

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

ISSN 2224-0551 (print)

ISSN 2307-1168 (online)

# Здоров'я<sup>®</sup>

## ДИТИНИ

Том 20, № 1, 2025

ZASLAVSKY<sup>®</sup>  
Publishing House  
mif-ua.com

Том 20, № 1, 2025

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ



---

Дніпровський державний медичний університет  
Донецький національний медичний університет

---



Здоров'я дитини  
Child's Health

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал  
Заснований у липні 2006 року  
Періодичність виходу: 8 разів на рік

**Том 20, № 1, 2025**

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

**Scopus,**

НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», JIC index,  
Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO,  
NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO, OUCI



mif-ua.com



Open Journal System

## Зміст

## Оригінальні дослідження

- Диннік В.О., Диннік О.О., Верхошанова О.Г.,  
Дружиніна А.Є., Гавенко Г.О., Новохатська С.В.  
Вплив війни в Україні на фізичний  
та статевий розвиток дівчат із порушеннями  
менструальної функції ..... 6
- Шумна Т.Є., Тітов Г.І., Родинський О.Г., Ковтуненко Р.В.,  
Жержова Т.А., Єфанова А.О., Соломенко М.В.,  
Писаревський К.І., Агарков С.Ф., Бурега І.Ю., Башта І.Г.,  
Родіонов В.К.  
Прогностичне значення ультразвукового дослідження  
в діагностиці аутоімунного тиреоїдиту в дітей..... 14
- Дибя М.Б.  
Дебют аутоімунного гепатиту у дітей і підлітків  
з огляду на фенотип захворювання ..... 25
- Мітюряєва-Корнік І.О., Бурлака Є.А., Клець Т.Д.,  
Панченко О.А., Кабанцева А.В., Терлецький Р.В.  
Можливості реабілітації психологічного стану дітей  
віком понад 10 років, хворих на гострі респіраторні  
захворювання, в умовах війни в Україні ..... 34
- Леженко Г.О., Спільник М.С.  
Значення деяких специфічних білків у патогенезі  
та діагностиці діабетичної периферичної  
полінейропатії в дітей..... 46
- Паламарчук О.С., Петрик К.Ю., Рішко О.А., Немеш М.І.,  
Крічфалушій О.П., Пацкун С.В., Горленко О.М.  
Оцінка адаптаційного резерву дітей  
із саркопенією за даними показника активності  
регуляторних систем ..... 53
- Євтушенко В.В., Серякова І.Ю., Крамарьов С.О.,  
Кириця Н.С., Шадрін В.О., Воронов О.О.  
Значення ліпокаліну-2 як маркера запалення  
у дітей з COVID-19 ..... 60

## Лікарю, що практикує

- Шадрін О.Г., Слепова Л.Ф., Гладисько О.П., Фисун В.М.,  
Арчакова Т.М., Бондаренко М.В.  
Сучасні підходи до діагностики  
та лікування ексудативної ентеропатії у дітей ..... 69
- Марушко Ю.В., Кривопустов С.П., Хомич О.В.,  
Дмитришин О.А., Писарев А.О.  
Сучасні проблеми діагностики  
і профілактики ожиріння у дітей..... 75
- Волосовець О.П., Кривопустов С.П.  
Мультисистемний запальний синдром у дітей (MIS-C),  
асоційований з інфекцією SARS-CoV-2:  
діагноз та диференційний діагноз ..... 82

## Contents

## Original Researches

- V.O. Dynnik, O.O. Dynnik, O.G. Verhoshanova,  
A.Ye. Druzhynina, H.O. Havenko, S.V. Novokhatska  
The impact of the war in Ukraine  
on the physical and sexual development  
of girls with menstrual disorders..... 6
- T.Ye. Shumna, H.I. Tifov, O.G. Rodynsky, R.V. Kovtunenکو,  
T.A. Zherzhova, A.A. Efanova, M.V. Solomenko, K.I. Pisarevsky,  
S.F. Agarkov, I.Yu. Burega, I.H. Bashta, V.K. Rodionov  
Prognostic significance of ultrasonography  
in diagnosis of autoimmune thyroiditis in children ..... 14
- M.B. Dyba  
Onset of autoimmune hepatitis in children  
and adolescents considering disease phenotypes ..... 25
- I.O. Mityuryayeva-Kornijko, Ie.A. Burlaka, T.D. Klets,  
O.A. Panchenko, A.V. Kabantseva, R.V. Terletskiy  
Possibilities of rehabilitation of the psychological  
state of children over 10 years old,  
suffering from acute respiratory diseases,  
in conditions of war in Ukraine ..... 34
- H.O. Lezhenko, M.S. Spilnik  
The importance of some specific proteins  
in the pathogenesis and diagnosis of diabetic  
peripheral polyneuropathy in children ..... 46
- O.S. Palamarchuk, K.Yu. Petrik, O.A. Rishko, M.I. Nemesh,  
O.P. Krichfalushii, S.V. Patskun, O.M. Horlenko  
Assessment of the adaptive reserve  
in children with sarcopenia based on the activity  
level of regulatory systems ..... 53
- V.V. Yevtushenko, I.Yu. Seriakova, S.O. Kramarov,  
N.S. Kyrytsia, V.O. Shadrin, O.O. Voronov  
The value of lipocalin-2 as an inflammatory marker  
in children with COVID-19 ..... 60

## Practicing Physician

- O.H. Shadrin, L.F. Slepova, O.P. Hladyshko, V.M. Fisun,  
T.M. Archakova, M.V. Bondarenko  
Modern approaches to the diagnosis and treatment  
of protein-losing enteropathy in children ..... 69
- Yu.V. Marushko, S.P. Kryvopustov, O.V. Khomych,  
O.A. Dmytryshyn, A.O. Pysariev  
Modern problems of diagnosis and prevention  
of obesity in children..... 75
- O.P. Volosovefs, S.P. Kryvopustov  
Multisystem inflammatory syndrome in children  
associated with SARS-CoV-2 infection:  
diagnosis and differential diagnosis..... 82



## Мультисистемний запальний синдром у дітей (MIS-C), асоційований з інфекцією SARS-CoV-2: діагноз та диференційний діагноз

**Резюме.** Мультисистемний запальний синдром (MIS-C) є новим педіатричним гіперзапальним захворюванням. Поширеність його становить 0,69 випадку на 1000 інфекцій SARS-CoV-2, летальність — 1–2 %. Спостерігається еволюція в критеріях його діагностики. На сьогодні в оновлених критеріях, за відсутності альтернативного діагнозу, провідні значення мають наступні ознаки: лихоманка  $\geq 38,0$  °C; клінічна тяжкість, що потребує госпіталізації або призводить до смерті; ознаки системного запалення (C-реактивний білок  $\geq 30$  мг/л) та нові прояви двох з наступних ознак: ураження серця; ураження шкіри, слизових оболонок; шок; ураження шлунково-кишкового тракту; гематологічні зміни, а також лабораторне чи епідеміологічне підтвердження COVID-19 за 60 днів до госпіталізації. Сучасне визначення MIS-C 2023 року відрізняється від попереднього тим, що відсутня тривалість лихоманки, включено поріг запалення (C-реактивний білок  $\geq 30$  мг/л), зменшено кількість включених систем органів, включено шок як окрему категорію, а хвороба Кавасаки визначена як альтернативний діагноз. Клінічно прояви MIS-C можуть імітувати інші стани, наприклад сепсис, синдром токсичного шоку, хворобу Кавасаки, деякі вірусні, автоімунні захворювання тощо. При MIS-C, крім лихоманки, частіше є шлунково-кишкові симптоми, ураження шкіри та слизових оболонок, міокардит, а рівні NT-proBNP можуть бути індикатором прогнозу. Раннє визначення та лікування MIS-C внутрішньовенними імуноглобулінами, кортикостероїдами, біопрепаратами мають провідне значення, що робить проведення грамотної диференціальної діагностики вкрай важливим. На відміну від хвороби Кавасаки, у випадку MIS-C спостерігаються більш високі рівні D-димеру, тропоніну, NT-proBNP, мають місце тромбоцитопенія та більш високі цифри феритину, частіше спостерігається плевральний випіт, ураження нирок та гастроінтестинальні симптоми, проте мають менше значення аномалії коронарних артерій. У диференційній діагностиці з сепсисом слід враховувати позитивні поєднання крові, відсутність контакту з COVID-19, лейкоцитоз, прокальцитонін, оцінку MISSEP. У диференційній діагностиці з синдромом токсичного шоку слід враховувати, що інфекційний процес при цьому переважно пов'язаний зі штамами *Staphylococcus aureus* або *Streptococcus pyogenes*, що продукують токсини, а початок симптомів є більш раптовим, і він прогресує швидше, ніж MIS-C.

**Ключові слова:** COVID-19; SARS-CoV-2; диференційний діагноз; діти; мультисистемний запальний синдром

### Вступ

Пандемія COVID-19 була оголошена ВООЗ 11 березня 2020 року, і з часом ця вірусна інфекція спричинила понад 6,5 мільйонів смертей у світі. У другій половині квітня 2020 року у Великій Британії, Італії та США було вперше описано мультисистемний запальний синдром у дітей (MIS-C — multisystem inflammatory

syndrome in children) як рідкісне та тяжке ускладнення коронавірусної хвороби. Потім стали надходити повідомлення про значну кількість випадків MIS-C і в інших країнах. На сьогодні вже описана численна кількість випадків MIS-C, накопичений і власний досвід клінічних спостережень, досягнуто суттєвого прогресу в розумінні патогенезу MIS-C, оновлені критерії

його діагностики. MIS-C розглядається як тяжкий гіперзапальний стан, що характеризується лихоманкою та ураженням багатьох органів, включно із серцевою дисфункцією, шоком, який виникає через 2–8 тижнів після інфікування SARS-CoV-2 [1].

**Мета:** аналіз та узагальнення сучасних літературних даних щодо діагностики та проведення диференційної діагностики у дітей мультисистемного запального синдрому (MIS-C), асоційованого з інфекцією SARS-CoV-2.

## Результати та обговорення

У 2020 році, за даними ВООЗ та Центру контролю та профілактики захворювань США (CDC), критеріями встановлення MIS-C були лихоманка, підвищення маркерів запалення, наявність принаймні двох ознак мультисистемного ураження та SARS-CoV-2 протягом 4 тижнів до появи симптомів.

Загалом визначення CDC було складним і базувалося на комбінації клінічних ознак і допоміжних лабораторних тестів. Це наявність лихоманки принаймні за 24 години до діагностики, ураження багатьох органів (наприклад, серцево-судинні, шлунково-кишкові, гематологічні, неврологічні, шкірно-слизові, респіраторні або ниркові симптоми, ураження печінки), підвищення маркерів запалення, ознаки нещодавньої інфекції COVID-19 та виключення інших можливих етіологій [1–5].

Клінічно діти з цим синдромом мали ознаки, подібні до хвороби Кавасакі або синдрому токсичного шоку [6]. Цей новий синдром, що за своєю суттю є постінфекційним гіперзапальним станом, міг виникати через тижні навіть після легкої або взагалі безсимптомної інфекції SARS-CoV-2. Нерідко діти потребували госпіталізації до відділення інтенсивної терапії, серцево-судинної підтримки. Особливе значення мали ураження серця, зокрема зміни з боку коронарних артерій [7, 8]. На жаль, при цьому захворюванні 1–2 % хворих помирають [9].

Зв'язок MIS-C із COVID-19 був продемонстрований позитивною RT-PCR на SARS-CoV-2 або позитивною серологією на SARS-CoV-2 і навіть історією контакту з пацієнтом з COVID-19 [10, 11]. Вважається, що MIS-C виникає внаслідок гіперактивності імунної системи через цитокіновий шторм, що призводить до пошкодження органів через ендотеліальну дисфункцію та зміни проникності судин [12].

Не викликає сумнівів, що саме постінфекційна імунна відповідь відіграє важливу роль у цьому захворюванні, хоча його точний механізм і досі дискутується. Спостерігається різке вироблення прозапальних цитокінів, головним чином TNF-альфа, IL-1 та IL-6, разом із зменшенням кількості NK-клітин, CD4 Т-лімфоцитів та В-лімфоцитів, ендотеліальною дисфункцією та поліорганним пошкодженням.

Відповідь на імунomodуючу терапію додатково підкреслює ключову роль імунологічних порушень — внутрішньовенні імуноглобуліни, глюкокортикоїди, антагоністи рецепторів IL-1 знижують тяжкість захворювання. Інші докази вказують на антитілозалежне

посилення як важливий механізм, що також може пояснити виявлення підвищених титрів анτισпайкових антитіл у дітей, у котрих розвивається MIS-C, порівняно з тими, хто має лише гостру інфекцію SARS-CoV-2. Іншою гіпотезою є роль суперантигенів, про що свідчить клінічна подібність між MIS-C і синдромом токсичного шоку, тригером якого є бактеріальні суперантигени [2, 13–19].

Слід зазначити еволюцію в дефініції синдрому MIS-C та зміну з часом критеріїв його діагностики. Причому, згідно з визначенням MIS-C 2020 року, пацієнти, які відповідали критеріям як хвороби Кавасакі, так і MIS-C, вважалися такими, що мають саме MIS-C. З часом була створена спільна робоча група Ради державних і територіальних епідеміологів (CSTE) і Центру контролю та профілактики захворювань (CDC) США для розробки стандартизованого визначення випадків епідагляду MIS-C. Їх заяву «Стандартизоване визначення випадку для нагляду за мультисистемним запальним синдромом у дітей, пов'язаних з інфекцією SARS-CoV-2» було схвалено на конференції 23 червня 2022 року.

До критеріїв MIS-C в осіб віком до 21 року відносяться, за відсутності альтернативного діагнозу, наступні ознаки: лихоманка  $\geq 38,0$  °C; клінічна тяжкість, що потребує госпіталізації або призводить до смерті; ознаки системного запалення (С-реактивний білок  $\geq 30$  мг/л) та нові прояви двох з наступних ознак: 1) ураження серця: фракція викиду лівого шлуночка  $< 55$  %, або дилатація коронарної артерії, або підвищений рівень тропоніну; 2) ураження шкіри, слизових оболонок: висип або запалення слизової оболонки порожнини рота, або кон'юнктивіт, або зміни на кінцівках; 3) шок; 4) ураження шлунково-кишкового тракту, що проявляється болем у животі, блюванням чи діареєю; 5) гематологічні зміни: кількість тромбоцитів  $< 150\,000$ /мкл або абсолютна кількість лімфоцитів  $< 1000$ /мкл. Лабораторні критерії: виявлення РНК SARS-CoV-2 або специфічного антигену SARS-CoV-2 у клінічному зразку (до 60 днів), або виявлення специфічних антитіл у сироватці, плазмі чи цільній крові. Критерії епідеміологічного зв'язку: тісний контакт із підтвердженим або ймовірним випадком захворювання на COVID-19 за 60 днів до госпіталізації [1, 20].

Визначення MIS-C 2023 року відрізняється від попереднього тим, що відсутня тривалість лихоманки, включено поріг запалення (С-реактивний білок  $\geq 30$  мг/л), зменшено кількість включених систем органів (було виключено неврологічну, респіраторну та ниркову системи), включено шок як окрему категорію. Важливо, що хвороба Кавасакі визначена як альтернативний діагноз [1].

Було проаналізовано випадки мультисистемного запального синдрому у дітей за статусом вакцинації у США. Порівняно з вакцинованими дітьми коефіцієнт захворюваності на MIS-C був вищим серед нещеплених дітей [21].

Клінічно прояв MIS-C може імітувати інші стани, що ускладнює диференціальну діагностику, роблячи її водночас надзвичайно важливою. Диференційна

діагностика MIS-C проводиться з такими хворобами: сепсис (бактеріальні інфекції, що призводять до системного запалення), синдром токсичного шоку, хвороба Кавасакі, деякі вірусні захворювання (інфекційний мононуклеоз, ентеровірусна інфекція, грип), автоімунні та ревматологічні захворювання (системний ювенільний ідіопатичний артрит, системний червоний вовчак), синдром активації макрофагів, DRESS-синдром, сироваткова хвороба тощо. При цьому рання диференціація та лікування MIS-C (внутрішньовенні імуноглобуліни, стероїди, біопрепарати) є критично важливими.

**Сепсис.** Диференційна діагностика між мульти-системним запальним синдромом у дітей та сепсисом є складною. Важливо враховувати позитивні посіви крові, відсутність контакту з COVID-19. Дослідження, що вивчало диференціальну діагностику із сепсисом, продемонструвало, що лейкоцити, прокальцитонін і феритин були вищими при сепсисі, тоді як тромбоцитопенія, лімфопенія та підвищений рівень фібриногену були більш частими у разі MIS-C. Пацієнти з MIS-C мали шлунково-кишкові симптоми, ураження шкіри та слизових оболонок та більшу дисфункцію міокарда порівняно з пацієнтами із сепсисом. Зазначено, що використання діагностичних оцінок, як-от оцінка MISSED (Mortality in Severe Sepsis in the Emergency Department — MISSED score), може бути корисним для діагностики [22].

**Синдром токсичного шоку.** Синдром токсичного шоку — рідкісний та небезпечний для життя інфекційний процес, опосередкований токсинами, у переважній більшості випадків пов'язаний зі штамми *Staphylococcus aureus* або *Streptococcus pyogenes*, що продукують токсини. Бактеріальні суперантигенні екзотоксини індуюють поліклональну активацію лімфоцитів, що призводить до швидкого шоку, синдрому поліорганної недостатності та смерті [23]. Відбувається виражене ураження слизових оболонок, десквамація шкіри та виявляють бактеріальні культури, які продукують токсини. Дослідження демонструють, що пацієнти з MIS-C мають більшу поширеність міокардиту, перикардіального або плеврального випоту [24]. Початок симптомів при синдромі токсичного шоку є більш раптовим і прогресує швидше, ніж при MIS-C. У дітей можуть раптово виникнути блювання, біль у животі, висока температура та сонливість, а через кілька годин — гіпотензія, олігурія, генералізований еритематозний висип, млявість. У той час як у дітей з MIS-C симптоми виникають більш поступово [25].

**Хвороба Кавасакі.** Коли тільки почали описувати MIS-C, його називали «Кавасакі-подібним синдромом». Це пов'язано з тим, що симптоми MIS-C багато в чому нагадували хворобу Кавасакі, особливо щодо системного запалення, ураження кардіоваскулярної системи, коронарних артерій, змін із боку шкіри та слизових оболонок. Однак з накопиченням даних з'ясували, що MIS-C і хвороба Кавасакі мають значні відмінності, і зараз треба диференціювати ці два захворювання.

Отже, хоча обидва захворювання є запальними розладами, вони суттєво відрізняються своїми епідеміологічними, клінічними, імунологічними та патологічними особливостями. MIS-C — відстрочений синдром, чітко пов'язаний із попередньою інфекцією SARS-CoV-2. Наприклад, на відміну від MIS-C, IL-1 та IL-17A є основними цитокінами, що викликають запалення у дітей із хворобою Кавасакі, тоді як при MIS-C рівні IL-17A значно нижчі порівняно з дітьми з хворобою Кавасакі, а при MIS-C вище рівні IL-6.

Більшість випадків хвороби Кавасакі виникає у пацієнтів молодше 5 років, тоді як середній вік дітей MIS-C вище. Поширеність хвороби Кавасакі вища серед хлопчиків, при MIS-C у молодших дітей співвідношення хлопчиків та дівчат становить 1 : 1.

Пацієнти з MIS-C зазвичай мають помітне ураження серця, що проявляється дисфункцією лівого шлуночка, запаленням міокарда та розширенням коронарних артерій. Дисфункція лівого шлуночка зазвичай є більш серйозною у пацієнтів з MIS-C, ніж у пацієнтів із хворобою Кавасакі. Без сумніву, при хворобі Кавасакі також може бути міокардит, однак при цій хворобі переважно уражаються коронарні артерії, і можуть бути їх розширення та аневризми. Діти з MIS-C мають менше аномалій коронарних артерій, ніж пацієнти з хворобою Кавасакі, причому вони майже завжди минущі, тобто швидко зникають із часом.

При хворобі Кавасакі — тромбоцитоз та менш виражене підвищення феритину, ніж при MIS-C. При MIS-C — тромбоцитопенія та більш високі цифри феритину. Плевральний випіт, ураження нирок та гастроінтестинальні симптоми частіше при MIS-C, ніж при хворобі Кавасакі. У випадку MIS-C більш високі рівні C-реактивного білка, D-димеру, тропоніну, NT-proBNP [26, 27].

Опубліковані дослідження щодо поширеності клінічних симптомів при MIS-C [28]. Так, його поширеність становила 0,69 випадку на 1000 інфекцій SARS-CoV-2, а середній вік пацієнтів — 8,2 року. Лихоманка мала місце в 99 %, шлунково-кишкові симптоми — 77 %, ураження шкіри та слизових оболонок — 68 %, міокардит — 38 %, перикардит — 20 %, респіраторні симптоми — 28 %, аневризми коронарних судин — 13 %. При цьому рівні NT-proBNP можуть бути індикатором прогнозування та моніторингу перебігу захворювання [28].

## Висновки

Мультисистемний запальний синдром (MIS-C), асоційований з інфекцією SARS-CoV-2, є новим та досить рідкісним, але серйозним педіатричним гіперзапальним захворюванням. На сьогодні оновлені критерії його діагностики, провідне значення мають лихоманка, ознаки системного запалення, ураження багатьох органів, що виникає через 2–8 тижнів після інфікування SARS-CoV-2. Клінічно прояви MIS-C можуть імітувати інші стани, і диференційна діагностика проводиться з такими хворобами, як сепсис, синдром токсичного шоку, хвороба Кавасакі тощо.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

**Інформація про фінансування.** Автори заявляють про відсутність фінансової підтримки.

## Список літератури

- Day-Lewis M, Berbert L, Baker A, Dionne A, Newburger JW, Son MBF. Updated Case Definition of MIS-C and Implications for Clinical Care. *Pediatrics*. 2024 Jan 1;153(2):e2023063259. doi: 10.1542/peds.2023-063259. PMID: 38204335.
- La Torre F, Taddio A, Conti C, Cattalini M. Multi-Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in 2023: Is It Time to Forget about It? *Children (Basel)*. 2023 May 31;10(6):980. doi: 10.3390/children10060980. PMID: 37371212; PMCID: PMC10297102.
- Patel JM. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Curr Allergy Asthma Rep*. 2022;22(5):53-60. doi: 10.1007/s11882-022-01031-4.
- Simon Junior H, Sakano TMS, Rodrigues RM, Eisencraft AP, Carvalho VEL, Schwartsman C, et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 from the pediatric emergency physician's point of view. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97(2):140-59. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.08.004.
- Tran VL, Parsons S, Nuibe A. The trilogy of SARS-CoV-2 in pediatrics (part 2): multisystem inflammatory syndrome in children. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2021;26(4):318-38. doi: 10.5863/1551-6776-26.4.318.
- Wang W, Wang Y, An C, Zhao Q, Wang S, Li W, et al. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) with SARS-CoV-2 omicron variant BA.2.38 in a four-year-old Chinese girl: A case report. *Front. Public Health*. 2022;10:1021200. doi: 10.3389/fpubh.2022.1021200.
- Ooms C, Mossong J, Vergison A, Biver A, Wagner K, Niel O, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the first two years of the COVID-19 pandemic in Luxembourg. *Front. Pediatr*. 2023;11:1141074. doi: 10.3389/fped.2023.1141074.
- Nakra NA, Blumberg DA, 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;7:69. doi: 10.3390/children7070069.
- Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, 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;325(11):1074-1087.
- Kaushik S, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection (MIS-C): a multi-institutional study from New York City. *The Journal of Pediatrics*. 2020;224:24-29.
- Mamishi S, Olfat M, Pourakbari B, Eshaghi H, Abdolsalehi MR, Shahbabaie MA, et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in children: update and new insights from the second report of an Iranian referral hospital. *Epidemiol Infect*. 2022 Oct 18;150:e179. doi: 10.1017/S0950268822001522. PMID: 36254726; PMCID: PMC9671882.
- Pandit M, Frishman WH. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children during the COVID-19 Pandemic: A Review of Clinical Manifestations, Cardiac Complications and Medical Management. *Cardiol Rev*. 2024 Jan 3. doi: 10.1097/CRD.0000000000000565. Epub ahead of print. PMID: 38169229.
- Carter MJ, Fish M, Jennings A, Doores K.J, Wellman P, Seow J, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat. Med*. 2020;26:1701-1707.
- McMurray JC, May JW, Cunningham MW, Jones OY. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), a Post-Viral Myocarditis and Systemic Vasculitis — A Critical Review of Its Pathogenesis and Treatment. *Front. Pediatr*. 2020;8:626182.
- Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: A retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2:e325-e331.
- Cauchois R, Koubi M, Delarbre D, Manet C, Carvelli J, Blasco VB, et al. Early IL-1 receptor blockade in severe inflammatory respiratory failure complicating COVID-19. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2020;117:18951-18953.
- Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: A cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2:e393-e400.
- Falasca K, Di Penta M, Ucciferri C, Auricchio A, Di Nicola M, Marchioni M, et al. Efficacy of canakinumab in mild or severe COVID-19 pneumonia. *Immun. Inflamm. Dis*. 2021;9:399-405.
- Ucciferri C, Auricchio A, Di Nicola M, Potere N, Abbate A, Cippollone F, et al. Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2:e457-e458.
- Melgar M, Lee EH, Miller AD, et al. Council of state and territorial epidemiologists/CDC surveillance case definition for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection — United States. *MMWR Recomm Rep*. 2022;71(4):1-14.
- Le Marchand C, Singson JRC, Clark A, Shah D, Wong M, Chavez S, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) cases by vaccination status in California. *Vaccine*. 2025 Jan 1;43(Pt 1):126499. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.126499. Epub 2024 Nov 7. PMID: 39515133.
- Hernández-García M, Roldán-Berengue E, Guitart C, Girona-Alarcón M, Argüello G, Pino R, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and sepsis differentiation by a clinical and analytical score: MISSEP score. *Eur J Pediatr*. 2023 Nov;182(11):5109-5118. doi: 10.1007/s00431-023-05168-w. Epub 2023 Sep 7. PMID: 37676491; PMCID: PMC10640430.
- Atchade E, De Tymowski C, Grall N, Tanaka S, Montravers P. Toxic Shock Syndrome: A Literature Review. *Antibiotics (Basel)*. 2024 Jan 18;13(1):96. doi: 10.3390/antibiotics13010096. PMID: 38247655; PMCID: PMC10812596.
- Godfred-Cato S, Abrams JY, Balachandran N, Jaggi P, Jones K, Rostad CA, et al. Distinguishing Multisystem Inflammatory Syndrome in Children From COVID-19, Kawasaki Disease and Toxic Shock Syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2022 Apr 1;41(4):315-323. doi: 10.1097/INF.0000000000003449. PMID: 35093995; PMCID: PMC8919949.
- Skenderi E, Sulovari A, Kuli-Lito G, Shahini N, Toci G, Pema A, et al. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), Kawasaki Disease and Toxic Shock Syndrome so Different and Similar. *Journal of Biosciences and Medicines*. 2021;9:74-86. doi: 10.4236/jbm.2021.99007.
- Rassi CE, Zareef R, Honeini R, Latouf C, Bitar F, Arabi M. Multisystem inflammatory syndrome in children: another COVID-19 sequel. *Cardiology in the Young*. 2023;33(8):1418-1428. doi: 10.1017/S1047951123001579.
- Noval Rivas M, Arditi M. Kawasaki Disease and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Common Inflammatory Pathways of

Two Distinct Diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2023 Aug;49(3):647-659. doi: 10.1016/j.rdc.2023.03.002. Epub 2023 Mar 17. PMID: 37331738; PMCID: PMC10020039.

28. Lampidi S, Maritsi D, Charakida M, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): A nationwide collaborative study

in the Greek population. *Eur J Pediatr* 2024;183:1693-1702. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-05383-5>.

Отримано/Received 01.12.2024

Рецензовано/Revised 12.01.2024

Прийнято до друку/Accepted 16.01.2024

#### Information about authors

Oleksandr P. Volosovets, MD, DSc, PhD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: avolosovets@gmail.com; phone: +380 (50) 900-49-56; <https://orcid.org/0000-0001-7246-0768>

Sergii Kryvopustov, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: sergii.kryvopustov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8561-0710>

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

**Information about funding.** The authors declare no financial support.

O.P. Volosovets, S.P. Kryvopustov

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### Multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection: diagnosis and differential diagnosis

**Abstract.** Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) is a new pediatric hyperinflammatory disease. Its prevalence is 0.69 cases per 1,000 SARS-CoV-2 infections, and the fatality rate is 1–2 %. There is an evolution in the criteria for its diagnosis. Today, in the updated criteria, the following signs are crucial in the absence of an alternative diagnosis: fever  $\geq 38.0$  °C; clinical severity requiring hospitalization or leading to death; signs of systemic inflammation (C-reactive protein  $\geq 30$  mg/l); and new manifestations of two of the following signs: heart damage; skin and mucosal lesions; shock; damage to the gastrointestinal tract; hematological changes, as well as laboratory or epidemiological confirmation of COVID-19 sixty days before hospitalization. The current 2023 MIS-C definition differs from the previous one in that the duration of fever is absent, an inflammatory threshold (C-reactive protein  $\geq 30$  mg/L) is included, the number of organ systems involved is reduced, shock is considered as a separate category, and Kawasaki disease is defined as an alternative diagnosis. Clinical manifestations of MIS-C can mimic other conditions, for example, sepsis, toxic shock syndrome, Kawasaki disease, some viral, autoimmune diseases, etc. In MIS-C, in addition to fever,

gastrointestinal symptoms, skin and mucosal lesions, and myocarditis are more common, and NT-pro-BNP levels may be a prognostic indicator. Early identification and treatment of MIS-C with intravenous immunoglobulins, corticosteroids, and biologics are crucial, which makes competent differential diagnosis extremely important. In contrast to Kawasaki disease, MIS-C is characterized by higher levels of D-dimer, troponin, NT-proBNP, thrombocytopenia and elevated ferritin; pleural effusion, renal involvement, and gastrointestinal symptoms are more common, but coronary artery anomalies are less significant. In the differential diagnosis with sepsis, positive blood cultures, absence of contact with COVID-19 patients, leukocytosis, procalcitonin, and the MISSEP score should be considered. In the differential diagnosis with toxic shock syndrome, it should be taken into account that the infectious process is mainly associated with strains of *Staphylococcus aureus* or *Streptococcus pyogenes* that produce toxins, the onset of symptoms is more sudden, and they progress faster than in MIS-C.

**Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2; differential diagnosis; children; multisystem inflammatory syndrome in children