на уровне желудочко-предсердного перехода справа.

стенок межжелудочковой перегородки ($n=1/5$; 20%); пограничное значение фракции выброса (ФВ) правого желудочка ($n=1/5$; 20%). У шестой пациентки спустя 4 месяца от дебюта описаны признаки воспаления в задней стенке миокарда, глобальная систолическая функция желудочков сохранена, признаков повреждения или фиброза миокарда по ишемическому и неишемическому типу не выявлено.

Лечение

Наблюдаемые нами пациенты получали дезагрегантную, антикоагулянтную, антибактериальную, кортикостероидную и иммунологическую терапию (табл. 3). На этапе ОРИТ одному пациенту (8%) потребовалась искусственная вентиляция легких (ИВЛ), двум (17%) назначена вазопрессорная терапия (норадреналин) и трем – инотропная (25%) поддержка (допамин). В качестве дезагрегантов использовали препараты ацетилсалициловой кислоты в дозах 3–5 мг/кг в сутки, а для антикоагулянтной терапии – низкомолекулярные гепарины в возрастных дозах. Иммуномодулирующую терапию назначали пациентам с малым эффектом от введения глюкокортикостероидов (ГКС) или в связи с тяжестью общего состояния. Использовали внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) 1 г/кг ($n=5$; 42%) и ингибитор ИЛ-6 тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг в виде однократной инфузии ($n=2$; 17%). Терапия низкомолекулярными гепаринами продолжалась до нормализации уровня D-димера под контролем параметров коагулограммы.

Исходы

Продолжительность пребывания в стационаре составила от 17 до 41 дня, в среднем 28 дней; из них в ОРИТ дети находились от 3 до 22 суток,

в среднем 9 дней (32% от времени госпитализации). Все пациенты были выписаны с рекомендациями диспансерного наблюдения кардиологом, ревматологом и специалистами в зависимости от пораженных органов и систем (неврологом, гематологом, пульмонологом). Пациентам с тромбоцитозом был рекомендован прием ацетилсалициловой кислоты, продолжительность которого зависела в том числе и от наличия ЭхоКГ-признаков поражения коронарных артерий.

Клинические наблюдения

Пациент 1 (мальчик, 8 лет) в ноябре 2020 г. находился на карантине по контакту с COVID-19. В начале декабря 2020 г. почувствовал слабость и утомляемость. В конце декабря 2020 г. у пациента отмечалось появление лихорадки (до 40°С), мелкоточечной сыпи на голенях, неяркой гиперемии конъюнктив, явления хейлита. С диагнозом «Псевдотуберкулез?» ребенок госпитализирован в инфекционное отделение СПбГПМУ. На следующий день в тяжелом состоянии переведен в ОРИТ. Выполнена МСКТ органов грудной клетки: признаки двусторонних изменений в виде участков уплотнения легочной ткани, скопления жидкости на уровне дорзальных реберно-диафрагмальных синусов с обеих сторон. Лабораторно: увеличение СРБ до 284,4 мг/л (норма до 5,80 мг/л), ферритина до 1696,5 мкг/л (норма до 120 мкг/л), повышение D-димера в 16 раз, гиперферментемия: АСТ – в 3 раза (верхняя граница нормы, ВГН, – 37,00 ЕД/л), АЛТ – в 2,5 раза (ВГН 42,00 ЕД/л), ЛДГ – в 3 раза (ВГН 450,00 ЕД/л) и увеличение тропонина I до 506,9 пг/мл (норма до 17,5 пг/мл). При ЭхоКГ признаки снижения глобальной сократительной способности миокарда ЛЖ до 41%, митральная регургитация 2-й степени; на ЭКГ – снижение вольтажа зубцов в стандартных отведениях. Антитела к SARS-CoV-2 IgG: титр 7,03 ($\geq 1,4$ – положительный). Установлен диагноз МВС-Д, кардит в структуре основного заболевания. Назначено лечение: дексаметазон 10 мг/м²/сут в 3 приема внутривенно, иммунотерапия (ВВИГ), антикоагулянтная терапия. На следующий день – нарастание дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности: интубирован, седатирован, переведен на ИВЛ. Назначена высокодозная кортикостероидная терапия из расчета 30 мг/кг/сутки, разделенная на 4 введения. Через 4 дня экстубирован. ФВ по ЭхоКГ восстановилась на 10-е сутки до 70%, ЭКГ – нарушение процессов реполяризации по нижней стенке ЛЖ. Переведен на пероральный прием ГКС с последующим снижением дозы до полной отмены в течение 1 месяца. Спустя 20 дней от дебюта МВС-Д впервые исследован уровень NT-proBNP: 55 пг/мл (норма). По данным динамической ЭхоКГ-признаков кардита не отмечено. После стабилизации общего состояния пациента (на 27-й день) проведена МРТ сердца с контрастным усилением. Выявлены признаки удлинения T1 времени релаксации при нативном T1-картировании миокарда, что может быть проявлением текущего миокардита. Признаков повреждения или фиброза миокарда по ишемическому или неишемическому типу на изображениях позднего контрастирования не выявлено. Глобальная систолическая функция желудочков сохранена (рис. 2). Незначительное количество

Терапия и исходы у детей с МВС-Д

№ пациента	ОРИТ	ГКС ВД	ВВИГ	ГИБТ	Восстановление по данным ЭКГ и ЭхоКГ, дни
1	+	+	+	-	11
2	+	+	+	+	9
3	+	+	-	-	16
4	-	-	-	-	13
5	+	+	+	-	8
6	+	+	-	-	4
7	+	+	-	-	6
8	+	+	-	-	13
9	+	+	-	-	8
10	+	+	-	-	5
11	+	+	+	+	22
12	+	+	+	-	5

ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин, ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия, ГКС ВД – глюкокортикостероиды в высоких дозах, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ЭКГ – электрокардиограмма, ЭхоКГ – эхокардиография.

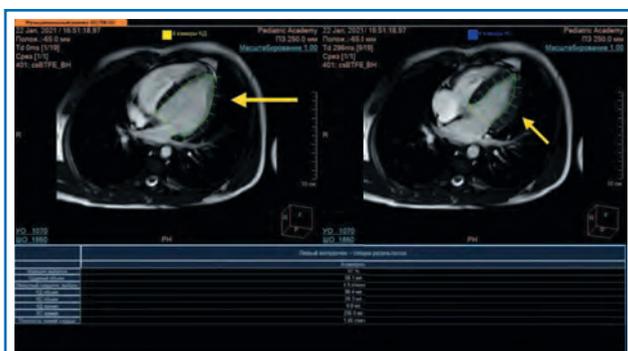


Рис. 2. МРТ сердца пациента № 1: оценка ФВ ЛЖ.



Рис. 3. Сыпь на неизменном фоне кожи туловища, конечностей у пациента № 2.

жидкости в полости перикарда. Данный пример указывает на диссоциацию данных ЭхоКГ и МРТ, а именно наличие МР-признаков кардита при отсутствии клинических и ЭхоКГ-признаков.

Пациент 2 (мальчик, 5 лет) заболел 30.01.2021 остро с повышением температуры тела до 40° С, экзантемой по типу перчаток и носков, жидким стулом. Контакт с больными COVID-19 отрицает. Госпитализирован в инфекционное отделение СПбГПМУ на 3-и сутки заболевания с диагнозом «Псевдотуберкулез?». При осмотре на неизменном

фоне кожи лица, туловища, конечностей – розовая мелкая пятнисто-папулезная сыпь, сгущающаяся за ушными раковинами, в подмышечных областях, паховой области, вокруг коленных суставов, на кистях и стопах. Отечность и гиперемия кистей и стоп, в динамике нарастали. Склерит. Шейная лимфаденопатия. Слизистые оболочки полости рта без энантемы, в ротоглотке умеренная, разлитая гиперемия. ЧД 23 в мин, сатурация 97%. Дыхание жесткое. Тоны сердца: ясные, ритмичные, ЧСС 120 в мин. Гепатомегалия +2,0 см. В анализах крови: тромбоцитопения (до $79 \times 10^9/\text{л}$), повышение КФК до 3238 ЕД/л (норма до 168 ЕД/л), ЛДГ до 510 ЕД/л (норма до 220 ЕД/л), ферритина до 3415,3 мкг/л (норма до 120 мкг/л), диспротеинемия, гиперферментемия (АСТ 6,5 ВГН, АЛТ 2 ВГН, ЛДГ 5 ВГН), повышение СРБ до 129,6 мг/л (норма до 5 мг/л). Ухудшение 2.02.2021: снижение АД до 77/45 мм рт. ст., появление менингеальных знаков. Ребенок переведен в ОРИТ, выполнена люмбальная пункция – белок 0,3 г/л, глюкоза 2,9 ммоль/л, цитоз 21/3: нейтрофилы 14, лимфоциты 1, макрофаги 6. Сохранялась сыпь на теле (рис. 3).

На фоне антибактериальной терапии азитромицином отмечалась брадикардия до 62 ударов в минуту, феномен удлинённого интервала QT в пределах +10% от ВГН. Выявлены положительные антитела класса IgG к SARS-CoV-2, диагностирован МВС-Д. Начата пульс терапия метилпреднизолоном в дозе 30 мг/кг внутривенно в 4 приема. В динамике нарастание отеочного синдрома, тромбоцитопении, снижение фибриногена до 0,5 г/л (норма 2–4 г/л). Выявлено повышение ИЛ-6 до 611,7 пг/мл (норма <7,0 пг/мл). Введен блокатор рецепторов ИЛ-6 тоцилизумаб в дозе 10 мг/кг с последующим введением ВВИГ в дозе 1 г/кг. На фоне иммунобиологической терапии купирована лихорадка, отмечена тенденция к нормализации лабораторных показателей. Через 8 дней ребенок переведен в педиатрическое отделение. Кожные покровы с отцветающей петехиальной сыпью на туловище и конечностях, пастозность век, кистей и стоп, хейлит, склерит. Через 10

дней от предыдущего измерения уровня ИЛ-6 равны 43,2 пг/мл. Проведена МСКТ органов грудной полости – признаки субсегментарных ателектазов справа и слева, гидроторакс с обеих сторон, гидроперикард. На 10-й день болезни лабораторные показатели нормализовались. К концу госпитализации отмечено появление на стопах и ладонях крупнопластинчатого шелушения. Значимое улучшение процессов реполяризации и нормализация сердечного ритма достигнуты к 20-му дню от дебюта МВС-Д.

Пациент 3 (мальчик, 14 лет) болен с 21.12.2020 г., когда появились лихорадка до 40° С, однократно рвота желудочным содержимым, жидкий стул. С 26.12.2020 г. стал жаловаться на давящие боли за грудиной. По данным ЭКГ заподозрен острый коронарный синдром, ребенок госпитализирован по месту жительства. Лабораторно выявлены лейкоцитоз 10,7×10⁹/л, СОЭ 46 мм/ч, СРБ 255 мг/л (норма до 5 мг/л), повышение уровня тропонина до 122,0 пг/мл (норма до 17,5 пг/мл), ферритин 417 мкг/л (норма до 120 мкг/л), D-димер увеличен в 3 раза. По данным МСКТ грудной клетки от 26.12.2020 г. без патологии. Проведен экспресс-тест на антитела к SARS-CoV-2, результат положительный. По месту жительства начата терапия ГКС. С подозрением на МВС-Д переведен в СПбГПМУ. Клинически обращало на себя внимание приглушение сердечных тонов. По данным клинического анализа крови лейкоцитоз до 15,2×10⁹/л, лимфопения до 1,30×10⁹/л, СОЭ до 36 мм/ч; в биохимических тестах – СРБ до 66,10 мг/л (норма до 5 мг/л), АЛТ до 131,00 ЕД/л (норма до 55 ЕД/л), ЛДГ 282 ЕД/л (норма 125–220 ЕД/л). ЭКГ: полная блокада ПНПГ с нарушением процессов реполяризации по нижней боковой стенке и в области верхушки ЛЖ. На рентгенограммах органов грудной полости легочный рисунок сгущен, усилен с обеих сторон за счет выраженных перибронхиальных и периваскулярных изменений. В базальных отделах с обеих сторон определялись интерстициальные изменения. Корни легких реактивны. По данным ЭхоКГ выявлены гипокинезия средней трети правого желудочка, гидроперикард. УЗ-признаков изменений коронарных артерий нет. Получал антикоагулянтную и кортикостероидную терапию. Проведена МСКТ-ангиография с визуализацией коронарных артерий, по результатам которой изменений коронарных артерий не выявлено. Учитывая воспалительную активность, изменения на ЭКГ, увеличение уровня лабораторных маркеров повреждения миокарда и УЗ-признаки гипокинезии средней трети передней стенки правого желудочка, гидроперикард, а также положительные серологические тесты на SARS-CoV-2, установлен диагноз миокардита в структуре МВС-Д. На фоне лечения отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика: лихорадка купирована, снижены уровни воспалительных маркеров в крови. По данным ЭКГ сохранялись полная блокада ПНПГ, нарушение процессов реполяризации по передне-боковой и нижней стенке ЛЖ, по данным ЭхоКГ – нормализация показателей. По данным суточного мониторирования ЭКГ, на протяжении всей записи регистрировался синусовый ритм с полной блокадой ПНПГ со сред-

ней ЧСС 96 уд/мин. Регистрировалось удлинение скорректированного QT интервала за счет полной блокады ПНПГ, скорректированный модифицированный QT (QTcm) по формуле Bazett в пределах нормальных значений. Нарушений атриовентрикулярного проведения не зарегистрировано. С улучшением выписан под амбулаторное наблюдение. Клиническое наблюдение 3 показывает возможность дебюта миокардита под маской острого коронарного синдрома, требующего дальнейшей дифференциальной диагностики двух этих состояний.

Обсуждение

Кардиомиоциты в настоящее время рассматриваются как одна из возможных мишеней для вируса SARS-CoV-2. Есть разные данные о тропности коронавируса к миокарду. Так, при исследовании образцов миокарда 5 пациентов, умерших от COVID-19, не было обнаружено РНК вируса или лимфоцитарной инфильтрации, характерной для кардиотропных вирусных агентов, однако отмечалось увеличенное количество макрофагов [11]. В то же время в исследовании, в котором проводилась эндокардиальная биопсия, описаны слабовыраженное интерстициальное и эндокардиальное воспаление, вакуолизованные CD68+ макрофаги, а при ультраструктурном исследовании обнаружены одиночные или небольшие группы вирусных частиц с морфологией, характерной для коронавирусов (плотная круглая вирусная оболочка и электронно-плотные шиповидные структуры на их поверхности, размером от 70 до 120 нм) [12]. Предполагается, что SARS-CoV-2 связывается с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2), представленными в легких, сердце, сосудах, почках, мозге и кишечнике. Помимо роли в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе, этот фермент участвует в деградации других пептидов, в частности апелина, который осуществляет кардиопротективную функцию, и брадикининов, способствующих воспалению [11]. В острой фазе COVID-19 повышаются уровни провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6, факторов некроза опухоли (ФНО) α и β . При летальном исходе увеличивались уровни ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО- α и хемокинов CXCL9/ MIG и CXCL10/IP-10, что может быть предиктором тяжести течения инфекции [13]. Предполагается, что, помимо ФНО- α , вирус SARS активизирует передачу сигналов TGF- β , что активирует процесс фиброобразования легочной ткани, вероятно, такой же путь развития и интерстициального фиброза в миокарде [14]. Также предполагается, что гиперпродукция интерферонов и усиленный цитокиновый ответ хелперных Т-клеток 1-го и 2-го типов способствуют дисфункции миокарда [14, 15]. Вероятно, вирус SARS-CoV-2 прикрепляется к рецептору В-клеток, экспрессирующим на своей поверхности рецептор CD20 и обычно располагающихся в лимфатических узлах средостения и желудоч-

но-кишечного тракта [16]. Имеются данные об обнаружении широкого спектра аутоантител, связывающихся с эндотелиальными, интерстициальными и иммунокомпетентными клетками, а также иммунными комплексами, состоящими из антител к S-протеину и самого белка, вызывающих активацию макрофагов [6, 7].

ВОЗ и Центры по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) предложили критерии для диагностики МВС-Д [9, 10]. При дифференциальной диагностике необходимо исключать заболевания, в частности системный вариант ювенильного идиопатического артрита, синдром активации макрофагов и болезнь Кавасаки. Есть мнение о возможной инфекционной природе возникновения МВС-Д, ассоциированной с персистенцией вируса в желудочно-кишечном тракте, что связано с высокой аффинностью энтероцитов к SARS-CoV-2, а у некоторых пациентов с МВС-Д был обнаружен мезаденит [17].

В настоящее время большинство исследователей считают, что от момента подтвержденной новой коронавирусной инфекции (или контакта с больным) до развития МВС-Д проходит в среднем 3–4 недели [17–19]. Американские коллеги описывают, что у 5 из 68 (7,3%) умерших от COVID-19 пациентов причиной смерти стали поражение миокарда и недостаточность кровообращения [14]. Отмечается, что пациенты с вовлечением в процесс сердечно-сосудистой системы имеют более высокий риск смерти [16]. Интервал от дебюта мультисистемного воспаления до вовлечения миокарда в процесс составил в среднем 6 дней [18]. Сообщается, что 67% тяжелобольных людей с COVID-19 нуждались в вазопрессорной терапии, а у 33% развивалась кардиомиопатия [20].

Для диагностики воспалительных изменений миокарда используют различные неинвазивные инструментальные тесты, среди самых распространенных и доступных выделяют ЭКГ и ЭхоЭКГ, однако их чувствительность явно ниже по сравнению с МРТ сердца, и есть опасность неверифицировать поражение миокарда у пациентов без явного поражения сердца. Для детальной диагностики вовлечения сердечной мышцы и коронарных сосудов в мультисистемный воспалительный процесс возможно проведение МСКТ сердца с ангиографией, скинтиграфии миокарда или МРТ сердца. Учитывая оправданное стремление педиатров снизить лучевую нагрузку и улучшить качество диагностирования морфологических изменений миокарда в детской практике, целесообразно применение МРТ сердца с внутривенным контрастированием и кардиосинхронизацией. Согласно временным рекомендациям Американской ассоциации ревматологов МРТ сердца необходимо проводить спустя 2–6 месяцев от дебюта МВС-Д [9].

Необходимо учитывать, что препараты, используемые при лечении МВС-Д, в частности ГКС, могут иметь нежелательные влияния на

сердечно-сосудистую систему. Так, метилпреднизолон изменяет фармакокинетику антикоагулянтов, увеличивает риск развития тромбозов, аритмий и артериальной гипертензии, а также способствует изменению электролитного гомеостаза и возникновению отеков [21]. Среди побочных явлений использования моноклональных антител к рецепторам ИЛ-6 чаще регистрировали артериальную гипертензию, лейко/нейтропению, повышение уровней печеночных ферментов и риски инфекционных осложнений [21].

Есть данные об успешном применении иммунобиологических препаратов у пациентов с неинфекционным поражением сердца. Так, в серии исследований, где пациентам с дилатационной кардиомиопатией проводили эндомиокардиальную биопсию (ЭМБ), показаны преобладание CD20+ клеточных инфильтратов (>7 клеток/мм²) и отсутствие признаков вирусной инфекции [22, 23]. Это послужило патогенетическим обоснованием применения блокатора CD20-лимфоцитов ритуксимаба. Два пациента с более коротким анамнезом заболевания дали наилучший ответ, в то время как у пациента с большим стажем болезни ответ был менее убедительным [22]. Самое высокое количество CD20+ лимфоцитов описано в исходной ЭМБ у пациентов с меньшим стажем болезни и, напротив, менее выраженная инфильтрация CD20+ у пациентов с более длительным анамнезом [22]. Известно, что ГКС неэффективно блокируют CD20+ лимфоциты [24]. По данным ЭМБ у 63% пациентов, резистентных к ГКС, сохраняется инфильтрация CD20+ лимфоцитами. При отсутствии персистенции кардиотропных вирусов ритуксимаб может значительно снизить признаки и симптомы сердечной недостаточности [24]. Также имеются данные о применении ритуксимаба при лечении гигантоклеточного миокардита, возникшего повторно у пациентки с уже трансплантированным сердцем, а по результатам контрольной ЭМБ подтверждено полное исчезновение воспаления [25].

У пациентов с текущим COVID-19 на развитие поражения миокарда указывают повышенный уровень тропонина-I и данные инструментальной диагностики. Результаты биопсии сердца описывают интерстициальную инфильтрацию миокарда мононуклеарными клетками и лимфоцитарную инфильтрацию с доказательством активного вирусного заболевания [26]. На сегодняшний день по результатам гистологического исследования острый миокардит, связанный с COVID-19, в подавляющем большинстве случаев описывается как лимфоцитарный и редко как эозинофильный в отличие от миокардита при МВС-Д, ассоциированного с SARS-CoV-2, при котором лимфоцитарная инфильтрация отсутствует, но отмечается присутствие макрофагальных клеток [11, 26]. Случаи острого миокардита у пациентов с COVID-19 проявляются в основном во время или в первые 2 недели заболевания, в то

время как МВС-Д развивается спустя 3–4 недели [17–19, 26, 27].

Поражение сердечно-сосудистой системы у пациентов с МВС-Д, пожалуй, наиболее значимое органное поражение, определяющее тактику лечения, краткосрочный и долгосрочный прогноз. Следует отметить, что частота поражения сердечно-сосудистой системы у детей с МВС-Д – одна из самых высоких среди известных в настоящее время заболеваний. «Необычность» поражения сердца проявляется полиморфизмом клинических синдромов (аритмии, кардит, перикардит, поражение коронарных артерий), их сочетанием между собой, молниеносностью развития сердечно-сосудистой катастрофы, а также быстрой обратной динамикой на фоне массивной кортикостероидной терапии. В доковидную эпоху схемы лечения кардитов включали в себя немедикаментозные подходы, такие как постельный режим и диета, а также этиотропную терапию при выявлении возбудителя, в частности антибактериальную терапию препаратами широкого спектра, проведение индивидуально обоснованной патогенетической терапии с учетом генеза заболевания и тяжести состояния, в том числе противовоспалительной (нестероидными противовоспалительными средствами, ГКС), иммуносупрессивной (азатиоприн, циклоспорин), антикоагулянтной, дезинтоксикационной, иммунотерапии (ВВИГ) и симптоматической терапии, в частности коррекции электролитных нарушений. Рутинное применение противовоспалительных средств, в том числе ГКС, в настоящее время не рекомендовано [28]. Никогда ранее до эпохи COVID-19 не использовалась так широко иммуномодулирующая терапия, как при самом инфекционном процессе, так и при его иммуновоспалительном осложнении, чем и является МВС-Д. Исходя из накопленного опыта, ГКС, низкомолекулярные гепарины и ВВИГ хорошо зарекомендовали себя в терапии МВС-Д, тогда как роль генно-инженерных биологических препаратов требует изучения.

Отечественный и международный опыт показывает успешное применение патогенетической биологической терапии блокирования ИЛ-1, ИЛ-6 и ВВИГ. Применение кортикостероидной терапии помогает скорейшему выходу пациентов из состояния острого поражения миокарда, но, учитывая побочные явления и влияние ГКС на миокард, возможно, необходимо рассматривать особые протоколы реанимационной помощи для детей с кардитами при МВС-Д. Следует отметить, что в нашей серии пациентов с явным поражением сердца удавалось стабилизировать их только с помощью высокодозной кортикостероидной терапии. Современные данные об использовании ГКС при инфекции COVID-19 противоречивы, однако стандартная кортикостероидная терапия, рекомендованная рядом профессиональных сообществ, таких как Американская академия педиатрии, Европейский центр профилактики

и контроля заболеваний, CDC и Американская коллегия ревматологов, хорошо показала себя у пациентов с системными проявлениями – лихорадкой, острофазовой воспалительной активностью, цитопенией, гемофагоцитарным синдромом, гепатитом, но не всегда оказывается достаточной при вовлечении в системный процесс миокарда [29]. В международных рекомендациях прописан блокатор ИЛ-1 анакинра, показавший свою эффективность в терапии юношеского артрита с системным началом, осложненного случаями синдрома активации макрофагов [9, 27], состояния патогенетически наиболее близкого к МВС-Д, однако в Российской Федерации анакинры в реальной клинической практике до сих пор нет. Также проходят исследования по использованию другого ингибитора ИЛ-1 канакиумаба, одобренного Итальянским агентством по лекарственным средствам (AIFA) при пневмонии COVID-19 [30]. Учитывая увеличение ИЛ-6 в патогенезе МВС-Д, врачи всего мира исследуют возможность использования блокатора этого цитокина, в частности тоцилизумаба, сарилумаба, силтуксимаба [30, 31]. Попытка перенять опыт применения тоцилизумаба из практики лечения тяжелой инфекции SARS-CoV-2 у взрослых, с учетом успешного применения этого препарата в детской ревматологии при юношеском артрите с системным началом, требует дальнейшего изучения [31]. Во временных рекомендациях Американской коллегии ревматологов уточняется, что использование тоцилизумаба в педиатрической практике нежелательно ввиду длительного периода элиминации, а, следовательно, дальнейшего ограничения фармакологических возможностей при недостаточной эффективности блокирования ИЛ-6 и вероятности возникновения бактериальных и грибковых осложнений [9]. Продолжаются исследования в отношении ингибитора интерферона-гамма эмапалумаба для лечения тяжелых форм COVID-19 [30]. Также проходят клинические испытания в отношении гимсилумаба (MORAb-022) – экспериментального полностью человеческого моноклонального антитела IgG₁, нацеленного на гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF, CSF2), фактор роста, участвующий в патогенезе аутоиммунных заболеваний, в частности ревматоидного артрита. Препарат проходит испытания у пациентов с поражением легких или с острым респираторным дистресс-синдромом, вызванным COVID-19 [30]. 3 сентября 2020 г. Министерство здравоохранения Российской Федерации включило отечественный препарат, блокирующий рецептор ИЛ-6, левилимаб в методические рекомендации [32, 33]. Также этот препарат и другой российский представитель ингибиторов ИЛ-6 – олокизумаб – вошли в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [34].

Исследователи обнаружили, что ключевые для патогенеза рецепторы ACE2 существуют на

поверхности макрофагов и указали на взаимодействие SARS-CoV-2 с макрофагами CD68+, что указывает на прямую вирусную инфекцию этих клеток [35]. Продолжающиеся исследования патогенеза COVID-19 предполагают ключевую роль макрофагов (CD68+ клеток). Существуют некоторые совпадения между клиническими характеристиками, описанными при тяжелой форме COVID-19, и критериями для диагностики гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ) (HLH-2004). Вероятно, SARS-CoV-2, как и другие респираторные вирусы, можно рассматривать в качестве потенциального этиологического триггера ГЛГ. Пациенты с COVID-19 со стойкой высокой лихорадкой, прогрессирующей панцитопенией и гепатоспленомегалией, а также с характерной триадой лабораторных отклонений (гиперферритинемия, гипертриглицеридемия и гипофибриногенемия) требуют исключения гематофагоцитарного синдрома [36]. Данный сценарий затрагивает менее 5% людей, инфицированных SARS-CoV-2, однако стоит отметить, что статистика в данном случае (с учетом специфики инфекции и невозможности полной диагностики) может оказаться неполной [36]. В нашей выборке признаки, характерные для ГЛГ, имели двое пациентов (HScore составил 204 и 239).

В условиях постоянно модифицирующихся рекомендаций по диагностике и ведению больных COVID-19 и МВС-Д и получения новых научных данных происходит накопление клинического опыта для расширения возможностей помощи и предикции возникновения МВС-Д у детей после COVID-19, формирования так называемых групп риска. Связь во времени появления и увеличения числа случаев МВС-Д с числом случаев инфекции COVID-19 в популяции, преобладание случаев в осенне-зимне-весеннее время требуют готовности практикующих врачей к новым подъемам заболеваемости МВС-Д, а также решения стратегически важного вопроса – попытки управлять частотой МВС-Д через массовую вакцинацию популяции. Врачам также предстоит оценивать отсроченные реакции организма и дальнейшую адаптацию пациентов, перенесших МВС-Д, разработать конкретные схемы диспансерного наблюдения.

Наибольшие опасения у практикующих педиатров, кардиологов, ревматологов вызывают вопросы диагностики поражения миокарда. Наличие диссоциации между данными ЭКГ, ЭхоКГ и МРТ сердца указывает на вероятно большую долю детей с миокардитом в структуре МВС-Д, а, возможно, и самой инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Это требует пересмотра диагностических стандартов, а также пристального наблюдения за пациентами, перенесшими МВС-Д не только с поражением сердца, но и без явного кардита, а, возможно, и за всей группой детей, перенесших COVID-19, даже в латентной форме. Отсутствие отдаленных результатов не

позволяет делать прогноз в отношении «доброкачественности» исходов таких кардитов, мы не знаем, повлечет ли за собой пандемия увеличение числа детей со стойкими нарушениями сердечного ритма, кардиомиопатиями, ранними формами ишемической болезни сердца ввиду увеличения числа детей с поражением сердечно-сосудистой системы в структуре МВС-Д.

Необходимо разработать конкретные диагностические алгоритмы для накопления научных данных о природе этого состояния и оценки динамических изменений тех или иных параметров, в том числе и маркеров повреждения миокарда, NT-proBNP и цитокинового профиля. Для неинвазивной диагностики использование МРТ сердца спустя месяц после дебюта поражения миокарда помогает оценить степень вовлеченности сердечной мышцы в процесс и назначить необходимую сопутствующую симптоматическую терапию на период реабилитации. На наш взгляд, целесообразны контрольные обследования МР-морфологии, функции и маркеров повреждения миокарда в динамике спустя 3 месяца, а затем 6 месяцев от выписки и, возможно, далее. Во время наших наблюдений удалось провести МРТ сердца одной пациентке спустя 4 месяца. По результатам обследования у ребенка сохранялись признаки миокардита – изменение сигнала на T2-взвешенных изображениях по задней стенке, однако признаков повреждения или фиброза миокарда не отмечалось, глобальная систолическая функция желудочков сохранена.

Заключение

МВС-Д, ассоциированный с COVID-19, – это новый вызов для педиатров и исследователей всего мира. Пациенты, подвергшиеся МВС-Д, требуют тщательного контроля и дальнейшего наблюдения врачей разных специальностей. Вовлечение сердца требует особой настороженности у всех пациентов с МВС-Д как на этапе острых клинических проявлений, так и в ходе долгосрочного наблюдения.

Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Финансирование: исследование поддержано грантом РФФИ № 18-515-57001.

Конфликт интересов: все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

Примечание издателя: ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

Authors' contributions: all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

Funding: this work was supported by the RFBR grant 18-515-57001.

Conflict of Interest: the authors declare that they have no conflict of interest.

Belozherov K.E. [ID](#) 0000-0001-9598-1638
Kupreeva A.D. [ID](#) 0000-0002-1369-6196
Avrusin I.S. [ID](#) 0000-0002-4919-0939
Masalova V.V. [ID](#) 0000-0002-3703-4920

Kornishina T.L. [ID](#) 0000-0002-6238-4121
Isupova E.A. [ID](#) 0000-0002-0911-7817
Snegireva L.S. [ID](#) 0000-0001-6778-4127
Kalashnikova O.V. [ID](#) 0000-0002-8683-4270
Malekov D.A. [ID](#) 0000-0002-1358-4725
Pozdnyakov A.V. [ID](#) 0000-0002-1110-066X
Chasnyk V.G. [ID](#) 0000-0001-5776-1490
Kostik M.M. [ID](#) 0000-0002-1180-8086

Список литературы

1. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F, et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell*. 2020; 183 (4): 982–995.e14.
2. Tan W, Abouhosn J. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease. *Int. J. Cardiol.* 2020; 309: 70–77.
3. Sharma A, Garcia G Jr, Wang Y, Plummer JT, Morizono K, Arumugaswami V, et al. Human iPSC-Derived Cardiomyocytes Are Susceptible to SARS-CoV-2 Infection. *Cell. Rep. Med.* 2020; 1 (4): 100052.
4. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (4): 347–358.
5. Cheng MH, Zhang S, Porritt RA, Arditi M, Bahar I. An insertion unique to SARS-CoV-2 exhibits superantigenic character strengthened by recent mutations. *bioRxiv [Preprint]*. 2020 May 21: 2020.05.21.109272.
6. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell*. 2020; 183 (4): 968–981.e7.
7. Hoepel W, Chen HJ, Geyer CE, Allahverdiyeva S, Manz XD, de Taeye SW, et al. High titers and low fucosylation of early human anti-SARS-CoV-2 IgG promote inflammation by alveolar macrophages. *Sci. Transl. Med.* 2021; 13 (596): eabf8654.
8. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr. Respir. Rev.* 2021; 38: 51–57.
9. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (4): e13–e29.
10. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (дата обращения 08.07.2021).
11. Imazio M, Klingel K, Kindermann I, Brucato A, De Rosa FG, Adler Y, et al. COVID-19 pandemic and troponin: indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis? *Heart*. 2020; 106: 1127–1131.
12. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur. J. Heart Fail.* 2020; 22 (5): 911–915.
13. Арсентьева Н.А., Любимова Н.Е., Вацунов О.К., Коробова З.Р., Станевич О.В., Лебедева А.А. и др. Цитокины в плазме крови больных COVID-19 вострой фазе заболевания и фазе полного выздоровления. *Медицинская иммунология*. 2021; 23 (2): 311–326.
14. Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, Rasekhi RT, Bozorgnia B, Amanullah A. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sci.* 2020; 253: 117723.
15. Caldarale F, Giacomelli M, Garrafa E, Tamassia N, Morreale A, Poli P, et al. Plasmacytoid Dendritic Cells Depletion and Elevation of IFN- γ Dependent Chemokines CXCL9 and CXCL10 in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome. *Front. Immunol.* 2021; 12: 654587.
16. Icenogle T. COVID-19: Infection or Autoimmunity. *Front. Immunol.* 2020; 11: 2055.
17. Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, Ravelli RBG, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020; 369 (6499): 50–54.
18. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation*. 2020; 142 (5): 429–436.
19. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20 (8): 453a454.
20. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY, Cooper LT Jr, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020; 17 (9): 1463–1471.
21. Long B, Brady WJ, Kozyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am. J. Emerg. Med.* 2020; 38 (7): 1504–1507.
22. Aimo A, Tavoni A, Buda G, Emdin M. Rituximab as a novel treatment for heart failure: evidence from a case series. *Eur. Heart J. Case. Rep.* 2019; 3 (4): 1–2.
23. Tschöpe C, Van Linthout S, Spillmann F, Posch MG, Reinke P, Volk HD, et al. Targeting CD20+ B-lymphocytes in inflammatory dilated cardiomyopathy with rituximab improves clinical course: a case series. *Eur. Heart J. Case Rep.* 2019; 3 (3): ytz131. doi: 10.1093/ehjcr/ytz131.
24. Tschöpe C, Cooper LT, Torre-Amione G, Van Linthout S. Management of Myocarditis-Related Cardiomyopathy in Adults. *Circ. Res.* 2019; 124 (11): 1568–1583. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313578.
25. Toscano G, Tartaro P, Fedrigo M, Angelini A, Marcolongo R. Rituximab in recurrent idiopathic giant cell myocarditis after heart transplantation: a potential therapeutic approach. *Transpl. Int.* 2014; 27 (5): e38–42. doi: 10.1111/tri.12270.
26. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Mariette X. Systemic and organ-specific immune-related manifestations of COVID-19. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2021; 17 (6): 315–332.
27. Tissières P, Teboul JL. SARS-CoV-2 post-infective myocarditis: the tip of COVID-19 immune complications? *Ann. Intensive Care*. 2020; 10 (1): 98.
28. Law YM, Lal AK, Chen S, Čiháková D, Cooper LT Jr, Deshpande S, et al. Diagnosis and Management of Myocarditis in Children: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021 Jul 7: CIR0000000000001001.
29. Sawalha K, Abozenah M, Kadado AJ, Battisha A, Al-Akchar M, Salerno C, et al. Systematic Review of COVID-19 Related Myocarditis: Insights on Management and Outcome. *Cardiovasc. Rev. Med.* 2021; 23: 107–113.
30. Magro G. COVID-19: Review on latest available drugs and therapies against SARS-CoV-2. Coagulation and inflammation cross-talking. *Virus Res.* 2020; 286: 198070.
31. Kiss A, Ryan PM, Mondal T. Management of COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children: A comprehensive literature review. *Prog. Pediatr. Cardiol.* 2021: 101381.
32. URL: <https://ria.ru/20200904/preparat-1576725965.html> (дата обращения 18.07.2021).
33. URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2020/09/03/14827-minzdrav-rossii-vypustil-8-versiyu-metodrekommendatsiy-po-koronavirusu> (дата обращения 18.07.2021).
34. URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2020/10/14/15187-preparaty-dlya-lecheniya-covid-19-voshli-v-perechen-zhnyvr> (дата обращения 18.07.2021).
35. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat. Rev. Nephrol.* 2021; 17 (1): 46–64.
36. Retamozo S, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Flores-Chávez A, Soto-Cárdenas MJ, Ramos-Casals M. Haemophagocytic syndrome and COVID-19. *Clin. Rheumatol.* 2021; 40 (4): 1233–1244.