

В.П. Малий, Т.О. Делікатна, І.М. Асоян

ПОДІБНИЙ ДО КАВАСАКІ МУЛЬТИСИСТЕМНИЙ ЗАПАЛЬНИЙ СИНДРОМ, ПОВ'ЯЗАНИЙ З COVID-19, У ДІТЕЙ ТА ДОРΟΣЛИХ

Харківська медична академія післядипломної освіти

Боротьба з наслідками COVID-19 є серйозним і дуже актуальним завданням, що стоїть перед сучасною медициною. Ця недуга нерідко перебігає тяжко і супроводжується поліорганним ураженням, системним імунним запаленням, коагулопатією, нейроендокринними та метаболічними порушеннями, функціональними і психоемоційними розладами.

З'являється все більше повідомлень про зростання випадків виникнення гіперзапального Кавасакі-подібного синдрому в дітей та дорослих, які перенесли COVID-19. Патогенез цього постковідного синдрому ще до кінця не вивчений, хоча встановлено, що він є поствірусною й імунною реакцією на SARS-CoV-2.

Симптоми гіперзапального Кавасакі-подібного синдрому нагадують синдром Кавасакі, але спостерігаються суттєві відмінності: старший вік хворих, частіше є ознаки ураження травного каналу, дихальних шляхів, серця, тобто має системні особливості й індивідуально розглядається як «сузір'я» хвороби Кавасакі.

Метою дослідження було проаналізувати літературні дані та ознайомити лікарів з патогенезом, клінічною картиною, діагностикою постковідного гіперзапального синдрому, який імітує хворобу Кавасакі у хворих на COVID-19, що часто потребує імуномодулювальної та інших варіантів терапії.

Ключові слова: коронавірусна хвороба, COVID-19, синдром Кавасакі, мультисистемний запальний синдром.

У 1967 р. японський педіатр Tomisaku Kawasaki описав хворобу, яка була названа його іменем (хвороба/синдром Кавасакі).

Синдром Кавасакі (англ. *Kawasaki syndrome or disease*; сун. англ. *Acute febrile infantile mucocutaneous lymph node, febrile mucocutaneous lymph node syndrome, mucocutaneous lymph node syndrome*, хвороба Кавасакі) – гостре гарячкове захворювання дитячого віку, ймовірно імуно-алергійного походження, характеризується висипкою, набряком мигдаликів, запаленням ко-

ронарних та інших судин з можливим утворенням аневризм, тромбозів і розривів судинної стінки.

Хвороба виявляється рідко і це пов'язано переважно з тим, що в гострий період вона має подібні симптоми з дитячими або з гострими вірусними інфекціями, а пізніше – з іншими системними васкулітами і деякими хворобами серця (ревмокардит, інфекційний ендокардит тощо).

Пік захворюваності припадає на перші 2 роки життя. В Україні ця хвороба не реєструвалася через недостатню обізнаність педіатрів [1], але трохи пізніше вона все ж була діагностована [2].

Досі повідомлень про те, що якийсь інфекційний фактор є головною причиною виникнення зазначеного синдрому, немає [3]. Його виявляють при псевдотуберкульозі, парвовірусній-В19-інфекції, менінгококовій і пневмококовій інфекціях, клебсієльозі, під впливом бактерійних суперантигенів стафілококів і стрептококів, аденовірусній, цитомегаловірусній, ВЕБ-інфекції та кору, парагрипі типу В, кліщових інфекціях тощо. Хоча основна причина хвороби Кавасакі невідома, різноманітні припущення/докази вказують на те, що вірусні інфекції відіграють центральну роль в її запуску [4]. У зв'язку з цим була запропонована роль вірусного тригера у деяких дітей з генетичною схильністю на підставі досліджень, пов'язаних з численними вірусними агентами, виявлених при хворобі Кавасакі [5-7], включаючи сезонні коронавіруси [8, 9]. Але не всі погоджуються з цими дослідженнями [10, 11]. Також певну роль в її генезі відіграють автоімунні реакції та генетичні фактори.

У хворих із синдромом (хворобою) Кавасакі основним об'єктивним симптомом є висипка з наступними різновидами:

– несиметричні плями, схожі на результат обмороження, на руках і ногах, часом болючі й сверблячі. В основному реєструються у молодих пацієнтів з легким ступенем хвороби, з'являються на пізніх стадіях і тривають ≈12 днів; помічені у 19 % випадків;

– вогнищеві висипання у вигляді маленьких пухирців, які можуть спричиняти свербіж, відзначені на тулубі та верхніх і нижніх кінцівках. Виникають до появи будь-яких інших симптомів і реєструється у 9 % випадків у пацієнтів середнього віку; зберігаються протягом 10 днів;

– вогнищеві висипання, схожі на кропив'янку, білого або рожевого кольору, що часто сверблять. Відзначено у 19 % випадків, в основному на тулубі, але бувають і на долонях (внутрішній стороні руки);

– макуло-папульозні висипання у вигляді невеликих, червоних горбиків, плоских або випуклих пухирців, які спостерігаються у 47 % випадків і найчастіше на тулубі. Ці висипання з'являються одночасно з іншими симптомами, проте найчастіше супроводжують тяжкий ступінь хвороби і тримаються приблизно тиждень. Поява на шкірі судинної червоно-синьої сітки (ліведо) або ознак некрозу шкіри відзначається нечасто, переважно у пацієнтів похилого віку і з тяжким ступенем хвороби.

При цьому синдром (хвороба) Кавасакі включає так звані «ковідні пальці», які частіше з'являються в дітей або молодих осіб і зберігаються на шкірі протягом декількох днів. «Ковідні пальці» – елементи червоної висипки між пальцями ніг, наявність якої відзначається також за відсутності будь-яких інших симптомів.

Повний діагноз хвороби Кавасакі вважається встановленим тоді, коли крім поліморфної екзантеми на тулубі, гарячки неясної етіології, яка триває протягом 5 днів і більше, з'являються й інші прояви:

1) двобічна ін'єкція кон'юнктив (двобічний катаральний кон'юнктивіт);

2) зміни на губах, язика, слизових оболонках порожнини рота (хоча б одна з цих ознак): гіперемія, сухість, тріщини, «малиновий» язик, дифузна еритема);

3) зміни в периферичних відділах кінцівок (набряк, еритема, десквамація);

4) шийна лімфаденопатія, частіше одностороння (без ознак нагноєння). Збільшення цервікального лімфовузла має бути не менше 1,5 см.

У літературних джерелах також описується неповний синдром Кавасакі, коли відсутні два-три з обов'язкових ознак хвороби або відзначається схожий перебіг недуги, який обтяжується коронаритами, як найважливіша клінічна особливість цієї хвороби і утворенням коронарних аневризм. Це так званий атипичний перебіг. У цьому випадку діагноз може бути поставлений на підставі виявлення аневризми коронарних артерій.

У зв'язку з тим, що хвороба Кавасакі має велику кількість клінічних проявів, нерідко виникає необхідність ретельної диференційної діагностики. Найчастіше вона здійснюється з іншими ГРВІ, краснухою, аденовірусною інфекцією, скарлатиною, кором, лептоспірозою, токсоплазмозом, рикетсіозами, плямистою гарячкою Скеляса-

тих гір. Особливу увагу звертають на те, що в ряді випадків маскою хвороби Кавасакі може бути псевдотуберкульоз (далекосхідна сарлатиноподібна гарячка). В інтервалі 2 тиж – 6 міс. хвороба Кавасакі диференціюється з дифузними захворюваннями сполучної тканини й іншими системними васкулітами, автоімунними ураженнями сполучної тканини, неревматичним кардитом, інфекційним ендокардитом, синдромом Стівенса-Джонсона. На відміну від інфекційних захворювань для хвороби Кавасакі характерні: тривала гарячка, звичайно резистентна до антимікробних і будь-яких антипіретичних препаратів, крім аспірину; поліморфність і відсутність етапності висипань, швидке і безслідне зникнення висипки, пізніше (на 2-3 тиж) – лущення шкіри кінцівок, зміни лабораторних показників (стійка і різко прискорена ШОЕ, помірний лейкоцитоз з нейтрофіліозом, гіпертромбоз, анемія, гіпоальбумінемія, підвищення рівня СРБ, фібриногену, ЛФ, ЛДГ, трансаміназ, сироваткового комплементу, IgE). Можливий плеоцитоз ліквору. Інформативні також так звані асоційовані симптоми хвороби: артрит, реактивний гепатит, стерильна лейкоцитурія, мікропротеїнурія, мікрогематурія (у поєднанні з гіпоізостенурією при нормальних рівнях креатиніну і сечовини крові), рідше ураження нервової системи, абдомінальний синдром, міалгії і діарея без висіву патогенної кишкової флори. Від інфекційного ендокардиту хворобу Кавасакі відрізняє відсутність ефекту від антибіотикотерапії, відсутність вегетацій на клапанах, значно рідше формування клапанних вад. Диференційна діагностика з дифузними автоімунними захворюваннями здійснюється на підставі визначення LE-клітин і антинуклеарних Ат, симптомів люпуснефриту при системному червоному вовчаку, полісерозитів, ознак тяжкого суглобового синдрому при ювенільному ревматоїдному артриті, резистентності цих захворювань до терапії без імунодепресантів.

Мультисистемний запальний синдром

Подальшим продовженням вивчення хвороби Кавасакі є встановлення асоційованого із SARS-CoV-2 так званого Кавасакі-подібного або мультисистемного запального синдрому (МЗС), спочатку в дітей (*multisystem inflammatory syndrome in children*, MIS-C), а потім у дорослих за аналогією з «дитячою версією» йому дали назву *multisystem inflammatory syndrome in children* (MIS-A), що розвивається впродовж від кількох днів до 5 тижнів після інфікування зазначеним вірусом. Цей синдром подібний за своїми проявами до класичної хвороби Кавасакі [12]. Це відстрочене імунологічне явище, що пов'язане зі запаленням після COVID-19, тому ще спочатку була запропонована його назва «постінфекційний процес», виходячи з часу зростання цих випадків після піку клінічних проявів хвороби [13].

Епідеміологія. У зв'язку із зазначеним стало відомо, що вже через 3 міс. після реєстрації COVID-19 початкові звіти зі Сполученого Королівства задокументували клінічні прояви хвороби у дітей, ідентичні до хвороби Кавасаки [14]. Незабаром і в інших частинах світу також з'явилися повідомлення про зростання кількості зареєстрованих випадків подібних захворювань дітей (в Азії, Європі, Північній та Латинській Америці), що також нагадувала подібну клініку, асоційовану з COVID-19, яка розвивалася після, а не під час гострої її фази [12]. У Лондоні пік випадків COVID-19 припадав на 1-2-й тиждень квітня 2020 р., тоді як Кавасаки-подібний синдром вже на 1-2-й тиждень травня 2020 р. [15] Захворюваність ним дітей у США також поступово збільшувалася з березня 2020 р. [16]. За 2-3 тижні в італійській провінції Бергамо в березні-квітні 2020 р. був зареєстрований спалах цієї хвороби, де за 2-3 тиж було госпіталізовано 11 дітей [17] Незабаром стали реєструватися випадки зазначеного синдрому й у дорослих. Лікарі назвали це новим феноменом, подібним з повною або неповною хворобою Кавасаки. Ця патологія була виділена як окреме захворювання. Отримані дані засвідчили про більш впевнений зв'язок між новою хворобою і COVID-19, розширивши концепцію двох захворювань, пов'язаних між собою [3]. Реєстровані випадки МЗС за всіма критеріями, крім віку, відповідали визначенню як ВООЗ [18], так і CDC [19].

Як у дітей, так і у дорослих після перенесеного випадку COVID-19 реєструвалася гарячка і мультисистемне запалення. Деякі з хворих перебували в критичному стані з шоком і поліорганною недостатністю (ПОН) та вимагали інтенсивної терапії. Летальність у таких дітей досягала біля 1 %. При цьому у них були характеристики, подібні до синдрому Кавасаки. Тому й в англомовній літературі траплялися описи хвороби за назвою «Кавасаки-подібний синдром». На відміну від класичної хвороби Кавасаки, при Кавасаки-подібному синдромі уражаються не тільки дошкільнята, а й діти старшого віку та підлітки, які раніше були здоровими, викликаючи при цьому нерідко тяжкі ускладнення. У США цьому стану присвоїли назву, як зазначено вище, MIS-C [20-23]. В Європі випадки цієї хвороби отримали тимчасову назву «педіатричний МЗС», пов'язаний з інфекцією SARS-CoV-2 (pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2, PIMS-TS).

У дорослих з МЗС (MIS-A) проблем з боку здоров'я значно більше, недуга розвивається швидше й уражає декілька системних органів [24]. До цього синдрому може додатись загострення хронічних захворювань.

Дослідження показали, що у госпіталізованих з Кавасаки-подібним синдромом патогенів у носоглотці вже немає, але виявлялися титри антитіл класу М, що за-

свідчує позитивний контакт з хворими на COVID-19, або імуноглобуліну класу G, що є результатом подальшого розвитку імунної відповіді, яка виникає на 3-му тижні хвороби [25].

Патофізіологія MIS-C/A вивчена ще недостатньо, хоча відомо, що хвороба належить до групи системних васкулітів. Захворювання може бути пов'язане з аномальною імунною відповіддю на вірус, що має певну схожість з хворобою Кавасаки, з первинним і вторинним гемофагоцитарним лімфогістіоцитозом, синдромом активації макрофагів (СМ) і гемоцитарним синдромом –ГФС (синдромом вивільнення цитокінів). Позитивні результати серологічних досліджень у більшості уражених дітей і дорослих додатково підтверджують гіпотезу, що MIS-C/A пов'язаний з порушенням імунної регуляції, яка виникає після перенесеної гострої коронавірусної інфекції [26].

Враховуючи подібність гіперзапальної реакції у дорослих (MIS-A) і дітей (MIS-C), антитіла можуть сприяти обом розладам [27]. Подальше вивчення механізму надмірної імунної відповіді у хворих з MIS-C показало, що накопичення антитіл до SARS-CoV може спричинити розвиток цього синдрому [28, 29] через антитілозалежне збільшення проникнення вірусу та його реплікації, як це відбувається при гарячці Денге, або: шляхом стимуляції запальної відповіді захворілої людини; шляхом утворення імунних комплексів; клітинної стимуляції; прямої стимуляції протитканинних антитіл. Ідентичні механізми можуть бути задіяні в розладі запалення, пов'язаного із SARS-CoV-2. Але про наявність самого SARS-CoV-2 не повідомлялося у пацієнтів з MIS-C; отже, антитілозалежне запалення, ймовірно, може виникнути внаслідок набутої імунної відповіді замість збільшення вірусної реплікації. Виявилось, що антиспайкові антитіла, продуковані проти SARS-CoV-2, можуть викликати запалення за допомогою макрофагів [30]. Інші дослідження також повідомляють, що імунні комплекси, які утворюються шляхом зв'язування антиспайкових антитіл пацієнта зі спайковим білком, стають причиною активації макрофагів, які підтримують механізм дії SARS-CoV-2. Запальні стани, викликані SARS-CoV-2, мають ті ж характеристики, що й хвороба Кавасаки, і можуть викликати коронарні аневризми. Імунні комплекси, визначені при хворобі Кавасаки, також можуть бути джерелом опосередкованого ураження судин, створюючи запальні реакції через активацію рецептора Fc-γ або комплекта [31]. Генерація Т-клітинної відповіді на SARS-CoV-2 також може сприяти значному пошкодженню органів і процесу запалення, оскільки посилення відповідей Т-клітин спостерігається і при хворобі Кавасаки.

Зважаючи на те, що COVID-19 у дорослих характеризується низкою запальних симптомів [32], найпоширенішим з яких є гіперзапальний синдром, асоційований

з COVID-19 (*COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome*, cHIS) і який виникає через 10-12 діб після появи хвороби, зазвичай суттєво впливає на пацієнтів із прозапальними станами, наприклад ожирінням та цукровим діабетом. Ця буря («цитокіновий шторм») часто проявляється масивною, неконтрольованою, часто фатальною активацією імунної системи, вивільненням прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, гранулоцитарного колонієстимулювального фактора, моноцитарного хемоатрактантного протеїну) і маркерів запалення, що може призвести до розвитку ГРДС, ПОН, які часто ускладнюються дихальною недостатністю, серцевою патологією та тромботичними явищами, і можуть призвести до смерті пацієнта [32-35]. У дітей, які частіше переносять легку або безсимптомну інфекцію SARS-CoV-2, cHIS реєструється значно рідше. Одним з можливих пояснень цього є менш розвинена і менш зріла адаптивна імунна система порівняно з дорослими, та надійніша вроджена імунна відповідь [32, 36, 37]. Крім того, моделі експресії ACE2 у дітей також можуть відрізнятися від дорослих [38]. І це ще без урахування хронічних захворювань у дорослих, які досить рідко трапляються у дітей та здатність мікроорганізмів, які колонізують верхні дихальні шляхи дітей, конкурувати з SARS-CoV-2 [39-41]. У небагатьох дітей, і ще значно меншої частини дорослих через 2-5 тиж після появи симптомів COVID-19 розвивається захворювання, подібне до Кавасакі [32, 42, 43].

Отже, інфекція SARS-CoV-2 і системне гіперзапалення як наслідок цієї інфекції може виступити головними «тригерами», що ведуть до ендотеліальної дисфункції та можуть прискорити розвиток Кавасакі-подібного синдрому [32, 42]. ПЛР у цей час уже негативна, незважаючи на схожість станів.

Діагностика та клінічна картина

Починаючи з перших місяців 2020 р. у Великобританії вже було зареєстровано близько 100 дітей, які перехворіли на COVID-19, після якої реєструвалася хвороба з ідентичними у всіх симптомами запаленням судин, висипкою, набряком мигдаликів і пересиханням губ, що нагадувало хворобу Кавасакі. Подібна ситуація мала місце в США та інших країнах. Це MIS-C, який є відстроченим постінфекційним синдромом, що може розвиватись у трьох варіантах:

- фебрильний запальний стан (гарячка, симптоми інтоксикації, помірно підвищені рівні маркерів запалення);
- Кавасакі-подібний варіант (відповідає повним або частковим критеріям хвороби Кавасакі, шок не розвивається);
- тяжкий MIS-C зі значним підвищенням рівнів запальних маркерів, розвитком ПОН і шоку.

Типові клінічні прояви включають персистентну високу гарячку, стійку до жарознижувальних препаратів, шлунково-кишкові симптоми (біль у животі, блювота, діарея), кон'юнктивіт, гіперемію слизових оболонок порожнини рота, висипку, почервоніння, лущення і набряк долонь і підшов, респіраторні симптоми, нейрокогнітивні порушення (біль голови, млявість, сплутаність свідомості), біль у горлі.

Гарячка зазвичай не нижче фебрильної, і є одним з головних клінічних проявів «цитокінового шторму». В ряді випадків вона залишається протягом 1-2 тиж після початку захворювання або відновлюється після «світлого» проміжку.

Доповнюють клініку МЗС на фоні гарячки (подовженістю щонайменше 5 діб) наступні прояви:

- ураження кінцівок у вигляді набряку, еритеми, що обмежує їх функцію;
 - лущення пальців рук і ніг, яке розвивається через 1-2 тиж після початку гарячки і починається переважно з навколонігтьової ділянки з переходом на долоні й підошви;
 - двобічний неексудативний кон'юнктивіт;
 - невезикулярний поліморфний висип;
 - одностороння шийна лімфаденопатія діаметром >1,5 см у 40 % пацієнтів;
 - тріщини або набряки губ, зміни в ротовій порожнині, сухий язик полуничного кольору, еритема глотки.
- Якщо на фоні гарячки реєструються не всі перераховані критерії класичного МЗС, але є ехокардіографічні зміни і доведена ішемічна хвороба серця (ІХС), діагноз МЗС можна підтвердити при виключенні інших подібних хвороб [44].

Основний процес, що загрожує серцю та іншим внутрішнім органам, відбувається в судинах, що викликає задишку, пришвидшене серцебиття, підвищений артеріальний тиск, зміни з боку серця, нирок, ШКТ тощо. Причому симптоми ураження розвиваються досить швидко, протягом декількох діб, і фактично розгортається картина шоку.

Автори зі CDC (Центру профілактики і контролю за захворюваннями, США) нещодавно переглянули презентацію 27 дорослих із MIS-A [35]. Вони запропонували як робоче визначення того, що зазначені випадки повинні відповідати наступним критеріям:

- 1) тяжке захворювання, що вимагає госпіталізації осіб віком ≥ 21 рік;
- 2) позитивний результат тесту на поточну або попередню інфекцію SARS-CoV-2 під час госпіталізації, або за попередні 12 тиж;
- 3) тяжка дисфункція однієї або кількох позалегенових систем і органів (гіпотензія або шок, порушення функції серця, артеріальний чи венозний тромбоз або

тромбоемболія, або гостре дерматологічне ураження, ураження печінки, ШКТ, нирок);

4) лабораторні дані про наявність серйозного запалення (підвищені ШОЕ, показники фібриногену, СРБ, прокальцитоніну, феритину, D-димеру або ІЛ-6, підвищується рівень нейтрофілів, знижується кількість лімфоцитів та альбуміну);

5) відсутність тяжких респіраторних захворювань. Пацієнти також не повинні мати альтернативних діагнозів, наприклад бактерійний сепсис [32].

Отже, фахівці зі CDC виявили, що зазначені випадки МЗС супроводжуються різноманітними серцево-судинними, шлунково-кишковими, дерматологічними та неврологічними симптомами: лише 33,3 % пацієнтів не мали основних проявів захворювання. При цьому біля ¼ осіб страждали ожирінням [42]. Усі хворі мали ознаки серцевої дисфункції, а 48,1 % – шлунково-кишкові симптоми під час госпіталізації. Їх стан вимагав лікування у ВРІТ 37 % випадків. Двоє пацієнтів (7,4 %) померли, а щодо решти, які були виписані з лікарні, про довготривале спостереження не повідомляється. Розтин одного з померлих виявив ознаки медіастинальної аденопатії, васкуліту дрібних судин, зокрема судинної системи серця, та нових легеневих тромбів [32].

ВООЗ також розробила критерії MIS-C для відображення клінічних і лабораторних результатів, виявлених у педіатричних пацієнтів [30, 45]:

- вік ≤ 19 років;
- гарячка ≥ 3 днів;
- щонайменше 2 з наступних ознак:
 - наявність поліморфного висипу або двобічний негнійний кон'юнктивіт, або ознаки запалення слизових оболонок чи шкіри (порожнина рота, кисті та ступні);
 - гіпотензія або шок;
 - ураження серця: ознаки порушень міокарда, перикардит, вальвуліт або аномалії коронарної артерії (ехо-резонанси або збільшення рівнів тропоніну/N-термінального (NT) тощо);
 - ознаки коагулопатії (підвищений рівень D-димеру);
 - гострі шлунково-кишкові розлади (діарея, блювання, біль у животі);
 - підвищення параметрів коагуляції: протромбіновий час, частковий тромбoplastиновий час, D-димер;
 - підвищені маркери запалення (ШОЕ, СРБ, прокальцитонін тощо);
 - відсутність інших інфекційних причин (виключений бактерійний сепсис, синдром токсичного шоку стафілококового або стрептококового генезу);
 - підтверджена SARS-CoV-2-інфекція (позитивні результати ПЛР, серологічних досліджень або антигенного тесту) або вірогідний контакт з хворим на COVID-19.

В українському протоколі ведення пацієнтів із SARS-CoV-2-інфекцією створили щось середнє між цими двома визначеннями (CDC і ВООЗ) мультисистемного запального синдрому при COVID-19 у дітей і підлітків: верхня вікова межа – 21 рік, тривалість гарячки – не менше 3 днів.

В оглядовій статті наводимо приклади з метою поглибленого ознайомлення лікарів з особливостями перебігу МЗС, асоційованого з COVID-19, подібного до синдрому Кавасаки. Це результати клініко-епідеміологічного спостереження перебігу Кавасаки-подібного синдрому, що описані в літературі [25]. Так, зареєстрованих випадків у дітей і підлітків (з 27 квітня по 11 травня 2020 р.) в кількості 21, IgG проти SARS-CoV-2 були виявлені у 90 % пацієнтів. Середня тривалість між початком симптомів COVID-19 та настанням ознак хвороби Кавасаки, у 9 з них становила 45 днів (діапазон 18-79). Інтервал між зареєстрованим контактом з ковідними хворими склав 36 днів (18-45), результат тестування RT-PCR для SARS-CoV-2 був позитивним у 8 (38 %) пацієнтів, які, (крім 1) не мали жодних симптомів COVID-19. Повну хворобу Кавасаки мали 52 %, неповну – 48 %. Серед основних клінічних ознак домінували поліморфна висипка шкіри (76 %), зміни губ та ротової порожнини (76 %), двобічний кон'юнктивіт (81 %). У всіх пацієнтів до початку основних проявів МЗС мали місце шлунково-кишкові симптоми (гострі болі в животі, блювота та діарея), 19 % з них мали підозру на «гострий живіт». Один з пацієнтів був прооперований і у нього був діагностований асептичний перитоніт. Крім того, у 57 % хворих відзначали дратливість, у 29 % – біль голови та інші порушення з боку ЦНС. В одного із трьох хворих з МЗС після спинномозкової пункції в лікворі мав місце плеоцитоз.

Серед інших гострих проявів Кавасаки-подібного синдрому у цьому спостереженні 10 пацієнтів (47,6 %) мали перикардіальний та 3 (14 %) – плевральний випіт. Міокардит діагностований у 76 % з порушеною фракцією викиду. Реєстрували також і ЕКГ-зміни. Ехокардіографія виявила аномалії коронарної артерії (38 %) без коронарних аневризм. Лабораторно відзначали високий рівень маркерів запалення, помірне збільшення показників сироваткових трансаминаз та рівня γ -глутаміл-трансферази відповідно у 62 та 76 % пацієнтів. У 95 % спостерігали гіпонатріємію та гіпоальбумінемію, у 52 % – ураження нирок. Рівень D-димеру збільшився у 95 % пацієнтів (>500 мкг/л), високі рівні серцевого тропоніну I (>26 пг/мл) та BNP (B-type natriuretic peptide >100 пг/л) з патологією серця були виявлені у 17/21 (81 %) та 14/18 (78 %) пацієнтів відповідно.

На відміну від MIS-C, MIS-A виявляється рідше, але він також реєструється повсюдно. Як з'ясували вчені, у

перехворілих >18 років недуга розвивається тяжче і вражає низку внутрішніх органів і систем. CDC нещодавно описали випадок MIS-A, пов'язаного з COVID-19 [46]. На фоні 5-денної гарячки відзначалися блювота, біль голови, висипка, міалгія, болі в нижніх кінцівках та верхній частині живота. Об'єктивно мали місце тахіпноє (36 вдихів за хв), тахікардія (частота пульсу 122 за хв), SpO₂ 98 %. Виявлялися двостороння неексудативна кон'юнктивальна ін'єкція, гіперпігментовані тріщини на губах, генералізована енантема, набряк обох рук і ніг. Запідозрена «хвороба Кавасаки» за критеріями Американської асоціації серця (American Heart Association – АНА), хоча шийної лімфаденопатії не було.

Лабораторні показники: лейкоцитоз (11 820 клітин) з нейтрофіліозом (81 %), еозинофілія (5 %), підвищення рівнів АлАТ, АсАТ, ЛДГ, КФК, ШОЕ (92 мм/год), СРБ (24 мг/дл), феритину (7 410 нг/мл), прокальцитоніну (3,48 нг/мл), D-димеру (400 нг/дл), IL-6 (54,9 пг). Рентгенографія органів грудної порожнини та КТ: двобічний плевральний випіт. Ехокардіографія та коронарна ангіографія – відхилень немає. Синдром токсичного шоку та гемофагоцитоз виключені. Антитіла підтвердили попередню SARS-CoV-2-інфекцію. Діагностований «COVID-19, MIS-A подібний до Кавасаки». Після лікування настало одужання і через 14 днів був виписаний з десквамацією на долонях, підшвах та тілі.

Насамкінець автори відзначають, що MIS-A, як і MIS-C, є новими та багатограними об'єктами, відмінними від хвороби Кавасаки. МЗС може розвинути в осіб різного віку як при супутній інфекції SARS-CoV-2, так і у вигляді постінфекційного синдрому. Тому стає доречним, вказують автори, досліджувати антитіла до вірусу COVID-19 разом із ПЛР для його розпізнавання.

Доцільно навести випадок MIS-A у 33-річного пацієнта із спонтанним розвитком цього синдрому з більш тяжким перебігом, що потребувало лікування у відділенні інтенсивної терапії [20]. Діагноз COVID-19 був підтверджений позитивним мазком із носоглотки на SARS-CoV-2. Клінічно у хворого домінував гастроентерит з болями у животі і через 7 днів він одужав. Але через 19 днів після попереднього звернення до лікаря знову з'явилися симптоми ще невстановленої хвороби, що прогресували до стану ПОН і на 5-ту добу пацієнт був госпіталізований у відділення інтенсивної терапії. Після лабораторного та інструментального обстеження був діагностований МЗС (міокардит, гостра серцева та ниркова недостатність, паратрахеальна і шийна аденопатія та двобічний негнійний кон'юнктивіт). Пацієнт відповідав запропонованому CDC визначенню MIS-A. Його лабораторні дані також були типовими для MIS-A з урахуванням ураження серця та нирок – значно підвищені рівні СРБ, феритину, тригліцеридів, тропоніну та

мозкового натрійуретичного гормону (N-terminal pro B type natriuretic peptide, NT-pro BNP), який підвищується при серцевій недостатності [47]. У пацієнта не було типової поліморфної екзантеми, а також ураження слизової оболонки, що стабільно спостерігаються при класичній хворобі Кавасаки [48]. Водночас ПЛР на SARS-CoV-2 при повторному дослідженні була негативною. Фактором ризику у хворого було ожиріння.

Випадок, що описується в літературі, присвячений клінічній особливості, лікуванню та реакції дорослої людини з MIS-A, що був ускладнений шоком, в якій був запальний процес, подібний до хвороби Кавасаки, після перенесеної COVID-19 [22]. У 36-річної жінки, яка була госпіталізована у відділення невідкладної допомоги зі значною гіпотензією, тахікардією після 1 тиж недуги з гарячкою, болем у животі, багаторазовими блювотою та діареєю, в якій був виявлений класичний фенотип «повної хвороби Кавасаки», включаючи неексудативний кон'юнктивіт, тріщини на губах, набряк кистей рук і підшов, долонну еритему, дифузний макулопапульозний висип і шийну лімфаденопатію. Початкові лабораторні дослідження засвідчили гіпонатріємію, підвищені показники печінкових проб, включаючи пряму гіпербілірубінемію, а також лейкоцитоз з нейтрофіліозом. Інструментальні дослідження виявили легкий набряк стінки жовчного міхура, невелику ділянку коліту та помірний плевральний випіт. Пацієнтку лікували від «шокового синдрому хвороби Кавасаки» із застосуванням пульсової дози солумедролу, імуномодуючої терапії та аспірину з подальшим зникненням симптомів і нормалізацією життєвоважливих показників і покращенням лабораторних показників. Пізніше було виявлено, що у пацієнтки був позитивний IgG до SARS-CoV-2, що свідчить про минуле специфічне зараження.

На думку авторів статті, вірулентний штам SARS-CoV-2, схоже, викликав постінфекційний запальний синдром, подібний до хвороби Кавасаки, але супроводжувався шоком.

В іншому випадку описується клініка MIS-A з домінуванням шкірних проявів. Висипання з'явилися на 2-й день підвищення температури тіла (гарячка була триденна). Висип був поліморфним, охоплював кінцівки й тулуб і поєднувався з однічною шийною лімфаденопатією. Яскрава еритематозна шкіра (еритродермія) пізніше відшарувалася. Дослідження крові виявило лімфопенію, еозинофілію, порушення функції печінки, підвищення СРБ до 224 мг/л та ШОЕ до 39 мм/год. IgM до SARS-CoV-2 був позитивним, IgG та ПЛР-RT – негативними. У пацієнта зареєстровані ознаки хвороби Кавасаки після недавно перенесеної COVID-19, з підвищеними маркерами запалення, біохімічно підтвердженими явищами дисфункції печінки, що в цілому відпо-

відало, згідно з даними авторів, за критеріям CDC для МЗС у дорослих (MIS-A). Терапія стероїдами перорально привела до одужання без ускладнень. MIS має системні особливості [22], тому деякі автори розглядають MIS як сузір'я хвороби Кавасакі.

У деяких випадках домінуючою клінічною ознакою МЗС, пов'язаного з COVID-19, може бути ураження органа зору у вигляді кон'юнктивіту з ознаками, подібними до хвороби Кавасакі [49-52]. Дорослий пацієнт скаржився на світлобоязнь і набряк повік з самого початку хвороби. Турбували болі в горлі та діарея. Об'єктивно відзначалися почервоніння очей, набряк повік і дифузний висип, включаючи верхні і нижні повіки. Виявлені сліди хемозу, що пов'язували з неексудативним кон'юнктивітом, а також ураження слизової оболонки ротової порожнини. Під час огляду виявлявся точковий кератит, симетричне запалення передньої камери з 10–15 клітинами в полі зору. При дослідженні розширеного очного дна було виявлено лише одну невелику периферичну ватоподібну пляму в кожному оці. Під час госпіталізації у нього виявлений позитивний результат на COVID-19 за результатами ПЛР-тесту з лімфопенією, різко підвищеними маркерами запалення, включаючи феритин, ШОЕ, СРБ, D-димер, а також рівень тропіну [53].

Трансторакальна ехокардіографія продемонструвала глобальний гіпокінез і знижену фракцію викиду на 40 %, а КТ показала односторонню шийну лімфаденопатію (розмір лімфатичного вузла становив 1,8 см).

Описані симптоми й ознаки ураження органа зору узгоджується з раніше опублікованими очними проявами хвороби Кавасакі, пов'язаних з іншими вірусними інфекціями [54-58]. Крім того пацієнт продемонстрував не лише достатні критерії, що узгоджуються з визначеннями ВООЗ щодо синдрому Кавасакі, пов'язаного з COVID-19, але й загальними її критеріями, пов'язаною з іншими вірусними інфекціями, в т.ч. стійка гарячка, неексудативний кон'юнктивіт, одностороння цервікальна аденопатія >1,5 см та запалення слизової оболонки порожнини рота [59, 60]. Між іншим ВІЛ-інфекція також може сприяти розвитку цього синдрому, але такі випадки пов'язані з тяжкою імуносупресією та високим вірусним навантаженням [61].

Як повідомлялося, випадки Кавасакі-подібного синдрому супроводжуються дисфункцією однієї або кількох позалегенних систем і органів, зокрема порушення функції серця. Літературні джерела відносно Кавасакі-подібного синдрому у дорослих (MIS-A), пов'язаного з COVID-19, свідчать про наявність у них серцевої дисфункції, зокрема при ехокардіографії був встановлений систолічний розлад лівого шлуночка. Початкова фракція викиду коливається від 10 до 35 % (у середньому 24 %)

[23]. В іншому дослідженні початкова фракція викиду лівого шлуночка становила 20-35 %. Подальші спостереження показали майже повне зникнення зазначених порушень [62].

Повідомляється також про випадок MIS-A у дорослої людини, в якій через 5 днів після аносії з'явилися діарея, агевзія, сухий кашель, температура тіла 39 °С, висипання на руках, ногах та сідницях [23]. Працював лікарем у відділенні з хворими на COVID-19. Через 2 дні після госпіталізації у пацієнта розвинувся двосторонній неексудативний кон'юнктивіт. Значно підвищився рівень високочутливого тропіну-1, після чого погіршився респіраторний стан, насичення киснем знизилось до 77 %, АТ знизився до 79 мм рт. ст. Значно підвищилися лабораторні показники запалення. На 5-й день трансторакальна ехокардіографія засвідчила значне зниження фракції викиду до 20 %. ЕКГ виявила інверсію зубця Т у відхиленнях V1-V6. Крім того, лабораторні показники засвідчили ураження нирок і печінки. Обстежений на COVID-19: антитіла до SARS-CoV-2 позитивні. Задишка не давала змогу говорити. У зв'язку з тяжким станом був переведений у відділення, де здійснювалася інтенсивна терапія. Виписаний на 13-ту добу після госпіталізації, але перебував на диспансерному обліку ще 6 тиж після одужання.

Останні спостереження свідчать про те, що особливістю перебігу МЗС у дорослих, на відміну від дітей, є ширший діапазон ураження органів, тобто відразу чотирьох системних органів: нирок, легень, ШКТ, серцево-судинної системи, а, можливо, й інших органів і тканин із тяжким перебігом. Це було підтверджено, зокрема, дослідженнями вчених зі США (медичного факультету університету Вандербільта в Тенессі) [24]. При ретельному аналізі підтверджених випадків COVID-19, 18,6 % (із 156 пацієнтів) були віднесені до групи ризику MIS-A. Але в подальшому критеріям МЗС відповідали лише 15 пацієнтів (9,6 %). Середній вік хворих склав 45,1 року (21,3–84,0). Середній інтервал між гострою госпіталізованістю COVID-19 і госпіталізованістю MIS-A становив 23 дні (16,0–24,5 дня). Під час госпіталізації MIS-A 33,3 % осіб було показано інтенсивне лікування для моніторингу гемодинаміки, вазопресорної підтримки або неінвазивної вентиляційної підтримки. Найчастіше уражалися ШКТ, гематологічна та ниркова система.

В обговоренні автори відзначають недооцінку захворюваності MIS-A, оскільки значна кількість госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 не проходять комплексних клінічних та лабораторних обстежень для скринінгу цього синдрому. Це свідчить про те, що, хоча й рідко, MIS-A має більш гетерогенну клінічну картину, ніж вважалося раніше, і зазвичай, недостатньо діагностується.

Диференційна діагностика. Є багато відмінностей між хворобою Кавасакі та MIS-C/A. Деякі з них включають старший вік, значнішу полісистемність ураження, що нерідко охоплює наявність шокового стану, порушення серцевої функції та менші ураження коронарних судин [63]. На відміну від дорослих, легені таких дітей уражаються вкрай рідко. Частіше це набряк легень, зумовлений ураженням серця, який на мультиспіральній комп'ютерній томографії виглядає як пневмонія.

МЗС може імітувати синдром токсичного шоку [23, 64], що виникає внаслідок стрептококової або стафілококової інфекції, обґрунтовуючи звичне застосування антибіотиків у цій ситуації. Йому можуть сприяти нарощування рівнів цитокінів, а супроводжується він підвищенням рівнів СРБ, прокальцитоніну, ІЛ-6 та D-димеру [64]. Це серйозний запальний стан, пов'язаний з ПОН на фоні потужного поствірусного імунітету до SARS-CoV-2.

Також слід врахувати ревматичні причини синдрому, зокрема гострий системний червоний вовчак або гранулематоз з поліангіїтом. Однак, ураховуючи гіпергостре захворювання та негативні дослідження на автоантитіла та позитивні антитіла до SARS-CoV-2, ці дослідження можуть бути виключені.

З метою виявлення причин вірусного міокардиту слід здійснювати серологічні дослідження, передусім на парвовірус В19, віруси Коксакі, Епштейна-Барр, ентеровірус, ВІЛ тощо.

У зв'язку з недообстеженням хворих на МЗС з різних причин та з невизначенням тесту на COVID-19 (тесту на антиген, антитіла тощо), цей Кавасакі-подібний синдром може залишитися недіагностованим або неправильно оціненим.

Ускладнення

Повне одужання зазвичай настає у більшості пацієнтів із зазначеним синдромом через кілька тижнів. Для уникнення ймовірних ускладнень важлива рання його діагностика та терапія. Приблизно у 25 % нелікованих хворих на МЗС розвивається аномалія коронарних артерій, яка є основною причиною коротко- та довгострокової захворюваності і смертності. Основною причиною смертності є також міокардальний інфаркт, який розвивається у пацієнтів з тяжким ступенем хвороби. У таких пацієнтів відзначається підвищення кардіальних біомаркерів (тому важливо визначати у пацієнтів рівень тропоніну і NT-proBNP). Це може траплятися в гострій фазі синдрому, а в пізніші строки – наявність гігантських аневризми [65].

Кардіоваскулярні ускладнення можуть розвинути як на початку захворювання, так і на фоні зростання запальної активності і включають: мікроангіопатію з тромбозом, міокардит, коронарит, перикардит, розши-

рення/аневризми коронарних артерій, серцеву недостатність, аритмію, гострий коронарний синдром, раптова смерть.

У гострому періоді при неконтрольованому перебігу МЗС нерідко розвивається шок якраз через причину гіперімунної відповіді з явищами серцевої, дихальної, ниркової, печінкової недостатності, набряк головного мозку, ураження кістково-мозкового кровотворення.

Лікування

Для успішного лікування МЗС важлива рання його діагностика і своєчасна терапія.

При легкому ступеню хвороби і якщо життю ніщо не загрожує, рекомендована підтримувальна терапія та моніторинг клінічного стану без імуномодулювального лікування. Отже може мати місце підгрупа таких пацієнтів, які спроможні одужати спонтанно без традиційної терапії [46]. Дані CDC щодо 27 випадків MIS-A (що включали 2 випадки з відхиленими маркерами запалення, змінами ЕКГ та ТТЕ) показали, що відновні процеси відбувались лише за призначенням антикоагулянтів без ВВІГ або стероїдів [66].

Пацієнтам з MIS-C/A за наявності симптомів, які загрожують життю, рекомендована імуномодулювальна терапія. Більшість з них добре реагує на лікування внутрішньовенним імуноглобуліном (ВВІГ) з метою впливу на патогенетичний процес, обумовлений гіперактивністю імунної системи. Розробка патогенетичної терапії, спрямованої проти наслідків прозапальних цитокінів при відсутності етіотропної терапії COVID-19, є надзвичайно важливим напрямком. Вона переважно імуносупресивна [35, 67]. Крім імуномодулювальної терапії препаратами ВВІГ, використовують глюкокортикостероїди (ГКС), препарати прямої імуносупресивної дії (тоцилізумаб, інфліксимаб тощо).

Можливі механізми впливу ВВІГ на імунну відповідь при COVID-19:

- регулювальний вплив на синтез антитіл;
- блокада ендогенних автоантитіл;
- активація Fc-рецепторів макрофагів → посилення їх фагоцитарної активності;
- блокування Fc-рецепторів інактивованих ефektorних Т-лімфоцитів → зменшення синтезу прозапальних цитокінів;
- стимуляція регуляторної субпопуляції Т-хелперів → супресія прозапальних Т-хелперів 1-го і 17-го типу (Th1 і Th17);
- безпосередня супресія медіаторів запалення (інтерлейкіни, хемокіни, металопротеїнази);
- модуляція системи комплементу.

Схема імуномодулювальної терапії за допомогою препарату «Біовен» виробництва ТОВ «Біофарма Плазма» така:

- *Перша лінія* – ВВІГ у дозі 1–2 г/кг. Більшість пацієнтів позитивно реагує на таке лікування. Препарат може бути введений повторно пацієнтам, які не відповіли на першу дозу;

- *Друга лінія* – системні ГКС, якщо немає ефекту від ВВІГ упродовж 24 год. Однак додаткове протизапальне лікування ГКС, а також аспірином необхідне у 10-20 % пацієнтів. Пульс-терапія ГКС у високих дозах може бути розглянута за наявності ускладнень, що загрожують життю, такі як шок, особливо якщо пацієнту потрібні високі або повторні дози інотропів і/або вазопресорів.

При Кавасакі-подібному синдромі є високий ризик несприятливого його перебігу в дітей молодше 12 міс. і дітей зі змінами коронарних артерій. У таких випадках внутрішньовенні ГКС можуть бути призначені як варіант першої лінії терапії в поєднанні з ВВІГ. Якщо є типові прояви МЗС, то перед призначенням ВВІГ у дозі 2 г/кг одноразово впродовж 8–12 год застосовують і ацетилсаліцилову кислоту (30–100 мг/кг/добу до зниження температури тіла з наступним переходом на підтримувальні дози). При дисфункції лівого шлуночка разову дозу необхідно розділити на рівні дози та вводити впродовж 4–6 діб (2–3 – за міжнародними протоколами). Необхідно дотримуватись рекомендованої інструкції щодо швидкості введення препарату.

ВВІГ необхідно вводити якомога раніше після встановлення діагнозу, бажано в перші 10 діб після початку гарячки. Після 10 діб ВВІГ застосовують у випадках, якщо зберігається гарячка, залучені коронарні судини та підвищені рівні маркерів запальної реакції (СРБ >30 мг/л, лейкоцитоз, прискорена ШОЕ). Хоча механізм дії ВВІГ при Кавасакі-подібному синдромі остаточно не відомий, доведено, що цей препарат знижує ризик формування аневризм коронарних артерій.

Пацієнти, в яких був діагностований MIS-C, повинні підлягати амбулаторному кардіологічному спостереженню впродовж 6 тиж після виписування з лікувального закладу [68].

Для розширення інформації про лікування МЗС наводимо обсяг терапевтичних заходів 21 пацієнтам (діти та підлітки віком ≤18 років), госпіталізованих в клініку [25]. Всі пацієнти отримували ВВІГ; кортикостероїди (33,3 %); антибіотики (86 %) – цефалоспорин III покоління у середньому 6,5 діб; 81 % пацієнтів перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії у зв'язку з гемодинамічною нестабільністю. При цьому 57 % лікувалися від шокowego синдрому Кавасакі. Вони отримували внутрішньовенно антишокові інфузії, вазоактивні агенти, 67 % – інотропні препарати у зв'язку з дисфункцією міокарда; 52 % хворих вимагали механічної вентиляції легень. Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії коливалась від 3 до 15 діб.

Уведення ВВІГ може бути корисним у блискавичних випадках або випадках без спонтанного видужання [33-35, 42]. Необхідні подальші дослідження для вивчення ролі патогенетичних методів лікування, таких як імунoglobуліни, ГКС та селективні блокатори цитокінів (наприклад тоцилізумаб). Є повідомлення, що в контексті активної вакцинації проти SARS-CoV-2-інфекції слід пам'ятати про MIS-C/A як можливу перспективну подію імунізації [20].

Важливо зауважити, що при COVID-19, як і при інших вірусних інфекціях, застосовуються препарати, які є стимуляторами імунної системи, зокрема індуктори синтезу інтерферонів. Але, враховуючи наявність гіперімунної відповіді в патогенезі тяжких форм COVID-19 та МЗС, слід утримуватися від застосування препаратів такої дії.

Висновок

SARS-CoV-2 є новим коронавірусом із все чіткішим зв'язком з гіперзапальним Кавасакі-подібним синдромом у дітей (MIS-C) та дорослих (MIS-A), хоча наукові докази цього зв'язку потребують остаточного з'ясування. Незважаючи на те, що кількість повідомлень про зростання випадків синдрому асоціюється зі зростанням захворюваності на COVID-19, глобальна та популяційна захворюваність зазначеного МЗС після перенесеного COVID-19 ще визначається. Поява цього синдрому може перебігати через кілька тижнів після початкового зараження SARS-CoV-2, а ПЛР зворотної транскрипції може бути негативною на момент презентації, що потребує тестування на антитіла для підтвердження діагнозу. Вузлові питання патогенезу цього постковідного синдрому ще залишаються нечіткими, хоча він є поствірусною й імунною реакцією на COVID-19. Тобто найбільш прийнятною гіпотезою є аберантна імунна відповідь, а тригером є SARS-CoV-2. Значний прозапальний стан і дисфункція органів і систем, тимчасово пов'язаних з інфекцією SARS-CoV-2, відображають сильну поствірусну реакцію на зазначений збудник. Синдром може супроводжуватися тяжким, але зворотним розвитком кардіоміопатії. Симптоми хвороби, зумовлені запізнілою імунною реакцією MIS-C і MIS-A, нагадують ознаки іншого відомого захворювання – синдром Кавасакі, але вони водночас мають суттєві відмінності: хворі значно старші, частіше відзначаються ознаки ураження ШКТ, дихальних шляхів, серця тощо. MIS-C/A має системні особливості, тому деякі автори розглядають його як «сузір'я» хвороби Кавасакі.

Наведений огляд спонукає лікарів України бути пильними щодо можливості реєстрації цього постковідного гіперзапального синдрому, який імітує хворобу Кавасакі, що може вимагати імунотулювальної та інших варіантів терапії.

Література

1. Kostiuk, O.P., Chernyshova, L.I., Volokha, A.P. (2000). Is there Kawasaki syndrome in Ukraine? *Infectious Diseases*, 3, 51-56 [in Ukrainian].
2. Volosevets, O.P., Kramariev, S.O., Kryvopustov, S.P., Kuzmenko, A.Ia., Dziuba, O.L., Lytvynenko, N.H., Buts, O.R., et al. (2004). Kawasaki disease: modern approaches to diagnosis and treatment. *Infectious Diseases*, 2, 76-81 [in Ukrainian].
3. Elshamaa, M.F. (2020). A link between the COVID-19 pandemic and Kawasaki-like multi-system inflammatory syndrome in children. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research*, 14 (4), 151-155.
4. Rowley, A.H. (2018). Is Kawasaki disease an infectious disorder? *International Journal of Rheumatic Diseases*, 21 (1), 20-25.
5. Turnier, J.L., Anderson, M.S., Heizer, H.R., Jone, P.N., Glodé, M.P., & Dominguez, S.R. (2015). Concurrent respiratory viruses and Kawasaki disease. *Pediatrics*, 136 (3), e609-e614.
6. Catalano-Pons, C., Quartier, P., Leruez-Ville, M., Kaguelidou, F., Gendrel, D., Lenoir, G., ... & Bonnet, D. (2005). Primary cytomegalovirus infection, atypical Kawasaki disease, and coronary aneurysms in 2 infants. *Clinical Infectious Diseases*, 41 (5), e53-e56.
7. Bajolle, F., Meritet, J.F., Rozenberg, F., Chalumeau, M., Bonnet, D., Gendrel, D., & Lebon, P. (2014). Markers of a recent bocavirus infection in children with Kawasaki disease: "a year prospective study". *Pathologie Biologie*, 62 (6), 365-368.
8. Esper, F., Shapiro, E.D., Weibel, C., Ferguson, D., Landry, M.L., & Kahn, J.S. (2005). Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease. *The Journal of Infectious Diseases*, 191 (4), 499-502.
9. Chang, L.Y., Lu, C.Y., Shao, P.L., Lee, P.I., Lin, M.T., Fan, T.Y., ... & Huang, L.M. (2014). Viral infections associated with Kawasaki disease. *Journal of the Formosan Medical Association*, 113 (3), 148-154.
10. Lehmann, C., Klar, R., Lindner, J., Lindner, P., Wolf, H., & Gerling, S. (2009). Kawasaki disease lacks association with human coronavirus NL63 and human bocavirus. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 28 (6), 553.
11. Kim, J.H., Yu, J.J., Lee, J., Kim, M.N., Ko, H.K., Choi, H.S., ... & Ko, J.K. (2012). Detection rate and clinical impact of respiratory viruses in children with Kawasaki disease. *Korean Journal of Pediatrics*, 55 (12), 470.
12. Tersalvi, G., Vicenzi, M., Calabretta, D., Biasco, L., Pedrazzini, G., & Winterton, D. (2020). Elevated troponin in patients with coronavirus disease 2019: possible mechanisms. *Journal of Cardiac Failure*, 26 (6), 470-475.
13. Kawasaki, T., Kosaki, F., Okawa, S., Shigematsu, I., & Yanagawa, H. (1974). A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics*, 54 (3), 271-276.
14. Kim, J.H., Yu, J.J., Lee, J., Kim, M.N., Ko, H.K., Choi, H.S., ... & Ko, J.K. (2012). Detection rate and clinical impact of respiratory viruses in children with Kawasaki disease. *Korean Journal of Pediatrics*, 55 (12), 470.
15. Latimer, G., Corriveau, C., DeBiasi, R. L., Jantusch, B., Delaney, M., Jacquot, C., ... & Dean, T. (2020). Cardiac dysfunction and thrombocytopenia-associated multiple organ failure inflammation phenotype in a severe paediatric case of COVID-19. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 4 (7), 552-554.
16. Shakeel, S., & Hassali, M.A.A. (2021). Post-COVID-19 Outbreak of Severe Kawasaki-like Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *The Malaysian Journal of Medical Sciences: MJMS*, 28 (1), 109.
17. Verdoni, L., Mazza, A., Gervasoni, A., Martelli, L., Ruggeri, M., Ciuffreda, M., ... & 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. *The Lancet*, 395 (10239), 1771-1778.
18. Pawar, S. M. (2020). Multi system inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. *GfNPSS-Int. J. Multidiscip. Res.*, 1 (3), 97-102.
19. Centers for Disease Control and Prevention. (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *CDC Health Alert Network*.
20. Van Hove, P., & Kenyon, C. (2021). A rare case of Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome following COVID-19 in an adult. *The Open Microbiology Journal*, 15 (1).
21. Sokolovsky, S., Soni, P., Hoffman, T., Kahn, P., & Scheers-Masters, J. (2021). COVID-19 associated Kawasaki-like multisystem inflammatory disease in an adult. *The American Journal of Emergency Medicine*, 39, 253-e1.
22. Razmi, T.M., Afra, T.P., Mohammed, T.P., Ashik, P.T.M., & Sukesh, E. (2021). COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in adults with Kawasaki disease-like cutaneous manifestations. *The British Journal of Dermatology*.
23. Faller, E., Barry, R., O'Flynn, O., Kearney, P., & Sadlier, C. (2021). Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in an adult. *BMJ Case Reports CP*, 14 (7), e240845.
24. Davogusto, G.E., Clark, D.E., Hardison, E., Yanis, A.H., Lowery, B.D., Halasa, N.B., & Wells, Q.S. (2021). Characteristics associated with multisystem inflammatory syndrome among adults with SARS-CoV-2 infection. *JAMA Network Open*, 4 (5), e2110323-e2110323.
25. Toubiana, J., Poirault, C., Corsia, A., Bajolle, F., Fourgeaud, J., Angoulvant, F., ... & Allali, S. (2020). Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*, 369.
26. Shakeel, S., & Hassali, M. A. A. (2021). Post-COVID-19 Outbreak of Severe Kawasaki-like Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *The Malaysian Journal of Medical Sciences: MJMS*, 28 (1), 109.
27. Dimitriades, V.R., Brown, A.G., & Gedalia, A. (2014). Kawasaki disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Current Rheumatology Reports*, 16 (6), 1-7.
28. Whittaker, E., Bamford, A., Kenny, J., Kaforou, M., Jones, C.E., Shah, P., ... & Levin, M. (2020). Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *Jama*, 324 (3), 259-269.
29. Waggoner, J.J., Katzelnick, L.C., Burger-Calderon, R., Gallini, J., Moore, R.H., Kuan, G., ... & Harris, E. (2020). Antibody-dependent enhancement of severe disease is mediated by serum viral load in pediatric dengue virus infections. *The Journal of Infectious Diseases*, 221 (11), 1846-1854.
30. Dimitriades, V.R., Brown, A.G., & Gedalia, A. (2014). Kawasaki disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Current Rheumatology Reports*, 16 (6), 1-7.
31. Menikou, S., Langford, P. R., & Levin, M. (2019). Kawasaki disease: the role of immune complexes revisited. *Frontiers in Immunology*, 10, 1156.
32. Weatherhead, J.E., Clark, E., Vogel, T.P., Atmar, R.L., & Kulkarni, P.A. (2020). Inflammatory syndromes associated with SARS-CoV-2 infection: dysregulation of the immune response across the age spectrum. *The Journal of Clinical Investigation*, 130 (12), 6194-6197.
33. Webb, B.J., Peltan, I.D., Jensen, P., Hoda, D., Hunter, B., Silver, A., ... & Brown, S.M. (2020). Clinical criteria for COVID-19-

associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study. *The Lancet Rheumatology*, 2 (12), e754-e763.

34. Retamozo, S., Brito-Zerón, P., Sisó-Almirall, A., Flores-Chávez, A., Soto-Cárdenas, M. J., & Ramos-Casals, M. (2021). Haemophagocytic syndrome and COVID-19. *Clinical Rheumatology*, 40 (4), 1233-1244.

35. Mehta, P., McAuley, D.F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R.S., & Manson, J.J. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*, 395 (10229), 1033-1034.

36. Hedrich, C.M. (2020). COVID-19—Considerations for the paediatric rheumatologist. *Clinical Immunology*, 214, 108420.

37. Carsetti, R., Quintarelli, C., Quinti, I., Mortari, E. P., Zumla, A., Ippolito, G., & Locatelli, F. (2020). The immune system of children: the key to understanding SARS-CoV-2 susceptibility? *The Lancet Child & Adolescent Health*, 4 (6), 414-416.

38. Lee, P.I., Hu, Y.L., Chen, P.Y., Huang, Y.C., & Hsueh, P.R. (2020). Are children less susceptible to COVID-19? *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*, 53 (3), 371.

39. Pether, B. (2020). Why is COVID-19 so mild in children. *Acta Paediatrica*, 109 (6).

40. Liu, Y., Yan, L.M., Wan, L., Xiang, T.X., Le, A., Liu, J.M., ... & Zhang, W. (2020). Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(6), 656-657.

41. Nickbakhsh, S., Mair, C., Matthews, L., Reeve, R., Johnson, P.C., Thorburn, F., ... & Murcia, P.R. (2019). Virus-virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116 (52), 27142-27150.

42. Morris, S.B., Schwartz, N.G., Patel, P., Abbo, L., Beauchamps, L., Balan, S., ... & Godfred-Cato, S. (2020). Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection – United Kingdom and United States, March–August 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69 (40), 1450.

43. Chau, V.Q., Giustino, G., Mahmood, K., Oliveros, E., Neibart, E., Oloomi, M., ... & Mancini, D.M. (2020). Cardiogenic shock and hyperinflammatory syndrome in young males with COVID-19. *Circulation: Heart Failure*, 13 (10), e007485.

44. Rauch, A.M., & Hurwitz, E.S. (1985). Centers for Disease Control (CDC) case definition for Kawasaki syndrome. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 4 (6), 702.

45. Reddy, S., Rai, M., Singh Chouhan, R.R., Rao, S., & Kamath, N. (2018). Electrocardiographic analysis of repolarization changes in south Indian children with kawasaki disease after the acute phase of illness. *International Journal of Pediatrics*, 2018.

46. Dabas, R., Varadaraj, G., Sandhu, S., Bhatnagar, A., & Pal, R. (2021). Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in an adult: a case report. *British Journal of Dermatology*, 185 (4), 859-861.

47. Hékimian, G., Kerneis, M., Zeitouni, M., Cohen-Aubart, F., Chommeloux, J., Bréchet, N., ... & Combes, A. (2021). Coronavirus disease 2019 acute myocarditis and multisystem inflammatory syndrome in adult intensive and cardiac care units. *Chest*, 159 (2), 657-662.

48. Kurz, H., & Gombala, T. (2021). Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) – a case series in December 2020 in Vienna, Austria. *Frontiers in Pediatrics*, 9, 656768.

49. DeBiasi, R.L., Song, X., & Delaney, M. (2021). Severe COVID-19 in children and young adults in the Washington, DC metropolitan region. *The Journal of Pediatrics*, 223, 100-203.

50. Pawar, S.M. (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. *GFNPSS-International Journal of Multidisciplinary Research*, 1 (3), 97-102.

51. Jones, V.G., Mills, M., Suarez, D., Hogan, C.A., Yeh, D., Segal, J.B., ... & Mathew, R. (2020). COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. *Hospital Pediatrics*, 10 (6), 537-540.

52. Domico, M., McCanta, A.C., Hunt, J.L., Ashouri, N., Nugent, D., & Kelly, R.B. (2020). High-grade heart block requiring transvenous pacing associated with multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic. *HeartRhythm Case Reports*, 6 (11), 811-814.

53. Lidder, A.K., Pandit, S.A., & Lazzaro, D.R. (2020). An adult with COVID-19 kawasaki-like syndrome and ocular manifestations. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*, 20, 100875.

54. Ohno, S., Miyajima, T., Higuchi, M., Yoshida, A., Matsuda, H., Saheki, Y., ... & Matsumoto, S. (1982). Ocular manifestations of Kawasaki's disease (mucocutaneous lymph node syndrome). *American Journal of Ophthalmology*, 93 (6), 713-717.

55. Bertoli, F., Veritti, D., Danese, C., Samassa, F., Sarao, V., Rassa, N., ... & Lanzetta, P. (2020). Ocular findings in COVID-19 patients: a review of direct manifestations and indirect effects on the eye. *Journal of Ophthalmology*, 2020.

56. Puglise, J.V., Rao, N.A., Weiss, R.A., Phillips, T.M., & Marak, G.E. (1982). Ocular features of Kawasaki's disease. *Archives of Ophthalmology*, 100 (7), 1101-1103.

57. Kim, M., & Kim, S. Y. (2016). Anterior uveitis associated with Kawasaki disease-and the ophthalmologist's role. *Journal of the Korean Ophthalmological Society*, 57 (2), 296-301.

58. Wolff, A.E., Hansen, K.E., & Zakowski, L. (2007). Acute Kawasaki disease: not just for kids. *Journal of General Internal Medicine*, 22 (5), 681-684.

59. Rozo, J.C., Jefferies, J.L., Eidem, B.W., & Cook, P.J. (2004). Kawasaki disease in the adult: a case report and review of the literature. *Texas Heart Institute Journal*, 31 (2), 160.

60. Son, M.B., & Sundel, R.P. (2016). Chapter 35-Kawasaki disease. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 467-483.

61. Stankovic, K., Mialhes, P., Bessis, D., Ferry, T., Broussolle, C., & Seve, P. (2007). Kawasaki-like syndromes in HIV-infected adults. *Journal of Infection*, 55 (6), 488-494.

62. Chau, V. Q., Giustino, G., Mahmood, K., Oliveros, E., Neibart, E., Oloomi, M., ... & Mancini, D. M. (2020). Cardiogenic shock and hyperinflammatory syndrome in young males with COVID-19. *Circulation: Heart Failure*, 13 (10), e007485.

63. Vogel, T.P., Top, K.A., Karatzios, C., Hilmers, D.C., Tapia, L.I., Mocerri, P., ... & Munoz, F.M. (2021). Multisystem inflammatory syndrome in children and adults (MIS-C/A): Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*, 39 (22), 3037-3049.

64. Gatterre, P., Oualha, M., Dupic, L., Iserin, F., Bodemer, C., Lesage, F., & Hubert, P. (2012). Kawasaki disease: an unexpected etiology of shock and multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Medicine*, 38 (5), 872-878.

65. Elshamaa, M.F. (2017). Kawasaki disease: The coronary affection perspective. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 1 (1), 1-13.

66. Morris, S.B., Schwartz, N.G., Patel, P., Abbo, L., Beauchamps, L., Balan, S., ... & Godfred-Cato, S. (2020). Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection – United Kingdom and United States, March–August 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69 (40), 1450.

67. Jones, V.G., Mills, M., Suarez, D., Hogan, C.A., Yeh, D., Segal, J.B., ... & Mathew, R. (2020). COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. *Hospital Pediatrics*, 10 (6), 537-540.

68. Chopyak, V.V. (2020). Immunomodulatory therapy of COVID-19: focus on intravenous immunoglobulins. *Clinical Immunology. Allergy. Infectology*, 129 (8), 26-35 [in Ukrainian].

KAWASAKI-LIKE MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME ASSOCIATED WITH COVID-19 IN CHILDREN AND ADULTS

V.P. Maly, T.O. Delikatna, I.M. Asoyan

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

SUMMARY. *Fighting the consequences of COVID-19 is a serious and very urgent task facing modern medicine. COVID-19 often has a severe course and is accompanied by multiorgan damage, systemic immune inflammation, coagulopathy, neuroendocrine and metabolic disorders, functional and psychoemotional disorders.*

There are more reports of an increase in cases of hyperinflammatory Kawasaki-like syndrome in children and adults with COVID-19. The pathogenesis of this post-Covid syndrome has not yet been fully understood, although it has been established that it is a post-viral and immune response to SARS-CoV-2.

The symptoms of hyperinflammatory Kawasaki-like syndrome resemble Kawasaki syndrome, but there are significant differences: patients are older, more often there are signs of damage to the gastrointestinal tract, respiratory tract, heart, that is, it has systemic features and is sometimes considered a «constellation» of Kawasaki disease.

The purpose of the study was to analyze literature data and familiarize doctors with the pathogenesis, clinical picture, diagnosis of post-Covid hyperinflammatory syndrome, which mimics Kawasaki disease in patients with COVID-19, which often requires immunomodulating and other therapy options..

Key words: *coronavirus disease; COVID-19; Kawasaki syndrome; multisystem inflammatory syndrome.*

Відомості про авторів:

Малий Василь Пантелійович – д. мед. наук, професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб Харківської медичної академії післядипломної освіти; e-mail: infection@med.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2548-2467>

Делікатна Тетяна Олександрівна – асистентка кафедри інфекційних хвороб Харківської медичної академії післядипломної освіти; e-mail: delikatna@i.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1227-0863>

Асоян Ірина Миколаївна – канд. мед. наук, доцентка кафедри інфекційних хвороб Харківської медичної академії післядипломної освіти; e-mail: asoyanirina1@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0266-0411>

Information about the authors:

Maly V. P. – MD, Head of the Department of Infectious Diseases, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; e-mail: infection@med.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2548-2467>

Delikatna T. O. – Assistant at the Department of Infectious Diseases, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; e-mail: delikatna@i.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1227-0863>

Asoyan I. M. – PhD (Medicine), Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Associate Professor at the Department of Infectious Diseases; e-mail: asoyanirina1@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0266-0411>

Конфлікту інтересів немає.

The authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 28.05.2022 р.