



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED142105-116>

Научная статья

СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА, АССОЦИИРОВАННОГО С SARS-CoV-2, У ПОДРОСТКА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

© Ю.Е. Константинова¹, А.А. Вильниц^{1,2}, С.Н. Чупрова^{1,3}, А.И. Конев^{1,2},
К.И. Пшеничная^{2,4}, Д.С. Филиппова⁴

¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медикобиологического агентства, Санкт-Петербург, Россия;

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ Консультативно-диагностический центр для детей, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Константинова Ю.Е., Вильниц А.А., Чупрова С.Н., Конев А.И., Пшеничная К.И., Филиппова Д.С. Сложности дифференциальной диагностики мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2, у подростка (клинический случай) // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 2. – С. 105–116. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED142105-116>

Новая коронавирусная инфекция не теряет своей актуальности, что обусловлено повсеместной распространностью вируса, разнообразием штаммов, клинических проявлений и их последствий COVID-19. У детей одним из тяжелых осложнений новой коронавирусной инфекции является мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2 (MIS-C), который характеризуется гипервоспалительным ответом с поражением двух и более органов и систем. MIS-C требует проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями со схожей симптоматикой: бактериальными инфекциями, сепсисом, синдромом токсического шока, синдромом Кавасаки, гемофагоцитарным синдромом.

В качестве примера в статье рассматривается клинический случай MIS-C у девочки 13 лет через 4 нед. после перенесенной новой коронавирусной инфекции (подтверждена). В дебюте заболевания ведущими были проявления синдрома системного воспалительного ответа (лихорадка, повышение маркеров воспаления) с поражением сердечно-сосудистой системы, кожи и слизистых оболочек, лимфаденитом, тромбоцитопенией. По тяжести состояния ребенок требовал наблюдения и лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии. Отсутствие ожидаемого эффекта от рекомендованной терапии MIS-C (внутривенный иммуноглобулин и пульс-терапия метилпреднизолоном) в первые сутки не позволяли исключить бактериальную инфекцию, осложненную сепсисом, в приведенной клинической ситуации, поэтому было высказано предположение о сочетанном течении MIS-C и бактериальной инфекции неуточненной этиологии, что, вероятно, привело к более тяжелому течению заболевания. В исходе перенесенного MIS-C у ребенка имело место формирование длительного депрессивного состояния (диагностировано психиатром), по поводу которого пациентка получала лекарственную терапию и психологическую помощь.

Описанный случай показал сложности в формулировке заключительного диагноза ввиду наличия у пациентки нескольких симптомов и синдромов, характерных для различных заболеваний, отсутствия выявленного этиологического агента и отсутствия ожидаемого положительного эффекта при стандартной терапии заболевания. Кроме того, в катамнезе была выявлена патология, которая потребовала динамического наблюдения ребенка у нескольких профильных специалистов.

Ключевые слова: дети; мультисистемный воспалительный синдром; SARS-CoV-2; сепсис; депрессия.

Поступила: 21.02.2023

Одобрена: 17.03.2023

Принята к печати: 28.04.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED142105-116>

Research Article

DIFFICULTIES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME ASSOCIATED WITH SARS-CoV-2 IN A TEENAGER (CLINICAL CASE)

© Yulia E. Konstantinova¹, Alla A. Vilnits^{1,2}, Svetlana N. Chuprova^{1,3}, Aleksandr I. Konev^{1,2}, Ksenia I. Pshenichnaya^{2,4}, Daria S. Filippova⁴

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Disease, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

⁴ Consultative and diagnostic center for children, Saint Petersburg, Russia

For citation: Konstantinova YuE, Vilnits AA, Chuprova SN, Konev AI, Pshenichnaya KI, Filippova DS. Difficulties of differential diagnosis of multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 in a teenager (clinical case). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(2):105–116.

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED142105-116>

The new coronavirus infection does not lose its relevance, which is due to the ubiquity of the virus, the variety of strains, clinical manifestations and their consequences of COVID-19. In children, one of the severe complications of new coronavirus infection is the multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 (MIS-C), which is characterized by a hyperinflammatory response with damage to two or more organs and systems. MIS-C requires differential diagnosis with other diseases with similar symptoms: bacterial infections, sepsis, toxic shock syndrome, Kawasaki syndrome, hemophagocytic syndrome. As an example, the article considers a clinical case of MIS-C in a 13-year-old girl 4 weeks after undergoing new coronavirus infection (confirmed). At the onset of the disease, the leading manifestations were systemic inflammatory response syndrome (fever, increased markers of inflammation) with damage to the cardiovascular system, skin and mucous membranes, lymphadenitis, thrombocytopenia. According to the severity of the condition, the child required observation and treatment in the intensive care unit. The absence of the expected effect of the recommended MIS-C therapy (intravenous immunoglobulin and pulse therapy with methylprednisolone) on the first day did not allow to exclude bacterial infection complicated by sepsis in the above clinical situation, therefore, it was suggested that the combined course of MIS-C and bacterial infection of unspecified etiology, which probably led to a more severe course of the disease. In the outcome of the MIS-C the child had the formation of a long-term depressive state (diagnosed by a psychiatrist), for which the patient received drug therapy and psychological assistance.

The described case showed difficulties in the formulation of the final diagnosis due to the presence in the patient of several symptoms and syndromes characteristic of various diseases, the absence of an identified etiological agent and the absence of the expected positive effect with standard therapy of the disease. In addition, a pathology was revealed in the catamnesis, which required dynamic observation of the child by several specialized specialists.

Keywords: children; multisystem inflammatory syndrome; SARS-CoV-2; sepsis; depression.

Received: 21.02.2023

Revised: 17.03.2023

Accepted: 28.04.2023

ВВЕДЕНИЕ

Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2, впервые был описан у подростков (от англ. multisystem inflammatory syndrome in children — MIS-C) учеными из Великобритании в начале пандемии новой коронавирусной инфекцией (НКИ; от англ. coronavirus disease 2019 — COVID-19) [11]. По данным литературы, 50–80 % детей с MIS-C требуют экстренной госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в связи с развитием неотложных состояний [1, 2, 7, 12]. В настоящее время данный синдром встречается в различных возрастных когортах, включая новорожденных и молодых взрослых, но значительно реже, чем у детей и подростков.

Механизмы развития заболевания до конца неизвестны, клиническая картина разнообразна. Известно, что MIS-C развивается через 2–8 нед. после перенесенного COVID-19 у детей и подростков [в Российской Федерации — подростки до 18 лет, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) — до 19 лет, в США — до 21 года] и характеризуется гипервоспалительным ответом с поражением двух и более органов и систем. При этом при обследовании не выявляются этиологически значимые возбудители, объясняющие клиническую картину заболевания. К наиболее характерным симптомам MIS-C относится кардиальная дисфункция, которая диагностируется, по данным разных авторов, у 50–90 % пациентов. Проявления кардиальных нарушений при MIS-C разнообразны и могут быть представлены наличием аритмии (12 %), гипотонии (75–94 %) или даже шока (32–76 %).

При трансторакальной эхокардиографии (Эхо-КГ) выявляется нарушение функции левого желудочка, дилатация и/или аневризмы коронарных артерий, митральная регургитация, перикардиальный выпот [2, 8, 13].

В литературе представлены скучные данные по отдаленным последствиям MIS-C. Чаще всего MIS-C имеет благоприятный исход. Маркеры эндотелиального повреждения нормализуются к 6 нед. после выписки пациентов из стационара. У большинства детей с поражением сердца наблюдается восстановление функции желудочков, регресс аневризм коронарных артерий и разрешение аритмий к 1–6 мес. после выздоровления. У некоторых подростков встречаются психические расстройства, требующие психологической помощи и лекарственной коррекции (к наиболее серьезным нарушениям относятся посттравматическое стрессовое расстройство, депрессия и т. д.) [9]. Летальность составляет 0,8–1,7 % [4, 5].

В настоящей статье представлен случай MIS-C у девочки-подростка, в исходе которого отмечалось формирование длительного депрессивного состояния, потребовавшего продленной медикаментозной терапии и психологической помощи.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка, 13 лет, поступила в приемное отделение ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА» на 4-е сутки заболевания с диагнозом «инфекционный мононуклеоз».

Из анамнеза заболевания известно, что девочка заболела остро, когда повысилась температура тела до 39,1 °C, появились боли в шее справа. В связи с сохраняющейся фебрильной лихорадкой (максимально до 40,1 °C) в последующие дни и ухудшением общего самочувствия девочка была госпитализирована на 4-е сутки заболевания.

За 4 нед. до настоящего эпизода заболевания пациентка перенесла подтвержденную НКИ (легкое течение: субфебрильная лихорадка, головная боль, аносmia). В семье инфекционных больных не было. В 2008 г. перенесла иерсиниоз (тяжелая форма).

Анамнез жизни: растет и развивается по возрасту. Наблюдаются неврологом: нестабильность шейного отдела позвоночника, нарушение сна, вазовагальные синкопальные состояния. В ноябре 2020 г. отмечался эпизод диспепсии (наблюдалась гастроэнтерологом). Привита по возрасту. Пищевая аллергия (неуточненная). Наследственность не отягощена.

При поступлении (первые сутки госпитализации) общее состояние средней степени тяжести за счет общеинфекционного синдрома. Сознание ясное, выраженная слабость, вялость. Кожные покровы бледные, на ладонях и стопах элементы по типу эритемы, участки гиперпигментации, на тыльной стороне кисти царапины. Умеренные катаральные явления, хейлит. Острый двусторонний конъюнктивит, склерит. Отеков нет. Переднешейный лимфузел справа до 6,0 см в диаметре, умеренно болезненный при пальпации, гиперемии кожи нет, флюктуация не определяется, остальные группы лимфузлов не увеличены. Гепатомегалия +2,0 см из-под края реберной дуги. В остальном — без особенностей.

Лабораторно при поступлении в клиническом анализе крови тенденция к тромбоцитопении, при нормальном уровне лейкоцитов нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, лимфопения, ускоренная СОЭ. В биохимическом анализе крови повышение уровня С-реактивного белка (СРБ). В коагулограмме повышение уровня

фибриногена, Д-димера. ПЦР отделяемого из носоглотки на SARS-CoV-2 — отрицательно. Показатели клинического анализа крови, системы гемостаза и биохимические маркеры представлены в табл. 1 и 2.

С учетом анамнестических и клинико-лабораторных данных в качестве рабочего диагноза рассматривался вариант течения бактериальной инфекции, в связи с чем с момента поступления была начата инфузионная, антибактериальная

Таблица 1 / Table 1

Динамика уровня некоторых показателей клинического анализа крови и СОЭ (венозная кровь) у пациентки 13 лет в период госпитализации

Dynamics of the level of some indicators of complete blood count and ESR (venous blood) in a 13-year-old girl during hospitalization

Показатель / Parameter	Сутки госпитализации / Day of hospitalization						
	0	2	4	5 (АБ) / 5 (AB)	7	10	27
Er, $\times 10^{12}$ (N 3,5–4,7)	4,65	3,63	3,2	3,19	3,49	4,22	4,45
Hb, г/л (N 110–145)	129	103	92	92	99	121	125
Tr, $\times 10^{12}$ (N 160–390)	118	94	221	207	371	786	227
L, $\times 10^9$ (N 4,5–13,5)	5,9	9,0	27,6	24,2	17,7	8,3	6,1
Ne, абс. (N 1,6–7,0)	5,4	7,7	26,4	22,8	14,9	4,3	3,3
Ly, абс. (N 1,08–5,4)	0,2	1,1	0,6	0,9	1,8	3,3	2,3
П/я, % / Sh. n., % (N 0,0–6,0)	33	26	45	14	6	6	3
C/я, % / Seg. n., % (N 35,5–70,0)	57	58	53	80	75	40	60
Ly, % (N 24,0–54,0)	7	12	1	4	8	36	30
СОЭ, мм/ч / ESR, mm/h (N 2–15)	5	37	58	41	53	13	11

Примечание. АБ — смена антибактериальной терапии; Er — эритроциты; Hb — гемоглобин; Tr — тромбоциты; L — лейкоциты; Ne — нейтрофилы; Ly — лимфоциты; П/я — палочкоядерные нейтрофилы; С/я — сегментоядерные нейтрофилы; СОЭ — скорость оседания эритроцитов. Note. AB — change of antibacterial therapy; Er — red blood cells; Hb — hemoglobin; Tr — platelets; L — white blood cells; Ne — neutrophils; Ly — lymphocytes; Sh. n. — shaped neutrophils; Seg. n. — segmented neutrophils; ESR — erythrocyte sedimentation rate.

Таблица 2 / Table 2

Динамика уровня биохимических маркеров острого воспаления и функции печени, а также показателей коагулограммы у девочки 13 лет в течение госпитализации

Dynamics of the level of biochemical markers of acute inflammation and liver function, as well as coagulation profile indicators in a 13-year-old girl during hospitalization

Показатель / Parameter	Сутки госпитализации / Day of hospitalization						
	0	3	4	5 (АБ) / 5 (AB)	7	16	20
СРБ, мг/л / CRP, mg/l (N 0–5)	199,5	430	444	259,7	134	3,2	1,4
Ферритин, мкг/дл / Ferritin, $\mu\text{g}/\text{dl}$, (N 2,2–18,0)	12,3	11,5	—	—	20,6	7,2	—
Прокальцитонин, нг/мл / Procalcitonin, ng/ml	0,55	1,23	—	—	0,21	—	—
АЛТ, ед/л / ALT, U/L (N 0–40)	22	17	14,3	12,8	16	40	—
АСТ, ед/л / AST, U/L (N 0–38)	35	18	15	15	16	36	—
Общий белок, г/л / Total protein, g/l (N 60–83)	57	56	65,7	67,7	60	—	—
Альбумин, г/л / Albumin, g/l (N 38–54)	35,2	29,5	31	32	33,1	—	—
Д-димер, мкг/мл / D-dimer, $\mu\text{g}/\text{ml}$ (N $\leq 0,5$)	—	3,38	—	—	3,77	—	<1,0
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/l (N 2–4)	7,7	6,9	—	—	6,5	2,8	3,3
МНО / INR (N 0,95–1,0)	1,22	1,37	—	—	1,17	0,87	0,87
АЧТВ, с / APTT, sec. (N24–35)	29,4	40,4	—	—	34,1	27,0	27,6

Примечание. АБ — смена антибактериальной терапии; СРБ — С-реактивный белок; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; МНО — международное нормализованное отношение; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время. Note: AB — change of antibacterial therapy; CRP — C-reactive protein; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; INR — international normalized ratio; APTT — activated partial thromboplastin time.

[цефотаксим в дозе 130 мг/(кг·сут) внутривенно в 3 введения], симптоматическая терапия.

Несмотря на проводимую терапию, на 2-е сутки стационарного пребывания у пациентки отмечалось резкое ухудшение состояния за счет развития артериальной гипотензии, преимущественно за счет снижения диастолического давления (88/43 мм рт. ст.), появления признаков систолической дисфункции левого желудочка [снижение фракции выброса (ФВ) до 47 % по Тейхольцу], что потребовало вазопрессорной и инотропной поддержки. Параклинически отмечалось нарастание лейкоцитоза, анемия, тромбоцитопения, выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы влево до юных форм, ускоренная СОЭ; нарастание уровней СРБ, ферритина, креатинфосфокиназы, креатинфосфокиназы МВ, гипоальбуминемия, повышение протромбинина, признаки гипокоагуляции в коагулограмме. В связи с ухудшением состояния пациентка экстренно переведена в ОРИТ.

Учитывая динамику развития заболевания, перенесенную НКИ за несколько недель до настоящей госпитализации, подростковый возраст, стойкую лихорадку в течение 5 дней, выраженную параклиническую активность, поражение более двух органов и систем (поражение кожи и слизистых оболочек, дыхательных путей, сердечно-сосудистой системы, лимфаденит, тромбцитопения) заподозрен MIS-C (согласно критериям ВОЗ). В связи с предполагаемым диагнозом в первые сутки госпитализации назначен внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) человека нормальный в дозе 2 мг/(кг·сут) однократно, пульс-терапия метилпреднизолоном 3 сут, антиагреганты (ацетилсалicyловая кислота в дозе 200 мг в сутки в 2 приема с последующим снижением дозы и отменой), антикоагулянты (далтепарин натрия по 2500 МЕ 2 раза в сутки).

Для исключения иных, в том числе инфекционных, причин проявлений заболевания для окончательного подтверждения диагноза MIS-C, требовалось проведение дифференциальной диагностики с генерализованной бактериальной либо бактериально-вирусной инфекцией, осложненной синдромом системного воспалительного ответа.

В табл. 3 приведены данные этиологического обследования: методом иммуноферментного анализа крови выявлены IgG к цитомегаловирусу, острофазные антитела к вирусу Эпштейна – Барр и цитомегаловирусу не обнаружены, таким образом, инфекционный мононуклеоз был исключен.

Имеющиеся клинико-лабораторные данные не могли быть объяснены наличием возбудителей респираторного хламидиоза и респираторно-

го микоплазмоза, поэтому данные возбудители не были расценены как причина возникшего заболевания у пациентки. Кроме того, IgG появляются не ранее 10–14 дней от начала заболевания и могут сохраняться более месяца, следовательно, диагностической роли в острый период инфекционного процесса не имеют. Отсутствие IgM к *Yersinia pseudotuberculosis* и *Yersinia enterocolitica* (суммарные) и наличие IgG на 4-е сутки заболевания, а затем исчезновение IgG в динамике через 14 дней также не позволяет расценивать данных возбудителей в качестве этиологического агента.

В связи с резко возрастающей параклинической активностью, сохранением фебрильной лихорадки на 5-е сутки госпитализации (в том числе после проведенной терапии ВВИГ и пульс-терапии метилпреднизолоном) была произведена смена антибактериальной терапии цефалоспоринами на меропенем [в дозе 60 мг/(кг·сут)]. На 8-е сутки госпитализации (третий сутки после смены терапии) девочка перестала лихорадить, наметилась тенденция к снижению маркеров воспаления. Эффективность проводимой антибактериальной терапии и отсутствие ожидаемого эффекта от общепринятой терапии MIS-C (ВВИГ и пульс-терапия метилпреднизолоном) в первые сутки госпитализации не позволяли полностью исключить бактериальную инфекцию в данной клинической ситуации. Было также высказано предположение о сочетанном течении MIS-C и бактериальной инфекции, где неуточненный этиологический агент выступил в роли триггера для развития MIS-C и, вероятно, привел к более тяжелому течению синдрома на фоне гипервоспалительного иммунного ответа после перенесенной НКИ. Положительный ответ на карбапенемы позволил отказаться от следующей ступени терапии MIS-C, когда, согласно зарубежным и отечественным рекомендациям, при отсутствии эффекта от глюокортикоидов (ГКС) и ВВИГ необходимо назначать генно-инженерные биологические препараты.

Методом спиральной компьютерной томографии (КТ) мягких тканей шеи и органов грудной полости (2-е сутки госпитализации) исключены пневмония, заглоточный абсцесс, гнойный лимфаденит. В динамике на 7-е сутки госпитализации отмечалась КТ-картина малого двустороннего гидроторакса (объемом до 100 мл), небольшого количества жидкости в полости перикарда (толщина слоя жидкости сзади-книзу от сердца до 7 мм, а также около восходящей аорты). На Эхо-КГ (2-е сутки госпитализации) — митральная регургитация I-II степени. В полости перикарда физиологическое количество

Таблица 3 / Table 3

Результаты бактериологического и вирусологического исследования у девочки 13 лет в течение госпитализации
Results of bacteriological and virological examination in a 13-year-old girl A. during hospitalization

Сроки забора материала, с. з./с. г./Material collection time, d. h/d. o. d.	Выявляемый возбудитель / Detectable pathogen	Метод исследования (материал) / Research method (material)	Результаты исследования / Research results	Комментарии / Comments
1/4	Вирус Эпштейн–Барр; цитомегаловирус; SARS-CoV-2; <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> и <i>Yersinia enterocolitica</i> / Epstein–Barr virus; cytomegalovirus; SARS-CoV-2; <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> and <i>Yersinia enterocolitica</i>	ИФА (сыворотка крови) / ELISA (blood serum)	IgM, IgG к вирусу Эпштейна – Барр — отрицательно; IgM к цитомегаловирусу — положительно; IgG к цитомегаловирусу SARS-CoV-2 — положительно. IgM к <i>Y. pseudotuberculosis</i> и <i>Y. enterocolitica</i> суммарные — положительно / IgM, IgG to Epstein–Barr virus is negative; IgM to cytomegalovirus is negative; IgG to cytomegalovirus is positive; IgG to SARS-CoV-2 is positive. IgM to <i>Y. pseudotuberculosis</i> and <i>Y. enterocolitica</i> (combined) are positive	Обнаружены антитела класса G к цитомегаловирусу и SARS-CoV-2 (свидетельствуют о ранее перенесенной инфекции), антител к вирусу Эпштейна – Барр не обнаружено. Обнаружены острофазные антитела (класса M) к <i>Y. pseudotuberculosis</i> и <i>Y. enterocolitica</i> (суммарные) / IgG to cytomegalovirus and SARS-CoV-2 were detected (indicating a previous infection), antibodies to the Epstein–Barr virus were not detected. Acute-phase antibodies (IgM) to <i>Y. pseudotuberculosis</i> and <i>Y. enterocolitica</i> were detected (total)
6/10	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i>	ИФА (сыворотка крови) / ELISA (blood serum)	IgM к <i>M. pneumoniae</i> — сомнительно; IgG к <i>M. pneumoniae</i> — положительно; IgM к <i>C. pneumoniae</i> — отрицательно; IgG к <i>C. pneumoniae</i> — положительно / IgM to <i>M. pneumoniae</i> — gray zone; IgG to <i>M. pneumoniae</i> — positive; IgM to <i>C. pneumoniae</i> — negative; IgG to <i>C. pneumoniae</i> — positive	Обнаружены острофазные антитела (класса M) к <i>M. pneumoniae</i> в недостаточном для подтверждения течения инфекции титре. Обнаружены антитела G к <i>C. pneumoniae</i> (свидетельствуют о ранее перенесенной инфекции) / Acute-phase antibodies (IgM) to <i>M. pneumoniae</i> were detected in a titer insufficient to confirm the course of the infection. Detected IgG to <i>C. pneumoniae</i> (indicate a previous infection)
15/19	Возбудители иерсиниоза и псевдотуберкулеза / Causative agents of yersiniosis and pseudotuberculosis	ИФА (сыворотка крови) / ELISA (blood serum)		В динамике антитела к возбудителям иерсиниоза и туберкулеза не обнаружены (первоначальный положительный результат к острофазным антителам может свидетельствовать о перекрестной реакции и неспецифическом воспалении в организме) / In dynamics, antibodies to the causative agents of yersiniosis and pseudotuberculosis were not detected (an initial positive result for acute-phase antibodies may indicate a cross-reaction and nonspecific inflammation in the body)

Окончание таблицы 3 / Table 3 continued

Сроки забора материала, с. з./с. г. / Material collection time, d. h./d. o. d.	Выявляемый возбудитель / Detectable pathogen	Метод исследования (материала) / Research method (material)	Результаты исследования / Research results	Комментарии / Comments
3/7	Возбудители иерсиниоза, псевдотуберкулеза, сальмонеллеза, шигеллеза / Causative agents of yersiniosis and pseudotuberculosis, salmonellosis, shigellosis	РНГА с кишечной группой, иерсиниозным диагностиком (сыворотка крови) / IHAR with intestinal group, yersiniosis diagnostic (blood serum)	Антитела к <i>Shigella flexneri</i> сероваров 1–6, <i>Shigella sonnei</i> , <i>Y. enterocolitica</i> серовара O9, <i>Y. pseudotuberculosis</i> , <i>Salmonella</i> spp. — отрицательно / Antibodies to <i>Shigella flexneri</i> serotype 1–6, <i>Shigella sonnei</i> , <i>Y. enterocolitica</i> serotype O9, <i>Y. pseudotuberculosis</i> , <i>Salmonella</i> spp. are negative	—
1/4	Энтеровирусы / Enteroviruses	m-PCK (сыворотка крови) / m-CBR (blood serum)	Энтеровирусы Кохсаки и ECHO, типы 68–71 — титр диагностически незначимый / Coxsackie-virus and virus ECHO, enterovirus's types 68–71 — the titer is diagnostically insignificant	—
1/4	Патогенная и условно-патогенная флора / Pathogenic and opportunistic pathogenic microflora	Бактериологический (отделяемое из носоглотки) / Bacteriological method (discharge from the nasopharynx)	Выявлена нормобиота / Normal flora	—
1/4	Патогенная флора	Бактериологический (кровь) / Bacteriological method (blood)	Материал стерильный / Sterile	—
1/4	Патогенная флора	Бактериологический (моча) / Bacteriological method (blood)	Материал стерильный / Sterile	—

Примечание. с. г. — сутки госпитализации; с. з. — сутки от начала заболевания; ИФА — иммуноферментный анализ; РНГА — реакция непрямой гемагглютинации; м-PCK — модифицированная реакция связывания комплемента.

Note. d. h. — day of hospitalization; d. o. d. — days from the onset of the disease; ELISA — enzyme immunoassay; IHAR — indirect hemagglutination reaction; m-CBR — modified complement binding reaction.

жидкости. Признаки систолической дисфункции левого желудочка (снижение ФВ до 47 % по Тейхольцу). Подтверждения перикардита, вальвулита, поражения коронарных артерий нет.

Наличие жидкости в плевральных полостях и в полости перикарда было расценено как полисерозит (что характерно для MIS-C, встречается у 24–57 % пациентов [14]). По данным ультразвукового исследования легких и Эхо-КГ на 17-е сутки госпитализации признаки плеврального и перикардиального выпотов не обнаружены.

Результаты ЭКГ в течение госпитализации:

2-е сутки — синусовая тахикардия (на фоне фебрильной температуры тела);

6-е сутки — синусовая аритмия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 75–100 уд./мин, эпизоды миграции водителя ритма;

10-е сутки — правопредсердная брадикардия с ЧСС 53 уд./мин;

20-е сутки — правопредсердный ритм с ЧСС 64–86 уд./мин. На вдохе восстановление синусового ритма.

В связи с зарегистрированными на ЭКГ признаками дисфункции синусового узла (правопредсердный ритм, брадикардия, эпизоды миграции водителя ритма) на 20-е сутки госпитализации проведено суточное холтеровское мониторирование ЭКГ. По результатам исследования выявлено незначительное снижение средней дневной иочной ЧСС на фоне повышения уровня парасимпатических влияний на сердечный ритм, эпизоды предсердного ритма, регистрирующиеся преимущественно в период ночного сна, что было расценено как признаки дисфункции синусового узла на фоне вегетативного дисбаланса.

На фоне проводимой терапии в ОРИТ на 8-е сутки госпитализации отмечалась положительная динамика в виде нормализации температуры тела, стабилизации гемодинамики (ЧСС и артериальное давление в пределах нормы без гемодинамической поддержки, ФВ 78 %), угасания сыпи через шелушение, купирования катаральных явлений, регресса лимфаденита, интоксикация и астенический синдром в динамике уменьшились, значительно улучшилось самочувствие, скорректирована гипоальбуминемия. В связи с улучшением состояния пациентка была переведена в профильное отделение.

В инфекционном отделении состояние стабильное, подъемов температуры не зафиксировано, периодически отмечалась головная боль, купировалась самостоятельно, улучшился аппетит, экзантема на ладонях и стопах полностью угасла через шелушение, эпизодов гипотонии в отделении не было.

Лабораторные показатели нормализовались к 3-й неделе пребывания в стационаре: в клиническом анализе крови отмечался тромбоцитоз, нормализация клеток белой и красной крови. Уровень СРБ со снижением до нормы, нормализация показателей гемостаза, альбумина, прокальцитонина, ферритина.

На 28-е сутки госпитализации девочка выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение педиатра, кардиолога, невролога.

В катамнезе через 1 г. 4 мес. после выписки из стационара пациентка обследована в СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей» для исключения формирования хронической патологии, поражения системы гемостаза, сердечно-сосудистой и нервной систем. На момент обследования девочка предъявляла жалобы на повышенную утомляемость, слабость, снижение внимательности, повышенную потливость в ночное время; по поводу диагностированного депрессивного состояния (после обследования у психиатра) получала хлорпротиксен, занималась с психологом. В течение времени, прошедшего с момента перенесенного MIS-C, отмечалось 2 эпизода острой респираторной инфекции (неуточненной этиологии) и повторный эпизод подтвержденной НКИ в феврале 2022 г. (через 1 год после MIS-C). В ходе проведенного комплексного обследования по данным ЭКГ сохранились эпизоды брадикардии до 50–56 уд./мин при нормальных показателях Эхо-КГ; гематологических нарушений не выявлено, по заключению невролога — проявления астенического синдрома. Рекомендованы общеукрепляющие мероприятия, продолжить занятия с психологом, наблюдение педиатра, невролога, кардиолога по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение существующих критериев постановки диагноза MIS-C в реальной клинической практике может вызывать затруднение в диагностике MIS-C, так как разнообразная клиническая картина в совокупности с лихорадкой и маркерами воспаления может наблюдаться при различных заболеваниях (синдром Кавасаки, гемафагоцитарный синдром), в том числе и инфекционных (например, инфекционный мононуклеоз, иерсиниоз, псевдотуберкулез, скарлатина). В связи с этим MIS-C, скорее, является диагнозом исключения, при отрицательных результатах обследований на предмет вероятных инфекций и исключения системных заболеваний. При этом отсутствие этиологического агента не может полностью исключать и течение генерализованной инфекции, осложненной синдро-

мом системного воспалительного ответа, а ранняя диагностика заболевания у пациента влияет на свое временное начало терапии (которая значительно отличается при MIS-C и других схожих состояниях) и, соответственно, способствует благоприятному исходу заболевания. В приведенном случае продемонстрировано разнообразие клинической симптоматики (лихорадка, синдром экзантемы, двусторонний негнойный конъюнктивит, склерит, хейлит, лимфаденит, полисерозит, гепатомегалия, нарушение ритма сердца; повышение маркеров воспаления), характерной как для MIS-C, так и для других инфекционных заболеваний, а отсутствие эффекта от стандартной терапии MIS-C ВВИГ, ГКС и антикоагулянтов, отсутствие положительного эффекта от стартовой эмпирической антибактериальной терапии цефалоспоринами приводило к затруднению в формулировке заключительного диагноза. В связи с этим нельзя исключить, что развитие у пациентки гипервоспалительной реакции было обусловлено сочетанным воздействием нескольких факторов: перенесенной НКИ и, учитывая положительный эффект от применения карбапенемов, наличием бактериального агента, верифицировать который, к сожалению, не удалось.

Хотелось бы отметить, что девочка перенесла подтвержденную НКИ дважды: в декабре 2020 г. и в феврале 2022 г. Оба эпизода пациентка перенесла в легкой форме, но после первого эпизода НКИ у пациентки развился MIS-C. Есть данные, что частота развития синдрома зависит от циркулирующего штамма. Так, количество случаев MIS-C при штамме «альфа» было на 95 % больше, чем при штамме «омикрон» [3]. В приведенном случае, с учетом эпидемиологической ситуации, у девочки первый эпизод НКИ, вероятно, был вызван штаммом «альфа», а второй — штаммом «омикрон». Это позволяет судить не только о генетических особенностях пациента (предрасположенность к гипервоспалительному ответу на инфекцию), но и о генетической характеристике вируса, способного запускать выраженный иммунный ответ зараженного.

В нашем наблюдении представлен один из возможных вариантов отдаленных последствий после перенесенного MIS-C.

Депрессия, диагностированная у пациентки в приведенном клиническом случае, могла быть вызвана стрессом, связанным с социальной изоляцией, психологическим воздействием нового тяжелого и потенциально смертельного заболевания, опасений по поводу заражения других и стигматизацией заболевания. Есть также данные о возможной связи депрессии с иммунным ответом на SARS-CoV-2. Проникновение вируса в организм вызывает мест-

ную и системную продукцию цитокинов, хемокинов и других медиаторов воспаления. В основе механизмов, приводящих к психическим расстройствам, может лежать нарушение гематоэнцефалического барьера, нарушение нейротрансмиссии, дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, активация микроглии на фоне инфекции [10].

Учитывая сохранение симптоматики в течение длительного времени после выздоровления, также нельзя исключить и развитие у данной пациентки постковидного синдрома (Long COVID или post-COVID-19 syndrome), который характеризуется разнообразием клиники, в том числе со стороны нервной системы [6, 15].

На настоящий момент времени отдаленные последствия MIS-C малоизучены, так как требуется больше времени для наблюдения за реконвалесцентами. Представленный пример как раз иллюстрирует одни из возможных отдаленных последствий MIS-C у подростков, что доказывает необходимость изучения данной проблемы в будущем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный случай показал сложности в формулировке заключительного диагноза, что было обусловлено наличием у пациентки нескольких симптомов и синдромов, характерных для различных заболеваний, отсутствием достоверной верификации этиологического агента, объясняющего имеющуюся симптоматику, и эффекта от рекомендованной при MIS-C терапии. Кроме того, в катамнезе была выявлена патология, которая потребовала динамического наблюдения за состоянием ребенка у нескольких профильных специалистов: кардиолога с проведением кардиологического обследования и психиатра с обеспечением психологической поддержки и лекарственной коррекции возникшего психического расстройства.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лобзин Ю.В., Вильниц А.А., Костик М.М., и др. Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией: нерешенные проблемы // Журнал инфектологии. 2021. Т. 13, № 1. С. 13–20. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20
2. Belhadjer Z., Méot M., Bajolle F., et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children in the context of global SARS-CoV-2 pandemic // Circulation. 2020. Vol. 142, No. 5. P. 429–436. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360
3. Cohen J.M., Carter M.J., Cheung C.R., et al. Lower risk of multisystem inflammatory syndrome in children with the delta and omicron variants of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 // Clin Infect Dis. 2023. Vol. 76, No. 3. P. e518–e521. DOI: 10.1093/cid/ciac553
4. Davies P., Evans C., Kanthimathinathan H.K., et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study // The Lancet Child Adolesc Health. 2020. Vol. 4, No. 9. P. 669–677. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30215-7
5. Godfred-Cato S., Bryant B., Leung J., et al. COVID-19 associated multisystem inflammatory syndrome in children United States, March–July 2020 // Morb Mortal Wkly Rep. 2020. Vol. 69, No. 32. 1074–1080. DOI: 10.15585/mmwr.mm6932e2
6. Kennedy F.M., Sharma S. COVID-19, the heart and returning to physical exercise // Occup Med. 2020. Vol. 70, No. 7. P. 467–469. DOI: 10.1093/occmed/kqaa154
7. Kunal S., Ish P., Sakthivel P., et al. The emerging threat of multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) in COVID-19: A systematic review // Heart and Lung. 2022. Vol. 54. P. 7–18. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2022.03.007
8. Matsubara D., Kauffman H.L., Wang Y., et al. Echocardiographic findings in pediatric multisystem inflamma-
- tory syndrome associated with COVID-19 in the United States // J Am Coll Cardiol. 2020. Vol. 76, No. 17. P. 1947–1961. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.056
9. Mazza M.G., De Lorenzo R., Conte C., et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors // Brain Behav Immun. 2020. Vol. 89. P. 594–600. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.07.037
10. Meherali S., Punjani N., Louie-Poon S., et al. Mental health of children and adolescents amidst COVID-19 and past pandemics: a rapid systematic review // Int J Environ Res Public Health. 2021. Vol. 18, No. 7. ID 3432. DOI: 10.3390/ijerph18073432
11. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C., et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic // The Lancet. 2020. Vol. 395, No. 10237. P. 1607–1608. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1
12. Shaiba L.A., More K., Hadid A., et al. Multisystem inflammatory syndrome in neonates: A systematic review // Neonatology. 2022. Vol. 119. P. 405–413. DOI: 10.1159/000524202
13. Theocharis P., Wong J., Pushparajah K., et al. Multimodality cardiac evaluation in children and young adults with multisystem inflammation associated with COVID-19 // Eur Heart J – Cardiovasc Imaging. 2021. Vol. 22, No. 8. P. 896–903. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa212
14. Valverde I., Singh Y., Sanchez-de-Toledo J., et al. Acute cardiovascular manifestations in 286 children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 infection in Europe // Circulation. 2021. Vol. 143, No. 1. P. 21–32. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050065
15. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments // Infect Dis. 2021. Vol. 53, No. 10. P. 737–754. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397

REFERENCES

1. Lobzin YuV, Vilnits AA, Kostik MM, et al. Pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with a new coronavirus infection: unresolved issues. *Journal Infectology*. 2021;13(1):13–20. (In Russ.) DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20
2. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360
3. Cohen JM, Carter MJ, Cheung CR, et al. Lower risk of multisystem inflammatory syndrome in children

- with the delta and omicron variants of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Clin Infect Dis.* 2023;76(3):e518–e521. DOI: 10.1093/cid/ciac553
4. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *The Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(9):669–677. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30215-7
 5. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, et al. COVID-19 associated multisystem inflammatory syndrome in children United States, March–July 2020. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(32):1074–1080. DOI: 10.15585/mmwr.mm6932e2
 6. Kennedy FM, Sharma S. COVID-19, the heart and returning to physical exercise. *Occup Med.* 2020;70(7): 467–469. DOI: 10.1093/occmed/kqaa154
 7. Kunal S, Ish P, Sakthivel P, et al. The emerging threat of multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) in COVID-19: A systematic review. *Heart and Lung.* 2022;54:7–18. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2022.03.007
 8. Matsubara D, Kauffman HL, Wang Y, et al. Echocardiographic findings in pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in the United States. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(17):1947–1961. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.056
 9. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun.* 2020;89:594–600. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.07.037
 10. Meherali S, Punjani N, Louie-Poon S, et al. Mental health of children and adolescents amidst COVID-19 and past pandemics: a rapid systematic review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(7):3432. DOI: 10.3390/ijerph18073432
 11. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *The Lancet.* 2020;395(10237):1607–1608. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1
 12. Shaiba LA, More K, Hadid A, et al. Multisystemic inflammatory syndrome in neonates: A systematic review. *Neonatology.* 2022;119:405–413. DOI: 10.1159/000524202
 13. Theocharis P, Wong J, Pushparajah K, et al. Multi-modality cardiac evaluation in children and young adults with multisystem inflammation associated with COVID-19. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging.* 2021;22(8):896–903. DOI: 10.1093/eihci/jeaa212
 14. Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, et al. Acute cardiovascular manifestations in 286 children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 infection in Europe. *Circulation.* 2021;143(1):21–32. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050065
 15. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis.* 2021;53(10):737–754. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397

◆ Информация об авторах

*Юлия Евгеньевна Константинова – мл. научн. сотр. научно-исследовательского отдела интенсивной терапии неотложных состояний. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА», Санкт-Петербург. eLibrary SPIN: 6301-2354; e-mail: yulia.konstantinova23@mail.ru

Алла Ароновна Вильниц – д-р мед. наук, заведующая научно-исследовательским отделом интенсивной терапии неотложных состояний, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА», Санкт-Петербург, Россия; доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 8832-1211; e-mail: vilnitz@mail.ru

◆ Information about the authors

*Yulia E. Konstantinova – Junior Researcher of the Research Department of Intensive Care of Emergency Conditions. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Disease, Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 6301-2354; e-mail: yulia.konstantinova23@mail.ru

Alla A. Vilnits – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Head of the Research Department of Intensive Care of Emergency Conditions, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Disease, Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russia; Associate Professor, Department of Infectious Diseases in Children of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russia, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 8832-1211; e-mail: vilnitz@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Информация об авторах

Светлана Николаевна Чупрова – канд. мед. наук, ст. научн. сотр. научно-исследовательского отдела функциональных и лучевых методов диагностики, детский врач-кардиолог, врач функциональной диагностики, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА», Санкт-Петербург, Россия; доцент кафедры педиатрии и детской кардиологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 8696-7178; e-mail: svetlana_ch_70@mail.ru

Александр Иванович Конев – заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА», Санкт-Петербург, Россия; ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 7458-6203; e-mail: icdrkonev@yandex.ru

Ксения Ивановна Пшеничная – д-р мед. наук, профессор кафедры детских болезней им. проф. И.М. Воронцова, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; врач-гематолог, СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей», Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 8603-5705, e-mail: kpshenichnaya@yandex.ru

Дарья Сергеевна Филиппова – врач-педиатр, врач-пульмонолог. СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: daryafilippova@bk.ru

◆ Information about the authors

Svetlana N. Chuprova – MD, PhD, Senior Researcher Associate of the Research Department of Rehabilitation and Rehabilitation Therapy, Pediatric Cardiologist, Functional Diagnostics Doctor, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Disease, Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russia; Associate Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Cardiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russia, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 8696-7178; e-mail: svetlana_ch_70@mail.ru

Aleksandr I. Konev – Head of the Intensive Care Unit, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Disease, Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russia; Assistant Professor of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Pediatrics of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russia, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 7458-6203; e-mail: icdrkonev@yandex.ru

Ksenia I. Pshenichnaya – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Vorontsov Department of Children's Diseases, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russia, Saint Petersburg, Russia; Hematologist, Consultative and Diagnostic Center for Children, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 8603-5705; e-mail: kpshenichnaya@yandex.ru

Daria S. Filippova – Pediatrician, Pulmonologist. Consultative and Diagnostic Center for Children, Saint Petersburg, Russia. E-mail: daryafilippova@bk.ru