

Guidelines: A Brief Edition / pod red. I. I. Zatev-ahina, A.I. Kirienko, V.A. Kubyshkina – M.: GEOTAR-Media. - 2016; 912 p. ISBN 978-5-9704-3630-1.

4. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т.13, №1.2. – С. 137-210. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13037>

Clinical guidelines of the Russian scientific medical society of physicians for the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia (first revision) // Medical Bulletin of North Caucasus. - 2018; 1.2(13); P. 137-210. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13037>

5. Клинические и биохимические признаки дисплазии соединительной ткани у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Ю.С. Апенченко, Н.В. Басалаева, Л.В. Капустина, И.И. Иванова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2014. – Т.19. – №3. – С. 17-19.

Clinical and biochemical signs of connective tissue dysplasia in children with gastroesophageal reflux disease / YU.S. Apenchenko, N.V. Basalaeva, L.V. Kapustina, I.I. Ivanova // Bulletin of Ivanovsky medical academy. - 2014; 3(19); P. 17-19.

6. Дисплазия соединительной ткани: сердечно-сосудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению / Г.И. Нечаева, А.И. Мартынов, Е.В. Акатова [и др.]. – М.: Изд-во "Медицинское информ. агентство", 2017. – 400 с.

Connective tissue dysplasia: cardiovascular changes, modern approaches to diagnosis

and treatment/ G.I. Nechaeva, A.I. Martynov, E.V. Akatova [et al.]. – Moscow: Edition 'Medical information agency'. - 2017; 400 p. ISBN 9785894819969.

7. Мишук В.Г. Особенности проявлений синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани и показатели обмена коллагена при его сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / В. Г. Мишук, И. Б. Ромаш // Современная гастроэнтерология. – 2019. – № 3(107). – С. 19-25.

Mishchuk V.G. Features of manifestations of the syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia and indicators of collagen metabolism when combined with gastroesophageal reflux disease / V.G. Mishchuk, I. B. Romash // Modern gastroenterology. - 2019; 3(107); P. 19-25. DOI 10.30978/MG-2019-3-19.

8. Особенности проявлений заболеваний пищеварительного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани / И.И. Иванова, С.Ф. Гнусаев, Ю.С. Апенченко [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11. – № 5. – С. 50-55.

Features of manifestations of diseases of the digestive tract in children with connective tissue dysplasia / I.I. Ivanova, S.F. Gnusaev, YU.S. Apenchenko [et al.] // Issues of modern pediatrics. - 2012; 5(11); P. 50-55.

9. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Труханов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – Т. 30. – № 4. – С. 70-97.

Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease /

V.T. Ivashkin, I.V. Maev, A.S. Truhmanov [et al.] // Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology. - 2020; 4(30); P. 70-79. DOI 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.

10. Хирургическое лечение пищевода Барретта с учетом молекулярно-генетических изменений / А.Ф. Черноусов, Т.В. Хоробрых, М.В. Немцова [и др.]. // Успенские чтения: мат-лы науч.-практич. конф. врачей России с международ. участием, посв. 60-летию кафедры общей хирургии Тверского гос. мед. ун-та. Под ред. Е.М. Мохова. – 2015. – 90 с.

Surgical treatment of Barrett's esophagus taking into account molecular genetic changes / A.F. Chernousov, T.V. Horobryh, M.V. Nemcova [et al.] // Uspensky's readings: materials of scientific-practical. conf. of doctors of Russia with international participation, dedicated to 60th anniversary of the Department of General Surgery of the Tver State. Med. University. Ed. by E.M. Mokhov. - 2015; 90 p.

11. Шихнабаева М.Д. Клинико-эндоскопические и иммунологические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с синдромом соединительнотканной дисплазии, у лиц подросткового возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Д. Шихнабаева., Дагестан. гос. мед. ун-т. – Махачкала, 2017.

Shihnabaeva M.D. Clinical, endoscopic and immunological features of gastroesophageal reflux disease associated with connective tissue dysplasia syndrome in adolescents / Abstr. dis. ... cand. medical sciences / Dagestan. State Med. Un-y. - Mahachkala - 2017.

12. Clarrett DM, Hachem C. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). Mo Med. 2018 May-Jun;115(3):214-218. PMID: 30228725; PMCID: PMC6140167.

Т.Г. Дмитриева, М.А. Тогулаева, А.Н. Москвин,
Ж.В. Кожухова, Г.А. Кричко, Д.Ф. Федорова, Е.В. Михайлова,
А.А. Мунхалов

МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.28

УДК 616.9

ДМИТРИЕВА Татьяна Геннадьевна – д.м.н., проф. Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», dtg63@mail.ru.

ГБУ «Детская инфекционная клиническая больница» РС(Я): **ТОГУЛАЕВА Матрена Афанасьевна** – зам. гл. врача, **МОСКВИН Антон Николаевич** – зам. гл. врача, **КОЖУХОВА Жанна Витальевна** – зав. отделением, **КРИЧКО Галина Александровна** – врач-ординатор, **ФЕДОРОВА Дария Федоровна** – врач-ординатор; **МИХАЙЛОВА Елена Владиславовна** – студентка МИ СВФУ; **МУНХАЛОВ Алексей Андреевич** – студент ИЗФир СВФУ.

Представлено наблюдение за десятью пациентами в возрасте от 6 мес. до 14 лет, находившимися на лечении в Детской клинической инфекционной больнице г. Якутска в период с сентября 2020 г. по март 2021 г. с диагнозом: U07.2 - Коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19, вирус не идентифицирован, M30.3 Kawasaki-подобный синдром. Среди наблюдаемых пациентов не было крайне тяжелых, нуждавшихся в реанимационной помощи, но имели место серьезные поражения сердца у некоторых детей. Все пациенты были якутской национальности. В отличие от имеющихся литературных данных мы не наблюдали существенного нарушения системы свертывания крови, у части пациентов был отмечен тромбоцитоз. У одного пациента наблюдали субарахноидальное кровоизлияние.

Ключевые слова: мультисистемный воспалительный синдром, дети, лихорадка.

The observation of ten patients aged from 6 months up to 14 years treated at the Children's Clinical Infectious Diseases Hospital in Yakutsk from September 2020 to March 2021 with the diagnosis U07.2 - Coronavirus infection caused by COVID-19, no virus identified, M30.3 Kawasaki-like syndrome was presented. Among the observed patients, there were no extremely severe ones requiring intensive care, but some children had severe heart damage. All patients were of Yakut nationality. In contrast to current literature data, we did not observe a significant violation of the blood coagulation system, in some patients thrombocytosis was noted. Subarachnoid hemorrhage in one patient was revealed.

Key words: multisystem inflammatory syndrome, children, fever.

Введение. Симптомы мультисистемного воспалительного синдрома (МИС) сходны с признаками болезни Кавасаки. Болезнь Кавасаки характеризуется самоограничивающимся васкулитом. Как правило, заболевание поражает только детей, а длительное повышение температуры тела является первым ее признаком [2,3]. Новый синдром называют педиатрическим воспалительным мультисистемным синдромом (МИС). В настоящее время известно, что данное состояние является отложенным последствием заболевания новой коронавирусной инфекцией. Согласно рекомендациям ВОЗ, предварительные критерии признания случая МИС требуют наличия как минимум одного из нижеследующих симптомов: сыпь; гипотония или шок; сердечная аритмия; признаки коагулопатии; острые желудочно-кишечные симптомы; повышенные маркеры воспаления без очевидных микробных причин воспаления; инфицирование коронавирусом или прямой контакт с пациентами с COVID-19 [5]. Указывают, что интервал времени от контакта с больным COVID-19 может колебаться от 6 до 51 дня, и в большинстве случаев дети с МИС имели антитела к SARS-CoV-2 [2]. Наиболее часто поражаются желудочно-кишечный тракт (92%), сердечно-сосудистая (80) и дыхательная системы (70), гематологические изменения имели 76% пациентов [2,3]. Также ряд авторов отмечает большую частоту случаев МИС среди монголоидного и афро-карибского населения, преимущественно болеют мальчики [4]. Эффективным средством лечения являются внутривенные иммуноглобулины и системные кортикостероиды [2,4]. Частота подтвержденной инфекции SARS-CoV-2 у детей и подростков составила 322 на 100 000 чел. данной возрастной группы, а MIS-C – 2 на 100 000 чел. [1]. За 2020 г. в Республике Саха (Якутия) диагноз COVID-19 был установлен 6098 детям, из них 857 нуждались в стационарном лечении.

Цель данного исследования – анализ клинико-лабораторных данных мультисистемного воспалительного синдрома у детей, определение особенностей течения данного заболевания у пациентов якутской национальности.

Методы и материалы исследования. В исследовании участвовали 10 пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом. Критериями установки диагноза было: тяжелое состояние, лихорадка не менее 48 ч, поражение 2 и более систем организма,

лабораторные признаки воспалительного процесса, признаки наличия новой коронавирусной инфекции (определение антител к SARS-CoV-2 класса IgG методом иммуноферментного анализа, выявление вируса методом полимеразной цепной реакции), контакт с больными COVID-19.

Результаты и обсуждение. В период с 17.09.2020 г по 19.03 2021 г. мы наблюдали 10 пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, из них 9 мальчиков и 1 девочка. Возраст детей был очень разным: 6 мес., 1 год, 5 лет (2 детей), 6, 7, 8, 10, 13 и 14 лет. Все пациенты были якутской национальности (саха). При анализе эпидемиологического анамнеза было выявлено, что у 6 больных имелся семейный контакт с больными COVID-19. Сроки контакта составили: 14 дней (в 2 случаях), 1 мес. (3) и 1,5 мес. (1 случай). Все пациенты были обследованы методом ПЦР как контактные лица, во всех случаях тест был отрицательный. Следует отметить, что во всех случаях диагноз COVID-19 у членов семьи был лабораторно подтвержден. У троих детей были отмечены клинические признаки ОРВИ, причем у двоих из них также отмечалась аносмия, которая была кратковременная и купировалась в течение 2 нед. Течение ОРВИ у всех на обычной базовой терапии не имело осложнений, и выздоровление наступило на 5-й-7-й день. У троих пациентов никаких клинических признаков заболевания на момент контакта не отмечалось. Один пациент за 11 дней до настоящей госпитализации проходил стационарное лечение с диагнозом «Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19». У троих пациентов в анамнезе не удалось выявить контакт с больными COVID-19. На момент госпитализации в детский инфекционный стационар у всех пациентов методом ИФА определялись антитела к SARS-CoV-2 класса IgG в титрах выше 20. Выделить геном вируса методом ПЦР не удалось ни у одного пациента.

Дети поступали в инфекционный стационар с направлятельными диагнозами ОРВИ - 7 пациентов, и ОКИ – 2. Один мальчик поступил с диагнозом «коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус не идентифицирован». Первоначально он был госпитализирован в ЦРБ с диагнозом «Синдром Кавасаки», при обследовании были выявлены антитела к SARS-CoV-2 класса IgG и он был переведен в ДИКБ г. Якутска. Во всех случаях начало заболевания (мультисистемно-

го воспалительного синдрома) было острым - подъем температуры тела от 38,4 до 40,2°C, отмечались гиперемия зева, признаки интоксикации. У 3 детей был кашель, в двух случаях сухой, у одного – влажный с отхождением слизисто-гнойной мокроты. На момент госпитализации у 3 больных отмечен лимфаденит разной степени выраженности и с разной локализацией. У 7 детей были высыпания на коже различной локализации, у 2 отмечался диарейный синдром. Четверо больных были госпитализированы на 4-й день, трое на 2-е сут, по 1 пациенту поступили в стационар на 3-й, 7-й и 9-й дни болезни.

При поступлении состояние всех детей расценивалось как тяжелое. В патологический процесс были вовлечены как минимум две системы.

Лихорадка (фебрильная или гипертермическая) отмечалась у всех детей. Длительность ее колебалась от 5 до 12 дней и зависела от сроков госпитализации и назначения терапии глюкокортикостероидными препаратами. У одного пациента отмечалась вторая волна лихорадки после двух дней нормальной температуры тела.

Поражение сердечно-сосудистой системы в той или иной степени было выявлено у всех пациентов по данным ЭКГ. Диагноз миокардит был поставлен 1 ребенку, коронарит – 2. У остальных пациентов при инструментальном исследовании были диагностированы нарушения проводящей системы сердца: в 3 случаях – атриовентрикулярная блокада 1-й степени, у 2 детей - неполная блокада правой ножки пучка Гисса. У 3 детей была выявлена кардиомегалия 2-й степени.

Достаточно часто (у 7 пациентов) встречалось поражение лимфатических узлов. Кроме подчелюстных лимфатических узлов поражались подмышечные, кубитальные и паховые. Лимфатические узлы были плотными, не спаянными с подлежащими тканями, болезненными при пальпации, величиной от 1 см до 2,5 см. У одного ребенка из-за болезненности лимфатических узлов было проведено УЗИ шейных лимфатических узлов для исключения абсцесса. Также у 6 больных были отмечены склерит и светобоязнь.

У 4 пациентов с первых дней болезни (2-е-3-и сут) отмечались пятнисто-папулезные высыпания. Сыпь имела сливной характер, выступала над уровнем кожи. У 1 больного сыпь распространялась, практически, по всему телу и отмечались буллы с серозным содержимым. У этого пациента сыпь

была, практически, единственным клиническим признаком. У одного пациента сыпь имела петехиальный характер. Длительность высыпаний составила от 2 до 6 дней и также зависела от сроков назначения глюкокортикостероидов. У 1 пациента, без синдрома экзантемы, на 12-й день болезни было отмечено шелушение на кончиках пальцев рук. У одного ребенка в острый период отмечались пастозность и болезненность кожи подошв и ладоней, шелушения впоследствии не было.

Поражение дыхательной системы было диагностировано у 6 пациентов. В 4 случаях – острый бронхит, у 2 – внебольничная двусторонняя нижнедолевая пневмония средней степени тяжести. Дыхательной недостаточности ни у одного больного не было.

Поражение желудочно-кишечного тракта отмечалось у 5 больных и было представлено болями в животе, у 4 пациентов был жидкий стул. Длительность эпизода диареи составила от 4 до 6 дней.

Таким образом, у наблюдаемых пациентов отмечалось поражение от 2 до 4 систем организма.

При лабораторном исследовании нами были выявлены значительные изменения. В общем анализе крови у всех пациентов отмечен нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы: палочкоядерные нейтрофилы занимали до 59%, сегментоядерные нейтрофилы до 79%. При этом лейкоцитоз имел место только у 4 пациентов. Характерным было повышение СОЭ до высоких значений, причем отмечалась отрицательная динамика в течение заболевания. Максимальными были значения СОЭ у 6-месячного ребенка, которому был установлен диагноз миокардит. На 2-й день болезни СОЭ составила 57 мм рт. ст., на 12-й день – 70 мм рт. ст. У 3 детей был отмечен выраженный тромбоцитоз, также нараставший в течение времени. У 1 пациента была отмечена тромбоцитопения (88×10^9).

В биохимическом исследовании крови у всех пациентов определялся цитолитический синдром: повышение уровня АЛАТ (до 7-кратного увеличения) и АСАТ (до 6-кратного увеличения). Следует отметить, что в ходе проводимой терапии во всех случаях имела место быстрая нормализация этих показателей. Показатели общего билирубина незначительно, менее

чем в 1,5 раза, повышались у 2 детей.

У всех больных были повышены показатели СРБ, причем значительно: от 20-кратного до 100-кратного увеличения. На фоне проводимой терапии и клинического улучшения значение СРБ достигло нормы только у 2 больных. Также у 5 пациентов отмечалось повышение прокальцитонина: у 2 до 10 нг/мл, у 2 – 2 и 0,8 нг/мл соответственно. У всех детей имело место значительное повышение уровня Д-димера, максимальным значением было 2280 нг/мл.

Увеличение показателей креатинина отмечено у 5 пациентов, у 3 из них норма была превышена незначительно, у 2 – в 2 раза выше нормы. Показатели креатининкиназы не были изменены ни у одного больного. К сожалению, уровень ферритина был исследован только у 4 пациентов, в 2 случаях отмечено увеличение данного показателя в 1 и 1,9 раза соответственно.

Исследование свертывающей системы крови не выявило существенных изменений. У 2 пациентов было незначительно повышено активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), и у 1 больного уровень фибриногена достиг 6,3 г/л. Протромбиновый индекс не был изменен ни у одного ребенка. Длительность кровотечения, по Дукке, и свертываемость, по Сухареву, оставались в норме у всех пациентов.

Все пациенты получали патогенетическую терапию: 3 детей – иммуноглобулин человека нормальный, 6 – дексаметазон и 2 детей – преднизолон. Терапия начиналась в сроки от 1 до 3 сут после госпитализации и, соответственно, от 2 и до 11 сут от начала заболевания. На фоне проводимой терапии у всех пациентов отмечалась положительная динамика: нормализация температуры тела наступала в сроки от 2 до 4 дней, в среднем 2,9 дня. Причем длительность лихорадки до госпитализации колебалась от 1 до 11 дней. В среднем пациенты находились в инфекционном стационаре 8,4 дня (от 1 до 14 дней). 4 пациентов были переведены в отделение кардиоревматологии Педиатрического центра Национального центра медицины для дальнейшего обследования и лечения. 6 детей выписаны домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение кардиоревматолога на амбулаторном звене.

Заключение. Таким образом, у всех наблюдаемых детей были признаки МИС. Несмотря на неполный симптомокомплекс, клинико-лабораторная картина позволила установить данный диагноз «мультивоспалительный синдром». У пациентов в РС(Я) были выявлены некоторые особенности. Все пациенты были представителями монголоидной расы, большинство составили мальчики. Наиболее часто страдали сердечно-сосудистая и дыхательная системы. Не была существенно нарушена свертывающая система крови, при том что у половины пациентов был выявлен значительный тромбоцитоз. Также было выявлено динамическое нарастание изменений некоторых лабораторных показателей, даже на фоне стабилизации общего состояния пациентов, что ставит вопрос о необходимости изучения катамнеза пациентов с МИС.

Литература

1. Каледа М.И. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) у детей: уроки педиатрической ревматологии / М.И. Каледа, И.П. Никишина, Е.С. Федоров, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2020. – Т. 58, №5. С. 469–479.
2. Kaleda M.I. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: lessons in pediatric rheumatology / M.I. Kaleda, I.P. Nikishina, E.S. Fedorov, E.L. Nasonov // Scientific and practical rheumatology. – 2020. – Т. 58, No. 5; P. 469–479.
3. Кантемирова М.Г. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): актуальная информация и клиническое наблюдение / М.Г. Кантемирова, Ю.Ю. Новикова, Д.Ю. Овсянников [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2020. – Т. 17, №3. С. 219–229.
4. Kantemirova M.G. Children's multisystem inflammatory syndrome associated with a novel coronavirus infection (COVID-19): current information and clinical observation / M.G. Kantemirova, Yu. Yu. Novikova, D.Yu. Ovsyannikov [et al.] // Pediatric Pharmacology. – 2020. – Т. 17, No. 3. P. 219–229.
5. L.R. Feldstein, E.B. Rose, S.M. Horwitz, J.P. Collins, M.M. Newhams [et al.] Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents // The New England Journal of Medicine. 2020 July 6; DOI: 10.1056/NEJMoa2021680
6. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic // Lancet. 2020 May 23;395(10237):1607–1608. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1).
7. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>