

УДК 616-022-12

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОДХОДЫ К МУЛЬТИСИСТЕМНОМУ ВОСПАЛИТЕЛЬНОМУ СИНДРОМУ И АНАЛОГИЧНЫМ СОСТОЯНИЯМ

© 2023 г. А. Эмами<sup>1</sup>, С. А. Егане<sup>2</sup>, Х. А. Мохаммади<sup>3</sup>, Т. Шахбази<sup>2</sup>. \*

<sup>1</sup>Хамаданский университет медицинских наук, Хамадан, Иран

<sup>2</sup>Исследовательская группа по нейрохирургии, студенческий исследовательский комитет,  
Хамаданский университет медицинских наук, Хамадан, Иран

<sup>3</sup>Студенческий исследовательский комитет, медицинский факультет  
Хамаданского университета медицинских наук, Хамадан, Иран

\*e-mail: shahbazi.taha@yahoo.com

Поступила в редакцию 02.01.2023 г.

После доработки 04.01.2023 г.

Принята к публикации 09.02.2023 г.

Мультисистемный воспалительный синдром (MIS-C, multisystem inflammatory syndrome in children) может возникнуть у детей, страдающих тяжелым острым респираторным заболеванием, вызванным коронавирусом 2-го типа (SARS-CoV-2). Клинически характеристики MIS-C проявляются поражением двух или более органов, лихорадкой, тяжестью заболевания, лабораторно подтвержденным воспалением и лабораторно или эпидемиологически подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2. MIS-C имеет несколько схожих черт с болезнью Kawasaki, последующим гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом/синдромом активации макрофагов и синдромом токсического шока. Связь между MIS-C и инфекцией SARS-CoV-2 указывает на причину постинфекционной иммунологической дисрегуляции. Учитывая вероятность быстрого клинического ухудшения, рекомендуется проводить лечение пациентов с MIS-C в педиатрическом отделении интенсивной терапии. В зависимости от клинической картины рекомендуется определенная иммуномодулирующая терапия. Необходимы дополнительные исследования, чтобы определить связь между MIS-C и иммунологической реакцией на вакцины SARS-CoV-2, которые создаются в настоящее время. Были разработаны многочисленные терапевтические методы для лечения MIS, ассоциированного с COVID-19, у детей (MIS-C), полное выяснение его этиологии требует дальнейших исследований. В этом обзоре мы внимательно рассматриваем и обобщаем ранее опубликованные методы лечения.

**Ключевые слова:** COVID-19, MIS-C, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

**DOI:** 10.31857/S0042132423030055, **EDN:** QPXEKW

### ВВЕДЕНИЕ

В конце 2019 г. пневмония у некоторых пациентов в провинции Ухань, Китай, была связана с новым коронавирусом. Она быстро распространилась по Китаю и превратилась в эпидемию, причем во всем мире регистрируется все больше и больше случаев заболевания. В феврале 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) назвала это заболевание COVID-19, или тяжелый острый респираторный синдром, вызываемый вирусом SARS-CoV-2. ВОЗ объявила пандемию COVID-19 11 марта 2020 г. (Belot et al., 2020). Клиническими признаками COVID-19 являются: лихорадка, боль в горле, усталость, кашель, затрудненное дыхание и т.д. Клинические проявления COVID-19 у большинства пациентов легкие или умеренные, однако у 5–10% заболевание протекает

тяжело и угрожает жизни. Считается, что уровень смертности составляет около 2% (Terpos et al., 2021).

Как правило, у детей COVID-19 протекает не очень тяжело. Иногда дети могут подвергаться серьезному воздействию, но их симптомы заболевания могут отличаться от симптомов у взрослых. В апреле 2020 г. у детей в Соединенном Королевстве были зафиксированы симптомы, соответствующие синдрому токсического шока или неполной болезни Kawasaki (KD, Kawasaki disease) (Riphagen et al., 2020). С тех пор сообщалось, что дети сталкивались с подобными симптомами во всем мире (Multisystem..., 2020). Это заболевание известно как мультисистемный воспалительный синдром у детей (MIS-C, multisystem inflammatory syndrome in children); его также называют детским мультисистемным воспалительным синдромом, временно ассоцииро-

ванным с SARS-CoV-2 (PIMS-TS, paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)); детским мультисистемным воспалительным синдромом (PMIS, paediatric multisystem inflammatory syndrome); детским гипервоспалительным шоком или детским гипервоспалительным синдромом. Наиболее распространенные клинические симптомы включают желудочно-кишечные проявления, лихорадку продолжительностью более четырех дней, кожно-слизистые признаки, напоминающие KD, и неврологические признаки, такие как раздражительность, головная боль и энцефалопатия (Nakra et al., 2020). Клинические проявления тяжелого острого COVID-19 и MIS-C имеют сходные манифестации. Однако, поражение легочной системы, такое как пневмония или острый респираторный дистресс-синдром, распространено у лиц с тяжелой острой формой COVID-19, в то время как пациенты с MIS-C часто испытывают просто трудности с дыханием. По сравнению с тяжелым острым COVID-19, у пациентов с MIS-C наблюдается лимфопения, более низкое количество тромбоцитов, более высокие уровни ферритина, С-реактивного белка (CRP, C-reactive protein) и D-димера, которые являются маркерами воспалительной системы. Признаки MIS-C в основном наблюдались у здоровых детей, а острый COVID-19 в большей степени происходил у детей с проблемами со здоровьем (Son, Friedman 2021). Чтобы провести различие между MIS-C и тяжелым острым COVID-19, как будет рассмотрено ниже, могут потребоваться вовлечение всех систем органов и закономерности клинических проявлений.

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ MIS-C

Различные организации здравоохранения, такие как Королевский колледж педиатрии и охраны здоровья детей (RCPCH, Royal College of Paediatrics and Child Health Guidance), ВОЗ и Центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC, Centers for Disease Control and Prevention), используют несколько разные критерии для описания MIS-C (Jiang et al., 2020; Guidance..., 2020). Объяснение CDC приведено ниже.

1 – Лицо в возрасте до 21 года.

2 – Клинические проявления:

- явные или неявные признаки лихорадки с температурой более 38.0°C минимум в течение одного дня;
- тяжелое протекание заболевания, требующее госпитализации;
- по крайней мере два пораженных органа (например, респираторные, почечные, сердечные, желудочно-кишечные, гематологические, неврологические, дерматологические).

3 – Признаки инфекции SARS-CoV-2, выявленные при лабораторной или эпидемиологической оценке:

- положительный результат серологической пробы, выявляемой полимеразной цепной реакцией с обратной транскрипцией (RT-PCR, reverse transcription polymerase chain reaction) или тестирование на антиген;
- заражение инфекцией за 4 нед. до первого проявления заболевания.

4 – Признаки воспаления, выявленные в лабораторных тестах:

- минимум одно из следующих: повышены уровни СОЭ (скорости оседания эритроцитов), С-реактивного белка CRP, прокальцитонина, фибриногена, D-димера, лактатдегидрогеназы LDH (lactate dehydrogenase), ферритина или IL-6; снижение уровня лимфоцитов, нейтрофилов и альбумина.

5 – Другого диагноза нет.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Несмотря на то, что мы точно не знаем, как часто случается MIS-C, это очень редкий побочный эффект после COVID-19 у детей; приблизительно 1% положительных случаев инфицирования SARS-CoV-2 проявляются как MIS-C. Исследование показало, что у 322 из 100000 человек в возрасте до 21 г. в штате Нью-Йорк была лабораторно подтверждена инфекция SARS-CoV-2, в то время, как только у 2 из 100000 человек была выявлена инфекция MIS-C (Dufort et al., 2020).

Соединенное Королевство сообщило о появлении MIS-C в апреле 2020 г. (Domico et al., 2020). Различные сообщения о детях, страдающих аналогичным заболеванием, поступали, в частности, из Соединенных Штатов, Канады, Южной Африки и Европы. Азиатские страны, включая Китай, с высокими показателями заболеваемости COVID-19, сообщили о скромном числе случаев MIS-C на ранних стадиях эпидемии (Son, Friedman, 2021).

Хотя некоторые пациенты с MIS-C соответствуют критериям частичной или полной болезни Кавасаки (KD), эпидемиология MIS-C отличается от эпидемиологии классической KD (Dufort et al., 2020). Большинство случаев MIS-C имели место у детей старшего возраста и подростков, которые ранее были здоровы. Считается, что этим заболеванием страдает непропорционально большое число испаноязычных и молодых людей с темным цветом кожи, в то время как у пациентов азиатского региона заболеваемость сравнительно низкая (Feldstein et al., 2020). Однако классическая KD часто поражает младенцев и детей ясельного возраста и более распространена у детей азиатского происхождения и Восточной Азии (Son, Friedman, 2021). В трех сериях крупных эпидемий было выявлено, что

от 25 до 45% случаев включали детей с темным цветом кожи, от 30 до 40% – испаноязычных детей, от 15 до 25% – белокожих детей и от 3 до 28% – детей из азиатского региона (Davies et al., 2020).

### ВЗАИМОСВЯЗЬ MIS-C И COVID-19 И ПАТОГЕНЕЗ

Патофизиология MIS-C исследована недостаточно. Считается, что клинический иммунологический ответ на вирус вызывает заболевание, симптомы которого схожи с синдромом высвобождения цитокинов, синдромом активации макрофагов (MAS, macrophage activation syndrome) и болезнью Кавасаки (KD). Но, по-видимому, MIS-C имеет отличный от KD и MAS иммунофенотип, согласно нашим современным данным (Carter et al., 2020; Lee et al., 2020), SARS-CoV-2 вызывает aberrантный иммунологический ответ, однако неясно, почему. Большинство исследований показывают, что увеличение числа случаев MIS-C и пик заболеваемости COVID-19 в сообществах происходят с интервалом в несколько недель (Son et al., 2021). Это указывает на то, что у некоторых детей MIS-C является не острой инфекцией, а скорее следствием вируса. Большинство обследований инфекции MIS-C свидетельствуют об отрицательных ПЦР-тестах на SARS-CoV-2, однако серологические тесты были положительными. Это демонстрирует, что MIS-C связан с нарушением регуляции иммунной системы, которое продолжается после завершения острого периода заболевания. Однако ПЦР-тестирование показывает, что у некоторых молодых людей есть ВИЧ. В первой серии случаев 783 подростка прошли ПЦР и серологическое тестирование. 60% показали отрицательную ПЦР и положительную серологию, 34% показали положительную серологию и положительную ПЦР, и 5% показали отрицательные результаты для обоих тестов (Son et al., 2021). Исследователи провели сравнение между показателями вируса SARS-CoV-2, выделенными у 11 детей с MIS-C, и вирусными показателями у детей без тяжелой формы COVID-19, при этом никаких изменений обнаружено не было (Pang et al., 2020). Это показывает, что причины инфицирования с малой долей вероятности объясняют, почему у некоторых детей, инфицированных SARS-CoV-2, наблюдается воспаление в нескольких системах, а у некоторых – нет. Скорее всего, различия в организмах хозяина ответственны за неправильный воспалительный ответ (Son, Friedman, 2021). Остается невыясненным, как происходит повреждение миокарда при MIS-C. Возможные причины включают острый вирусный миокардит, системное воспаление, гипоксию, стрессовую кардиомиопатию и, в редких случаях, ишемию, вызванную поражением коронарной артерии (CA, coronary artery) (Sperotto et al., 2021).

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

### *Появление симптомов*

Время между появлением симптомов MIS-C и началом острой инфекции SARS-CoV-2 варьируется. Когда у ребенка в анамнезе подозревается или подтверждается COVID-19, обычно требуется от двух до шести недель, чтобы после острой инфекции проявились симптомы MIS-C. По крайней мере, было всего несколько случаев MIS-C, которые произошли позднее 6 нед. после острого заболевания SARS-CoV-2 (Cirks et al., 2021).

### *Проявление симптомов*

Наиболее распространенными симптомами являются: лихорадка (которая обычно длится от 4 до 6 дней), желудочно-кишечные (такие как боль в животе, диарея и рвота), кардиореспираторные, нейрокогнитивные (такие как головная боль, усталость и спутанность сознания) (Feldstein et al., 2020; Whittaker et al., 2020). Другими проявлениями могут быть сыпь, конъюнктивит, поражение слизистых оболочек (“земляничный” язык, опухшие или красные губы), лимфаденопатия, боль в горле, отек конечностей и миалгия (Davies et al., 2020; Dufort et al., 2020; Godfred-Cato et al., 2020; Radia et al., 2021).

### *Клинические результаты*

Стандартными клиническими проявлениями заболевания являются: шок, аритмия, дисфункция миокарда (как показано повышенным уровнем тропонина или мозгового натрийуретического пептида (BNP, brain natriuretic peptide) и/или эхокардиограммой), кожно-слизистые признаки (“земляничный” язык, красные или опухшие губы), соответствие критериям полной болезни Кавасаки, острое повреждение почек (у большинства пациентов были легкие симптомы), острая дыхательная недостаточность которая нуждается в инвазивной или неинвазивной вентиляции легких, гепатит или гепатомегалия, энцефалопатия, серозит (небольшие плевральные, перикардиальные и асцитические выпоты), судороги, менингоэнцефалит или кома (Dolhnikoff et al., 2020; Feldstein et al., 2021).

### *Лабораторные результаты*

Отклонения, выявленные в лаборатории, включают: аномальное количество клеток крови, повышенные маркеры воспаления (которые часто очень высоки), гипоальбуминемия, повышенные сердечные маркеры, умеренное повышение активности печеночных ферментов, гипертриглицеридемия и повышение уровня лактатдегидрогеназы (Son et al., 2021).

### MIS-C ПО СРАВНЕНИЮ С АНАЛОГИЧНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ

Люди с MIS-C и люди с другими хорошо изученными синдромами, такими как KDSS (Kawasaki disease shock syndrome), KD (Kawasaki disease), SHLH/MAS (secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome) и TSS (toxic shock syndrome), имеют схожие признаки. Это позволяет сформировать новые представления об этиологии заболевания, которые могут помочь в лечении (Choi et al., 2020).

#### *Наш подход*

Этот подход является результатом объединения методов лечения MIS-C и аналогичных заболеваний, основанных на достоверных фактических данных, для создания гипотетического комплексного подхода к MIS-C и подобным заболеваниям (Hanson et al., 2020).

#### *Критерии экстренной дифференциации MIS-подобных заболеваний*

Авторы использовали метод экстренной дифференциации MIS-подобных заболеваний (EDMD, Emergency Differentiation of MIS-like Diseases) в качестве предполагаемого эксперимента. Важно отличать MIS-C от таких состояний, как TSS и KD, которые во многом похожи. У каждого из перечисленных ниже показателей есть свой балл, и подход оценивается на основе общего балла (Newburger et al., 2004; McCrindle et al., 2017).

- Нормальный PT/PTT (prothrombin time/partial thromboplastin time) (анализ крови на показатель свертываемости)
- Обычный D-димер
- Отсутствие боли в эпигастриальной области и/или (рвоты и диареи)
- Отсутствие гипотензии
- Отсутствие миалгии
- Отсутствие проблем с дыханием
- Нормальный уровень креатинина
- Отсутствие энцефалопатии или изменения психического состояния
- Повышенный уровень тромбоцитов

Если показатель EDMD превышает 6 и лихорадка продолжается более 5 дней, следует проверить наличие KD. Если EDMD меньше 6, следует проверить наличие MIS-C и аналогичных состояний (Shulman, 2020).

#### *Оценка гемодинамики*

Оценка гемодинамики должна быть первым шагом в диагностике пациента, у которого может быть MIS-C. Критерии EDMD следует использовать для пациентов с нормальным гемодинамиче-

ским статусом. При септическом шоке необходимо дополнительное обследование, если имеются нарушения гемодинамики, подозрение на инфекцию и/или высокая температура. Пациентам, у которых нарушена только гемодинамика, нет подозрений на инфекцию и нормальная температура, следует пройти стандартную процедуру сортировки больных. Если с сортировкой все прошло хорошо, следует использовать метод экстренной дифференциации MIS-подобных заболеваний EDMD (Burns, Franco, 2015).

#### *Оценка MIS-C*

Пациентам с MIS-C следует сдать лабораторные анализы на наличие признаков воспаления и проверить работу сердца, почек и печени. Для тестирования на SARS-CoV-2 также следует использовать ПЦР (полимеразную цепную реакцию) и серологический анализ крови. Также все пациенты должны быть проверены на наличие других инфекционных и неинфекционных заболеваний, проявляющихся подобными симптомами (Kanegaye et al., 2009).

#### *Лабораторные испытания*

Детям с симптомами от умеренных до тяжелых, у которых есть подозрение на MIS-C, рекомендуется пройти лабораторные тесты на основании проявляемых у них признаков. Сделать общий анализ крови с дифференцировкой, проверить скорость оседания электролитов сыворотки крови и скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок, ферритин, прокальцитонин (необязательно), провести функциональные тесты печени и почек, исследовать уровень лактатдегидрогеназы, сделать анализ мочи, исследовать кровь на свертываемость (соотношение протромбиновое время/общепринятый нормализованный уровень, D-димер, активированное частичное тромбопластиновое время). Более тщательное обследование следует проводить тем, у кого температура держалась до трех дней, но выглядят они здоровыми (то есть имеют нормальные жизненно важные показатели и хорошую физическую форму), хотя имеют небольшие симптомы, указывающие на MIS-C. Этим пациентам необходимо сдать анализы на функционирование почек, С-реактивный белок, электролиты сыворотки крови и общий анализ крови с дифференцировкой. Если результаты нестандартны, проводится дополнительное тестирование. Кроме того, специалисту следует искать более типичные причины лихорадки. Поиск другой причины лихорадки снижает ее вероятность, даже если не всегда исключена ошибка, особенно у ребенка, который в остальном здоров. Всех пациентов, у которых диагностирован MIS-C, следует проверять на вирус SARS-CoV-2 с использованием мазка из носо-

глотки и ПЦР с обратной транскрипцией (RT-PCR, reverse transcription polymerase chain reaction) (Gat-terre et al., 2012).

#### *Тестирование различных патогенов*

Для выявления других вирусных и бактериальных инфекций необходимо протестировать аспират из носоглотки или мазок из горла, посев мочи, крови, кала на микрофлору, сдать серологические анализы крови на цитомегаловирус и на вирус Эпштейна–Барр и анализы методом ПЦР, в том числе на аденовирусную и энтеровирусную инфекции. Этот тест может быть полезен детям с легкой и тяжелой формой MIS-C. Дети, которые кажутся здоровыми и проявляют лишь незначительные симптомы, не нуждаются в тщательном обследовании на предмет инфекционных заболеваний. Микробиологические тесты у отдельных людей зависят от возраста и симптомов; например, анализ на респираторный вирус следует сделать, если есть симптомы простуды или гриппа, или сдать мазок из горла (посев из зева на микрофлору – это тест на наличие бактериальной или грибковой инфекции в горле), если у ребенка болит горло. Также нельзя исключать вероятность присутствия коронавирусной инфекции COVID-19, даже если в образцах из носоглотки обнаружены другие признаки респираторных заболеваний, такие как респираторно-синцитиальный вирус, грипп или риновирусы. Могут потребоваться дополнительные тесты на различные заболевания в зависимости от воздействия на человека окружающей среды (например, серологические анализы на лептоспироз (острое природно-очаговое заболевание, поражающее капилляры, почки, печень, мышцы) и мышиную лихорадку (острое природно-очаговое заболевание, по проявлениям напоминающее простудные заболевания с повышенной температурой, ломотой и ознобом)) (Gamez-Gonzalez et al., 2018).

#### *Кардиологические тесты*

ЭКГ в 12 отведениях, эхокардиография, уровни тропонина и показатели BNP/NT-pro-BNP – все это части кардиологического теста для пациента, у которого может быть MIS-C (Dolhnikoff et al., 2020). Эхокардиография должна быть выполнена детям с подтвержденным SARS-CoV-2, у которых не диагностирован MIS-C, но имеют место шок или симптомы, напоминающие неполную или полную болезнь Kawasaki. Маловероятно, что у детей или подростков с умеренным COVID-19 и без симптомов системного воспаления разовьется миокардит или произойдут изменения в коронарных артериях. Этим детям не всегда требуется эхокардиография, хотя она может быть рассмотрена при наличии определенных клинических проявлений (Dolhnikoff et al., 2020).

## КОНТРОЛЬ

Лечение MIS-C направлено на уменьшение воспаления во всем теле и восстановление работы органов. Это снижает риск смерти и долгосрочных проблем, таких как хроническая сердечная дисфункция или аневризма коронарной артерии. Будет лучше выбирать терапию, основанную на фенотипе, до тех пор, пока новые исследования не дадут четких указаний. Основанный на ранее опубликованной статье алгоритм содержит предложения по контролю за течением заболевания (Molloy et al., 2022).

## БОЛЕЗНЬ КАВАСАКИ

Дети младшего возраста, возможно, чаще болеют КД, которая представляет собой острый васкулит средних сосудов, поражающий коронарные артерии. В промышленно развитых странах это распространенная причина приобретенных заболеваний сердца у детей (Eleftheriou et al., 2014). Некоторыми из наиболее распространенных симптомов КД являются: сыпь, увеличение лимфатических узлов на шее и изменения слизистых оболочек глаз или ротовой полости. Заболевание также может поражать печень, желудочно-кишечный тракт, суставы и центральную нервную систему. Повышение уровня С-реактивного белка CRP и других маркеров воспаления в крови аналогично тому, что показывает MIS-C (Burns et al., 2000). Пациентов с КД лечат иммуномодулирующими препаратами, включая аспирин, внутривенно по мере необходимости. Согласно некоторым исследованиям, иммуномодулирующее действие внутривенных иммуноглобулинов IVIg (intravenous immunoglobulin) на Т-регуляторные клетки может играть определенную роль. В результате лечения риск развития аневризмы коронарных артерий CAAs (coronary artery aneurysms) у детей с КД снизился с 25% до 4%. Менее 5% пациентов с КД, которые выглядят так, как будто у них бактериальный сепсис, испытывают шок и низкое кровяное давление. У пациентов с синдромом шока при болезни Kawasaki (KDSS), с более низкими уровнями гемоглобина, более низким количеством тромбоцитов и более высокими уровнями CRP количество нейтрофилов (палочек) было выше, по сравнению с другими пациентами с КД (Burns et al., 2000). У таких пациентов больше шансов получить дисфункцию желудочков сердца и расширение коронарных артерий. Пациенты с КД и KDSS нуждаются в одном и том же плане лечения, но неудача терапии первой линии (индукционная, первичная или фронтальная терапия) более вероятна у людей с KDSS. Есть много общего между этой группой пациентов с КД и недавно обнаруженным MIS-C. Симптомы MIS-C и КД очень похожи. Сорок–пятьдесят процентов детей с MIS-C соответствовали критериям КД. MIS-C

также похож на классический синдром KD-шока (KDSS), который поражает сердце и кровеносные сосуды и встречается примерно у 5% пациентов с KD (Burns et al., 1991).

Некоторые из наиболее существенных различий между MIS-C и KD (Lee et al., 2020) заключаются в следующем:

- MIS-C с большей вероятностью поражает детей старшего возраста и подростков, в то время как классическая KD с большей вероятностью поражает младенцев и детей младшего возраста.

- По-видимому, испаноязычные дети и с темным цветом кожи страдают от этой болезни больше, чем дети из азиатских регионов. С другой стороны, классическая KD чаще встречается в Восточной Азии и среди детей азиатского происхождения.

- При MIS-C довольно распространены желудочно-кишечные симптомы, особенно боль в брюшной полости. При классической KD они встречаются реже.

- Несмотря на то, что дисфункция миокарда и шок типичны для KDSS, они случаются чаще при MIS-C, чем при классической KD.

- При сравнении MIS-C с классической KD и KDSS уровни маркеров воспаления, особенно CRP, D-димера и ферритина, кажутся более высокими. Абсолютное количество лимфоцитов и тромбоцитов ниже при MIS-C, чем при KD.

- Точно неизвестно, является ли риск вовлечения СА в MIS-C таким же, как риск при традиционной KD, но это вполне возможно. Пациенты с KDSS имеют больше аномалий СА и резистентности к внутривенному введению, чем пациенты, которые не находятся в состоянии шока. Таким образом, пока трудно сказать, что общего у MIS-C и KDSS.

#### Оценка KD

Критерии Томисаку Кавасаки 1967 г. могут быть использованы для диагностики KD, если в течение пяти дней сохраняется лихорадка и существуют по крайней мере 4 из 5 приведенных ниже физических симптомов, которые не могут быть объяснены ничем другим (Singh et al., 2018):

- Двусторонняя бульбарная инъекция в конъюнктиву;
- Шейная лимфаденопатия (по крайней мере, один лимфатический узел более 1.5 см в диаметре);
- Полиморфная сыпь;
- Изменения периферических конечностей, такие как эритема ладоней или подошв, отек кистей или стоп (острая фаза) или околоногтевое шелушение (фаза выздоровления);

- Изменения слизистой оболочки полости рта, такие как опухшие или треснутые губы, опухшая глотка или “земляничный” язык.

Если у ребенка диагностирована KD, но она не соответствует диагностическим критериям (например, держится температура до пяти дней и менее четырех признаков воспаления слизистой оболочки), у него могут быть только частичные или атипичные симптомы заболевания. Тогда полезнее назвать “неполная KD”, потому что симптомы схожи с классической KD, за исключением того, что они недостаточно соответствуют критериям определения эпидемиологического случая (Espitia et al., 1989; Parthasarathy et al., 2015).

#### Синдром токсического шока

Синдром токсического шока TSS происходит, когда “суперантигены” (Т-клетки, возбуждающие белки) заставляют иммунную систему работать бесконтрольно. Некоторые бактерии могут продуцировать экзотоксины, такие как *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus*, которые способны действовать как суперантигены. Эта особенность также была замечена у вирусов. Исследования показали, что вирус SARS-CoV-1 проявляет суперантигеноподобные паттерны. Синдром токсического шока характеризуется проблемами в нескольких системах органов (печеночной, почечной, дыхательной, мышечной, гематопатологической и неврологической), слизистых оболочках, широкой красной сыпью и низким кровяным давлением (Hajjeh et al., 1999). TSS обычно лечат с помощью жидкостной реанимации, антимикробных препаратов для борьбы с инфекцией, которая ее вызвала, и внутривенной инъекции иммуноглобулинов (intravenous immunoglobulin, IVIg) для людей с низким кровяным давлением, которое не проходит (Burnham, Collef, 2015). Существует мнение, что иммуноглобулины для внутривенного введения помогают пациентам с TSS, нейтрализуя бактериальные суперантигены и замедляя сверхактивный иммунный ответ. Хотя TSS похож на KDSS, люди, у которых диагностирован TSS, старше, чем люди с KDSS (94.6 года vs.  $3 \pm 3.4$  лет). У человека с TSS больше шансов, чем у человека с KDSS, иметь нормальный гемоглобин, более низкий уровень тромбоцитов и более высокий уровень креатинина. По данным эхокардиографии, наличие аномалий коронарных артерий, снижение функции желудочков сердца и вальвулит более вероятны у пациентов с KDSS.

#### Оценка TSS

Синдром токсического шока, вызванный стрептококковыми и стафилококковыми бактериями, во многих отношениях похож на MIS-C.

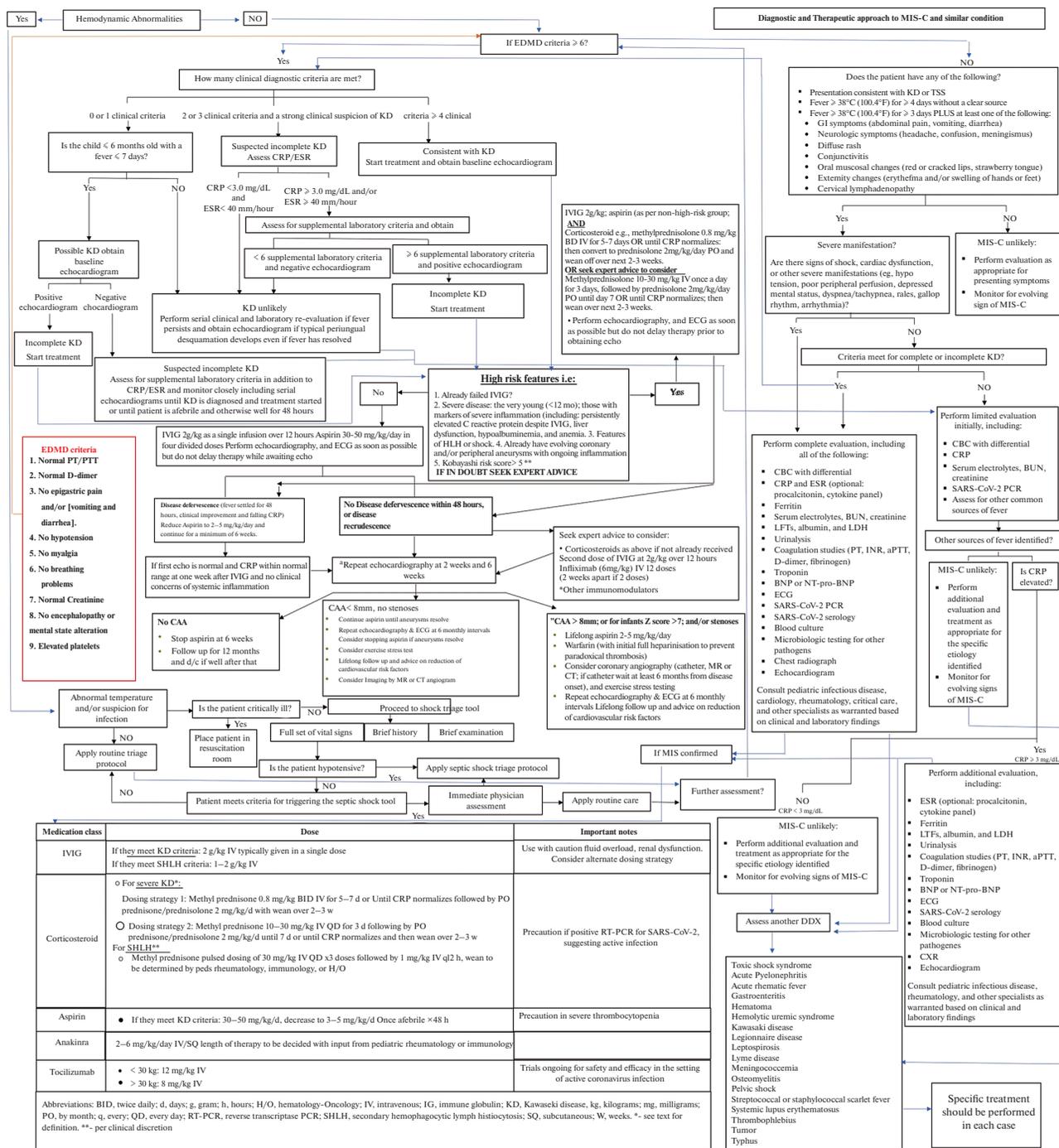


Рис. 1. Дополнительные различные диагнозы для характеристики MIS-C.

Чтобы определить разницу, нужен бактериальный посев, тестирование на SARS-CoV-2 и другие микробиологические тесты (Nasrabadi et al., 2016).

1) Нестрептококковый TSS

**Клинические критерии:** заболевание, сопровождающееся не менее чем тремя признаками из следующих симптомов: сыпь (диффузная макулярная эритедермия), артериальная гипотензия

(систолическое артериальное давление  $\leq 90$  мм рт. ст. у взрослых или ниже возрастного пятого процентиля у детей младше 16 лет), лихорадка (температура  $\geq 38.9^{\circ}\text{C}$ ), шелушение через одну–две недели после появления сыпи, мультисистемное поражение, включающее по крайней мере три симптома из описанных ниже:

1. Гематологические изменения, означающие количество тромбоцитов менее  $100000/\text{мм}^3$ ;

2. Мышечные изменения, которые проявляются в виде тяжелой миалгии или уровня креатинфосфокиназы, по крайней мере в два раза превышающего верхний предел нормы;

3. Желудочно-кишечные проблемы, включая диарею или рвоту в начале заболевания;

4. Почечные показатели: уровни креатинина и азота мочевины крови составляют минимум  $\times 2$  верхней границы нормы, или осадок мочи с пиурией ( $\geq 5$  лейкоцитов в поле зрения микроскопа) при отсутствии инфекции мочевыводящих путей;

5. Гиперемия слизистых оболочек в конъюнктиве, ротоглотке и влагалище;

6. Центральная нервная система: имеется измененный или дезориентированный уровень сознания при отсутствии очаговых неврологических дефектов, симптомов гипотензии и лихорадки;

7. Изменения параметров печени, включая аспартатаминотрансферазу, аланинаминотрансферазу или уровни общего билирубина  $\geq 2$  верхней границы нормы для лаборатории (Nasrabadi et al., 2016).

#### *Критерии для лабораторных диагностических тестов*

Посев крови или ликвора будет отрицательным, хотя посев крови на золотистый стафилококк *Staphylococcus aureus* может быть положительным. Серологические исследования на лептоспироз, корь или пятнистую лихорадку Скалистых гор (Rocky Mountain spotted fever, RMSF) будут отрицательными (Wu, Noska 2016).

#### Классификация случаев

Вероятно: лабораторные критерии отрицательные, и наблюдаются четыре из пяти клинических критериев.

Подтверждено: лабораторные критерии отрицательные, и наблюдаются все пять клинических критериев, включая шелушение, за исключением того, что пациент умирает до появления шелушения.

#### 2) Стрептококковый TSS (*Streptococcus pyogenes*)

*Клинические критерии:* клинические проявления, включая гипотензию (систолическое артериальное давление  $\leq 90$  мм рт. ст. у взрослых или ниже возрастного пятого перцентиля у детей в возрасте до 16 лет) и мультиорганное поражение, включающее по меньшей мере два из следующих:

1. Тест на дефект почек показывает уровень креатинина, превышающий или равный 2 мг/дл ( $\geq 177$  мкмоль/л) у взрослых. Это  $\geq 2$  верхний предел нормального диапазона. При наличии основного заболевания почек повышение будет  $> \times 2$  по сравнению с исходным уровнем.

2. Коагулопатия: количество тромбоцитов менее или равно  $100\,000/\text{мм}^3$  ( $\leq 100 \times 10^6/\text{л}$ ) или диссеминированное внутрисосудистое свертывание

крови (ДВС-синдром), при котором время свертывания увеличивается, уровень фибриногена снижается и присутствуют продукты распада фибрина.

3. Дефекты печени: уровни аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы или общего билирубина, превышающие или равные  $\times 2$  верхней границе нормы для возраста пациента. При наличии основного заболевания почек наблюдается повышение более чем в 2 раза по сравнению с исходным уровнем.

4. Острый респираторный дистресс-синдром, при котором гипоксемия начинается остро и у пациентов без сердечной недостаточности регистрируются диффузные легочные инфильтраты или признаки диффузной утечки капилляров, проявляющиеся острым началом генерализованного отека, перитонеальными или плевральными выпотами с гипоальбуминемией.

5. Возможное шелушение распространенной эритематозной макулярной сыпи.

6. Мягкие ткани некротизируются, включая миозит, гангрену или некротизирующий фасциит.

Клиническая картина не обязательно должна быть распознана в течение первых 48 ч с момента проявления заболевания или госпитализации, как это было описано в определении 1996 г. 48-часовое ограничение определяло, следует ли считать случай внутрибольничным или нет (Talkington et al., 1993).

#### *Лабораторные критерии для постановки диагноза*

Выделение стрептококка группы А.

Классификация случаев

Вероятно: определение клинического случая соответствует, и никакая другая причина заболевания при выделении стрептококка группы А из нестерильного места не выявлена.

Подтверждено: определение клинического случая соответствует, и стрептококк группы А выделен из естественно стерильного участка, такого как кровь или ликвор, или, реже, из плевральной, перикардальной или суставной жидкости.

### ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ ЛИМФОГИСТИОЦИТОЗ/СИНДРОМ АКТИВАЦИИ МАКРОФАГОВ

И синдром активации макрофагов (MAS, macrophage activation syndrome), и гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis) являются агрессивными, опасными для жизни заболеваниями, которые имеют общие черты с MIS-C. Потенциально смертельное заболевание, известное как “синдром активации макрофагов” (MAS), является подгруппой гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (HLH). Синдромы избыточного иммунного ответа (HLH/MAS)

могут поражать детей с сопутствующими ревматологическими заболеваниями и ранее здоровых детей (часто из-за инфекции). Примечательно, что большинство детей, у которых диагностирован HLH/MAS, находятся в критическом состоянии, с цитопенией и поражением нескольких органов. Неврологические симптомы более распространены, а поражение желудочно-кишечного тракта и сердца встречается реже. Наличие HLH/MAS должно определяться с помощью иммунологического тестирования (Rosenberg et al., 2017).

#### *Критерии диагностики гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза*

Если удовлетворяются по крайней мере пять из восьми диагностических критериев, основанных на протоколе HLH-2004, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз может быть идентифицирован как результат мутации в гене, которая, как известно, является первопричиной.

1. Лихорадка (пиковая температура более 38.5°C в течение более 7 дней);
2. Спленомегалия (пальпация селезенки >3 см ниже края реберной дуги);
3. Цитопения с участием более двух клеточных линий (тромбоциты 100000/мкл ( $100 \times 10^9/\text{л}$ ), абсолютное количество нейтрофилов 100/мкл ( $0.1 \times 10^9/\text{л}$ ), гемоглобин 9 г/дл (90 г/л));
4. Гипертриглицеридемия (триглицериды натощак >177 мг/дл (2.0 ммоль/л) или > 3 стандартных отклонения (SD) выше нормального возрастного значения) или гипофибриногенемия (фибриноген 150 мг/дл (1.5 г/л) или >3 SD ниже нормального возрастного значения);
5. Гемофагоцитоз (в образцах биопсии костного мозга, селезенки или лимфатических узлов);
6. Низкая или отсутствующая активность естественных клеток-киллеров;
7. Уровень циркулирующего (сывороточного) ферритина >500 нг/мл (>1123.5 пмоль/л, нг/мл);
8. Повышенный уровень растворимого интерлейкина-2 (CD25) (>2400 Ед/мл или очень высокий для определенного возраста) (Henter et al., 2007).

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рост числа случаев мультисистемного воспалительного синдрома у детей отражает отложенный гипериммунный ответ на инфекцию SARS-CoV-2. Неизвестно, как часто MIS-C развивается после бессимптомной или малосимптомной инфекции SARS-CoV-2. Чтобы должным образом предотвратить и лечить это расстройство, необходимы дополнительные исследования факторов риска и этиологии MIS-C. Из-за этого тяжелого воспалительного заболевания дети могут страдать от резкой

сердечной или другой системной недостаточности органов. Поскольку может произойти быстрое клиническое ухудшение, дети с тяжелыми симптомами MIS-C нуждаются в лечении в отделении интенсивной терапии новорожденных. Фенотипы пациентов должны быть основой для терапевтических методов лечения MIS-C. В ситуациях MIS-C с тяжелыми симптомами может быть полезен плазмаферез в качестве стандартного лечения для уменьшения гиперцитокинемии. Чтобы выявить какие-либо побочные эффекты MIS-C, люди с сердечной недостаточностью должны находиться под пристальным наблюдением в течение длительного периода времени.

#### ФИНАНСИРОВАНИЕ

Отсутствует.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы хотели бы поблагодарить Университет медицинских наук за поддержку.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

У авторов нет конфликта интересов, о котором можно было бы заявить.

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Статья не содержит никаких исследований с участием людей или животных в качестве объектов изучения.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Belot A., Antona D., Renolleau S. et al.* SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May // *Eurosurveillance*. 2020. V. 25. Art. 2001010.
- Burnham J.P., Kollef M.H.* Understanding toxic shock syndrome // *Inten. Care Med*. 2015. V. 41. P. 1707–1710.
- Burns J.C., Franco A.* The immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease // *Exp. Rev. Clin. Immunol*. 2015. V. 11. P. 819–825.
- Burns J.C., Kushner H.I., Bastian J.F. et al.* Kawasaki disease: a brief history // *Pediatrics*. 2000. V. 106 (2). P. E27.
- Burns J.C., Mason W.H., Glode M.P. et al.* Clinical and epidemiologic characteristics of patients referred for evaluation of possible Kawasaki disease // *J. Pediatrics*. 1991. V. 118. P. 680–686.
- Carter M.J., Fish M., Jennings A. et al.* Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection // *Nature medicine*. 2020. V. 26. P. 1701–1707.
- Choi N.H., Fremed M., Starc T. et al.* MIS-C and cardiac conduction abnormalities // *Pediatrics*. 2020. V. 146 (6). Art. e2020009738.

- Cirks B.T., Rowe S.J., Jiang S.Y. et al.* Sixteen weeks later: expanding the risk period for multisystem inflammatory syndrome in children // *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc.* 2021. V. 10. P. 686–690.
- 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 Adolescent Health.* 2020. V. 4. P. 669–677.
- Dolhnikoff M., Ferranti J.F., de Almeida Monteiro R.A. et al.* SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome // *Lancet Child Adol. Health.* 2020. V. 4 (10). P. 790–794.
- Domico M., McCanta A.C., Hunt J.L. et al.* High-grade heart block requiring transvenous pacing associated with multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic // *HeartRhythm Case Rep.* 2020. V. 6. P. 811–814.
- Dufort E.M., Koumans E.H., Chow E.J. et al.* Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State // *New England J. Med.* 2020. V. 383. P. 347–358.
- Eleftheriou D., Levin M., Shingadia D. et al.* Management of Kawasaki disease // *Arch. Dis. Childhood.* 2014. V. 99. P. 74–83.
- Espitia C., Cervera I., González R., Mancilla R.* A 38-kD *Mycobacterium tuberculosis* antigen associated with infection. Its isolation and serologic evaluation // *Clin. Exp. Immunol.* 1989. V. 77. P. 373–377.
- Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M. et al.* Multisystem inflammatory syndrome in US children and adolescents // *New England J. Med.* 2020. V. 383. P. 334–346.
- Feldstein L.R., Tenforde M.W., Friedman K.G. et al.* Characteristics and outcomes of US children and adolescents with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared with severe acute COVID-19 // *Jama.* 2021. V. 325. P. 1074–1087.
- Gamez-Gonzalez L.B., Moribe-Quintero I., Cisneros-Castolo M. et al.* Kawasaki disease shock syndrome: unique and severe subtype of Kawasaki disease // *Pediatr. Internat.* 2018. V. 60. P. 781–790.
- Gatterre P., Oualha M., Dupic L. et al.* Kawasaki disease: an unexpected etiology of shock and multiple organ dysfunction syndrome // *Inten. Care Med.* 2012. V. 38. P. 872–878.
- 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. (MMWR).* 2020. V. 69 (32). P. 1074–1080.
- Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 // *Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH).* 2020. 6 p.
- Hajjeh R.A., Reingold A., Weil A. et al.* Toxic shock syndrome in the United States: surveillance update, 1979–1996 // *Emerg. Infect. Dis.* 1999. V. 5 (6). P. 807–810.
- Hanson K.E., Caliendo A.M., Arias C.A. et al.* Infectious Diseases Society of America guidelines on the diagnosis of COVID-19 // *Clin. Infect. Dis.* 2020. Art. ciaa760.
- Henter J.-I., Horne A., Aricó M. et al.* HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Pediatr. Blood Cancer.* 2007. V. 48. P. 124–131.
- Jiang L., Tang K., Levin M. et al.* COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents // *Lancet Infect. Dis.* 2020. V. 20. P. e276–e288.
- Kanegaye J.T., Wilder M.S., Molkara D. et al.* Recognition of a Kawasaki Disease Shock Syndrome // *Pediatrics.* 2009. V. 123 (5). P. e783–e789.
- Lee P.Y., Day-Lewis M., Henderson L.A. et al.* Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children // *J. Clin. Invest.* 2020. V. 130. P. 5942–5950.
- McCord B.W., Rowley A.H., Newburger J.W. et al.* Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association // *Circulation.* 2017. V. 135 (17). P. e927–e999.
- Molloy E.J., Nakra N., Gale C. et al.* Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and neonates (MIS-N) associated with COVID-19: optimizing definition and management // *Pediatr. Res.* 2022. P. 1–10.
- Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Centers for Disease Control and Prevention.* 2020.
- Nakra N.A., Blumberg D.A., Herrera-Guerra A., Lakshminrusimha S.* Multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) following SARS-CoV-2 infection: review of clinical presentation, hypothetical pathogenesis, and proposed management // *Children.* 2020. V. 7. P. 69.
- Nasrabadi T., Ruegner H., Sirdari Z.Z. et al.* Using total suspended solids (TSS) and turbidity as proxies for evaluation of metal transport in river water // *Appl. Geochem.* 2016. V. 68. P. 1–9.
- Newburger J.W., Takahashi M., Gerber M.A. et al.* Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association // *Circulation.* 2004. V. 110. P. 2747–2771.
- Pang J., Boshier F.A., Alders N. et al.* SARS-CoV-2 polymorphisms and multisystem inflammatory syndrome in children // *Pediatrics.* 2020. Art. 146.
- Parthasarathy P., Agarwal A., Chawla K. et al.* Upcoming biomarkers for the diagnosis of Kawasaki disease: a review // *Clin. Biochem.* 2015. V. 48. P. 1188–1194.
- Radia T., Williams N., Agrawal P. et al.* Multi-system inflammatory syndrome in children, adolescents (MIS-C): a systematic review of clinical features and presentation // *Paediatr. Resp. Rev.* 2021. V. 38. P. 51–57.
- Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C. et al.* Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic // *The Lancet.* 2020. V. 395. P. 1607–1608.
- Rosenberg J., Gokaldas R., Gualberto G.* Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)/macrophage activated syndrome (MAS) with CNS *Aspergillus* // *Neurology.* 2017. V. 88. Art. P2. 372.
- Shulman S.T.* Pediatric coronavirus disease-2019-associated multisystem inflammatory syndrome. US: Oxford University Press, 2020. P. 285–286.

- Singh S., Jindal A.K., Paliana R.K. Diagnosis of Kawasaki disease // *Int. J. Rheum. Dis.* 2018. V. 21. P. 36–44.
- Son M.B.F., Friedman K. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis // *upToDate*. Waltham. (Accessed on August 19, 2021). 2021.
- Son M.B.F., Friedman K., Kaplan S.L. et al. COVID-19: multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) management and outcome // *upToDate*. 2021.
- Sperotto F., Friedman K.G., Son M.B.F. et al. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach // *Eur. J. Pediatrics*. 2021. V. 180. P. 307–322.
- Talkington D.F., Schwartz B., Black C.M. et al. Association of phenotypic and genotypic characteristics of invasive *Streptococcus pyogenes* isolates with clinical components of streptococcal toxic shock syndrome // *Infect. Immun.* 1993. V. 61. P. 3369–3374.
- Terpos E., Gavriatopoulou M., Ntanasis-Stathopoulos I. et al. The neutralizing antibody response post COVID-19 vaccination in patients with myeloma is highly dependent on the type of anti-myeloma treatment // *Blood Cancer J.* 2021. V. 11. P. 1–9.
- Whittaker E., Bamford A., Kenny J. et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 // *Jama*. 2020. V. 324. P. 259–269.
- Wu C.M.Y., Noska A. Intrauterine device infection causing concomitant streptococcal toxic shock syndrome and pelvic abscess with *Actinomyces odontolyticus* bacteremia // *BMJ Case Rep.* 2016. Art. bcr2015213236.

## Diagnostic and Therapeutic Approach to Multisystem Inflammatory Syndrome and Similar Condition

A. Emami<sup>a</sup>, S. A. Yeganeh<sup>b</sup>, H. A. Mohammadi<sup>c</sup>, and T. Shahbazi<sup>b, \*</sup>

<sup>a</sup>Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

<sup>b</sup>Neurosurgery Research Group (NRG), Student Research Committee, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

<sup>c</sup>Student Research Committee, Hamadan University of Medical Sciences, School of Medicine, Hamadan, Iran

\*e-mail: shahbazi.taha@yahoo.com

Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) can occur in kids, who have severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2). Clinically, characteristics of MIS-C are manifested by two or more involved organ systems, fever, severe illness, laboratory-evidenced inflammation, and laboratory or epidemiologically evidenced infection with SARS-CoV-2. MIS-C has several traits with Kawasaki illness, subsequent hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome, and toxic shock syndrome. The association between MIS-C and infection with SARS-CoV-2 shows the cause of post-infectious immunological dysregulation. Given the likelihood of rapid clinical deterioration, it is recommended to handle MIS-C patients in a pediatric critical care unit. Depending on the clinical presentation, a certain immunomodulatory therapy is advised. More research is needed to determine the connection between MIS-C and the immunological reaction to SARS-CoV-2 vaccines that are currently being developed. Numerous therapeutic methods have been developed for the treatment of COVID-19-associated MIS in children (MIS-C), the full elucidation of its etiology requires further studies. Here, we carefully review and summarize the previously released management guidance.

**Keywords:** COVID-19, MIS-C, hemophagocytic lymphohistiocytosis