

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

**Vaikų multisisteminiis uždegiminiis sindromas, susijęs su SARS-CoV-2 infekcija: diagnostika
ir gydymo išeitys**

Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Diagnostics and Treatment Outcome

Viktorija Lazauskaitė VI kursas, 8 gr.

Klinikinės medicinos institutas

Vaikų ligų klinika

Darbo vadovas

Doc. dr. Inga Ivaškevičienė

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Augustina Jankauskienė

2023-05-20

Studento elektroninio pašto adresas: viktorija.lazauskaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

| | |
|--|----|
| SANTRUMPOS | |
| SANTRAUKA | 1 |
| SUMMARY | 2 |
| 1. ĮVADAS | 3 |
| 2. LITERATŪROS APŽVALGA | 4 |
| 2.1. Vaikų DUS sindromo epidemiologija ir patogenezė | 4 |
| 2.1.1. Epidemiologija | 4 |
| 2.1.2. Patogenezė | 7 |
| 2.2. Vaikų daugiasisteminio uždegiminio sindromo diagnostika | 8 |
| 2.2.1. Klinikiniai simptomai | 8 |
| 2.2.2. Laboratoriniai tyrimai | 9 |
| 2.2.3. DUS diagnostikos kriterijai | 10 |
| 2.2.4. Tyrimų kontrolė | 12 |
| 2.2.5. Instrumentiniai tyrimai | 12 |
| 2.2.5.1. Širdies ir kraujagyslių sistemos instrumentiniai tyrimai | 12 |
| 2.2.5.2. Krūtinės ląstos vaizdiniai instrumentiniai tyrimai | 13 |
| 2.2.5.3. Pilvo organų instrumentiniai tyrimai | 14 |
| 2.2.5.4. Neurologinės sistemos instrumentiniai tyrimai | 15 |
| 2.3. Daugiasisteminio uždegiminio sindromo (DUS) diferencinė diagnostika | 15 |
| 2.2.1 DUS ir KL | 15 |
| 2.2.2 DUS ir COVID-19 | 16 |
| 2.2.3. DUS ir sepsis | 16 |
| 2.2.4 DUS ir TŠS | 17 |
| 2.2.5. DUS ir ūminis apendicitas | 17 |
| 2.4. DUS gydymas | 18 |
| 2.5. DUS gydymo išeitys | 20 |
| 3. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI | 24 |
| 4. LITERATŪRA | 25 |

SANTRUMPOS

ADH – antidiurezinis hormonas

ADTL – tromboplastino laikas

ALT – alanininė aminotransferazė

AST – asparaganinė aminotransferazė

AV – atrioventrikulinis mazgas

BNP – B natriuretinis peptidas

BŠT – bendras šlapimo tyrimas

CDC – JAV ligų kontrolės ir prevencijos centras

CK-MB – kreatinkinazės širdies izofermentas

COVID-19 – SARS-CoV-2 sukelta liga

CRB – C-reaktyvinis baltymas

CXCL-9 – interferono- γ žymuo

DUS – vaikų daugiasisteminis uždegiminis sindromas

EKG – elektrokardiograma

ENG – eritrocitų nusėdimo greitis

GFG – glomerulų filtracijos greitis

GKK – gliukokortikosteroidai

IFN- γ – interferonas- γ

IL(-6,8,10,17,18) – interleukinas (-6,8,10,17,18)

IVIG – intraveniniai imunoglobulinai

KD – Kawasaki liga

KT – kompiuterinė tomografija

LDH – laktatdehidrogenazė

MIS-C – vaikų multisisteminis uždegiminis sindromas

MRT – magnetinio rezonanso tomografija

PCT – prokalcitoninas

PGR – polimerazės grandininė reakcija

PIMS-TS – vaikų multisisteminis uždegiminis sindromas, susijęs su SARS-CoV-2

PSO – Pasaulio sveikatos organizacija

RNR – ribonukleino rūgštis

SARS-CoV-2 – sunkaus ūminio respiracinio sindromo koronavirusas-2

TNF- α – tumoro nekrozės faktorius- α

TŠS – toksinio šoko sindromas

UG – ultragarsinis tyrimas

γ -GT – gama-gliutamiltransferazė

SANTRAUKA

Tikslas. Remiantis naujausia mokslinė literatūra išsamiai aprašyti vaikų daugiasisteminių uždegiminių sindromą (DUS), susijusį su SARS-CoV-2 ir apibendrinti, esminius DUS diagnostikos ir gydymo metodų ypatumus bei gydymo išėtis.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Atliekant literatūros apžvalgą mokslinių straipsnių paieška vykdyta PubMed ir UpToDate duomenų bazėse. Į apžvalgą įtraukti anglų kalba 2019-2023 m. publikuoti moksliniai straipsniai, tyrimai, susiję su daugiasisteminiu uždegiminiu sindromu. Duomenys, apie Kawasaki ligos ir DUS atvejų skaičių vaikų grupėje, gauti iš Higienos instituto bei Santaros klinikų.

Tyrimo rezultatai. Buvo išnagrinėtas ir aprašytas 61 literatūros šaltinis. Daugiasisteminiam uždegiminiam sindromui nebūdingi patognominiai požymiai ar specifiniai laboratorinių rodiklių pakitimai. Siekiant diagnozuoti daugiasisteminių uždegiminių sindromą svarbu atsižvelgti į bendrą klinikinės išraiškos, laboratorinių rodiklių bei vaizdinių tyrimų visumą (pažeistos ≥ 2 organizmo sistemos, buvusią ar esamą SARS-CoV-2 infekciją patvirtinantys duomenys, padidėję uždegiminiai rodikliai). Pirmojo pasirinkimo gydymas yra intraveninis imunoglobulinas (IVIG), nesant būklės pagerėjimo rekomenduojama skirti gliukokortikoidus, biologinę terapiją. Daugeliui pacientų laboratorinių tyrimų duomenys normalizuojasi ūminėje fazėje po paskirto gydymo. EKG ir echokardioskopijos metu stebimi pokyčiai didžiajai daliai pacientų normalizuojasi per pirmuosius 6 mėnesius po ūminės ligos fazės. Šiuo metu nėra duomenų, kad daugiasisteminis uždegiminis sindromas sąlygoja ilgalaikius liekamuosius reiškinius.

Išvados. Daugiasisteminio uždegiminio sindromo diagnostika yra kompleksinė, reikalaujanti multidisciplininio požiūrio. Tiksliai patogenezė nėra žinoma, todėl vadovaujantis tarptautinėmis gydymo gairėmis pirmojo pasirinkimo medikamentas yra imunoglobulinas, nesant būklės pagerėjimo, rekomenduojama skirti gliukokortikoidus arba imunomoduliuojančio poveikio preparatus. Laboratoriniai rodikliai normalizuojasi pirmosiomis paromis, po paskirto gydymo, tuo tarpu širdies ir kraujagyslių sistemos pokyčiai daugeliui vaikų normalizuojasi per pirmuosius 6 mėnesius.

Raktiniai žodžiai. vaikų daugiasisteminis uždegiminis sindromas, COVID-19, SARS-CoV-2, diagnostika, gydymo išėtis.

SUMMARY

Objective. To describe pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 based on the recent scientific literature and to summarize the key diagnostic and therapeutic approaches and treatment outcome of PIMS-TS.

Methods. PubMed and UpToDate databases were searched for the literature review. Scientific articles regarding multisystem inflammatory syndrome published in English language between the years 2019 and 2023 were included. Data on the incidence of Kawasaki disease and PIMS-TS in paediatric populations were obtained from the Institute of Hygiene and Vilnius University Hospital Santaros Klinikos.

Results. 61 sources of literature were analysed and described. Multisystem inflammatory syndrome is not characterised by pathognomonic features or specific abnormalities in laboratory parameters. For the diagnosis of multisystem inflammatory syndrome, it is important to consider the entirety of the clinical presentation, laboratory and imaging findings (≥ 2 body systems affected, evidence of a past or current SARS-CoV-2 infection, elevated inflammatory markers). Intravenous immunoglobulin (IVIG) is the first-line treatment and in the absence of a positive effect, glucocorticoids and biological therapy are recommended. In many cases, during the acute phase deviating laboratory findings reach normal levels after prescribed treatment. ECG and echocardiogram changes normalise in the first 6 months after the acute phase in the majority of patients. Currently there is no evidence that the multisystem inflammatory syndrome leads to long-term residual effects.

Conclusion. The diagnosis of multisystem inflammatory syndrome is complex and requires a multidisciplinary approach. The exact pathogenesis is not known, therefore according to international treatment guidelines, immunoglobulin is the first-line drug of choice, and in the absence of a positive response to treatment, glucocorticoids or immunomodulatory agents are recommended. Laboratory parameters normalize in the first few days after treatment, while cardiovascular changes normalize in most children within the first 6 months.

Keywords: pediatric multisystem inflammatory syndrome, COVID-19, SARS-CoV-2, diagnostics, treatment outcome

1. ĮVADAS

Wuhan mieste, Kinijos provincijoje, 2019 metais buvo užregistruoti pirmieji iki šiol neidentifikuoto naujo SARS-CoV-2 viruso sukeltos ligos atvejai. SARS-CoV-2 viruso sukelta liga buvo pavadinta COVID-19. Infekcija netrukus išplito už Kinijos ribų ir jau 2020 metų kovo mėnesį Pasaulinė sveikatos organizacija (PSO) paskelbė COVID-19 pandemiją. Manoma, kad COVID-19 žymiai dažniau pasireiškia suaugusiems asmenims, o didžiausias mirtingumas būdingas vyresnio amžiaus pacientams, sergantiems gretutinėmis ligomis (1). Jau netrukus Jungtinės Karalystės pediatrai 2020 metų balandžio mėnesį aprašė naują sutrikimą vaikų populiacijoje. Nauja liga buvo susieta su COVID-19 infekcija, kuriai buvo suteiktas vaikų daugiasisteminio uždegimo, susijusio su SARS-CoV-2 infekcija (DUS), pavadinimas. Užsienio literatūroje dažnai sutinkami kiti du šios patologijos pavadinimai - PIMS-TS (angl. *paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19*) ir MIS-C (angl. *multisystem inflammatory syndrome in children*) (2).

DUS gali pažeisti daugelį organizmo sistemų, todėl ligos klinikinių simptomų spektras gali būti labai platus ir skirtingas kiekvienam vaikui. Dėl savo daugialypiškumo DUS dažnai gali imituoti kitas patologines būkles, tokias kaip COVID-19, Kawasaki ligą, TŠS ir kt. Atsižvelgus į klinikinius simptomus, laboratorinių ir instrumentinių tyrimų duomenis galima atlikti diferencinę diagnostiką ir tiksliai diagnozuoti DUS. Nustačius DUS turėtų būti pradamas atitinkamas gydymas imunomoduliuojančiais vaistais, tokiais kaip IVIG, o esant nepakankamam atsakui į gydymą skiriama biologinė terapija. Šiuo metu gydymas pasirenkamas atsižvelgiant į naujausias DUS gydymo gaires, kurios remiasi DUS panašumu į Kawasaki ligą. Mirtingumas nuo DUS vaikų amžiuje siekia iki 3%. Vaikų būklė sekama ne tik hospitalizacijos metu, bet ir išrašius iš gydymo įstaigos, siekiant ne tik sekti tolimesnę sveikatos būklę, bet ir išsiaiškinti galimas trumpalaikes ir ilgalaikes gydymo išeitis. Su nauja nepilnamečiams pasireiškiančia liga, atsirado ir naujų iššūkių, susijusių su diagnostika, gydymu bei nežinomomis gydymo išeitimis. Taigi, šios apžvalgos tikslas yra aprašyti skirtinguose literatūros šaltiniuose pateikiamą medžiagą apie DUS klinikinį pasireiškimą, laboratorinius ir instrumentinius tyrimus, diferencinę diagnostiką, gydymą ir jo išeitis.

Literatūros pasirinkimo kriterijai: Mokslinių publikacijų paieška duomenų bazėse *PubMed* ir *UpToDate* atlikta pagal duomenų bazėms pritaikytas paieškos strategijas. Naudoti raktažodžiai: *PIMS-TS*, *MIS-C*. Iš viso rasti 3124 bibliografiniai įrašai. Bibliografiniams įrašams tvarkyti buvo naudojama *Zotero* programa. Į apžvalgą nebuvo įtrauktos mokslinės publikacijos parašytos ne anglų kalba, ne pilno teksto ir senesnės nei 5 metų, taip pat atrankos metu pašalinti dublikatai. Pagal abstraktą kriterijus atitiko ir į šią literatūros apžvalgą buvo įtrauktas 61 straipsnis, parašytas anglų kalba ir išleistas 2019-2023 metais.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Vaikų DUS epidemiologija ir patogenezė

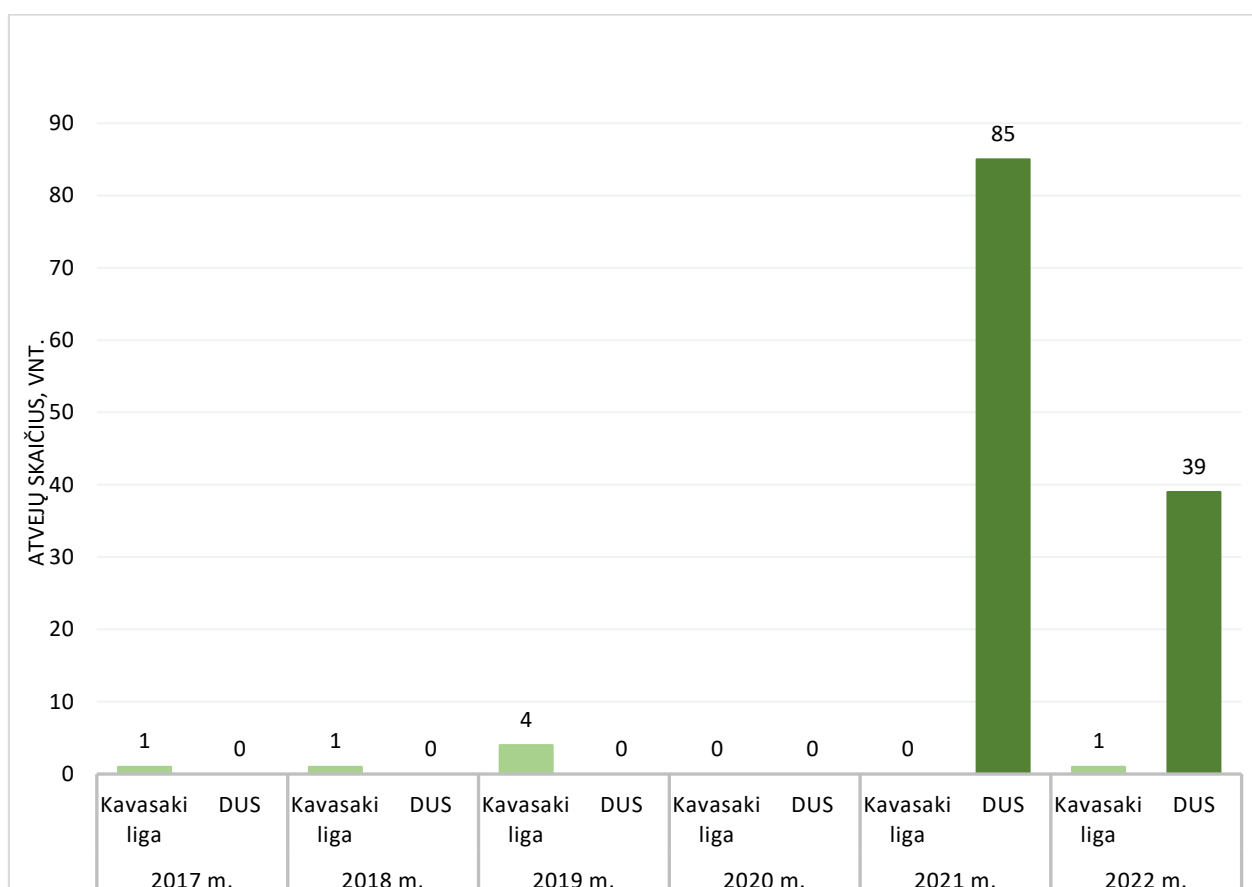
2.1.1. Epidemiologija

Pirmieji SARS-CoV-2 infekcijos atvejai buvo užfiksuoti 2019 metų gruodžio mėnesį Kinijoje, Wuhan mieste. Vėliau šios infekcijos sukeltai ligai buvo suteiktas COVID-19 pavadinimas (2). Pagal paskutiniuosius Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenis 2023 metų sausio 27 dieną visame pasaulyje nuo pandemijos pradžios COVID-19 ligos atvejų skaičius siekia daugiau nei 752 mln., o užfiksuotas mirčių skaičius viršija 6,5 mln. (3). Dar pačioje pandemijos pradžioje buvo pastebėta, kad COVID-19 vaikams pasireiškia lengvais ar vidutinio sunkumo simptomais, todėl jie rečiau nei suaugusieji serga sunkia ligos forma ir rečiau yra hospitalizuojami (4). Paraleliai su COVID-19 identifikuotas naujas susirgimas, šiuo metu vadinamas DUS. Jungtinėse Amerikos Valstijose COVID-19 ligos paplitimas vaikų populiacijoje sudaro apie 19% (5). Tuo tarpu DUS dažnis įvairių autorių duomenimis siekia <1%. (6): Vokietijoje tai sudaro apie 0,92 atvejo 1000 vaikų (7), Čekijos Respublikoje 0,1 atvejo 1000 vaikų (8). DUS nepilnamečiams asmenims pasireiškia po 2-4 savaitių nuo COVID-19 pradžios arba kontakto su COVID-19 sergančiu asmeniu. Liga dažniausiai pasireiškia vaikams, vyresniems nei 5 metų amžius, tačiau gali sirgti ir kūdikiai (9–12). DUS dažniau serga berniukai (12–14). Stebimas didesnis sergamumas ir tam tikrose etninėse grupėse: dažniau serga juodaodžiai ir ispanų kilmės vaikai (6,9,14). Tik nedidelė dalis vaikų serga gretutinėmis ligomis, iš kurių dažniausios yra nutukimas, astma ir cukrinis diabetas (9,13,15). Mirtingumas vaikų amžiuje dėl DUS siekia apie 3% (1). Didžiojoje Britanijoje atlikto tyrimo metu, siekiant prognozuoti galimų DUS atvejų skaičių kiekvienos naujos COVID-19 infekcijos bangos metu, buvo pastebėta, kad su kiekviena nauja COVID-19 ligos banga rizika susirgti DUS mažėja, tai buvo susieta su SARS-CoV-2 viruso mutacijomis bei vakcinacija (16). Vokietijoje *alfa* bangos periodu DUS sergamumas 10 000 vaikų buvo 6,19 atvejų. Vyraujant *delta* viruso mutacijai DUS sergamumas 10 000 vaikų buvo 1,68 atvejų. Prasidėjus *Omicron* mutacijos bangai, kai SARS-CoV-2 virusas buvo labai užkrečiamas, tikėtasi daugiau nei įprastai DUS atvejų. Nepaisant didelio užkrečiamumo DUS atvejų skaičius sumažėjo dar labiau lyginant su *delta* banga ir sergamumas 10 000 vaikų siekė tik 0,3 atvejų (17).

Lietuvos statistinius duomenis apie DUS atvejus kaupia ir analizuoja Higienos institutas. Svarbu pabrėžti, kad prasidėjus pandemijai DUS TLK-10-AM kodas (U07.5) buvo suteiktas ne iš karto, todėl pačioje pandemijos pradžioje šie atvejai buvo koduojami kaip Kawasaki liga (M30.3). Analizuojant Higienos instituto pateiktus duomenis buvo palyginti Kawasaki ligos ir

DUS atvejų skaičiai skirtingose amžiaus grupėse 2017-2022 metais Lietuvoje (tikslingai apimant ir ne pandeminių laikotarpi 2017-2019 m.). Po vieną Kawasaki ligos atvejį vaikų amžiaus grupėje (0-17 m.) buvo užregistruota 2017, 2018 bei 2022 metais, 4 atvejai registruoti 2019 metais. Didžiausias sergamumas DUS tarp nepilnamečių asmenų buvo 2021 metais, atitinkamai 85 atvejai. DUS atvejų sumažėjo 2022 metais, kai vaikų amžiaus grupėje ligos atvejų skaičius siekė 39 (**1 Diagrama**). Svarbu paminėti, kad Higienos instituto duomenys yra paskaičiuoti iš Privalomojo draudimo informacinės sistemos, todėl duomenys dėl galimų žmoniškųjų klaidų nėra labai tikslūs ir juos reikėtų vertinti kritiškai. Nepaisant galimo duomenų netikslumo svarbiausia informacija ir esminės DUS tendencijos įvairiais pandemijos laikotarpiais atsispindi gana aiškiai.

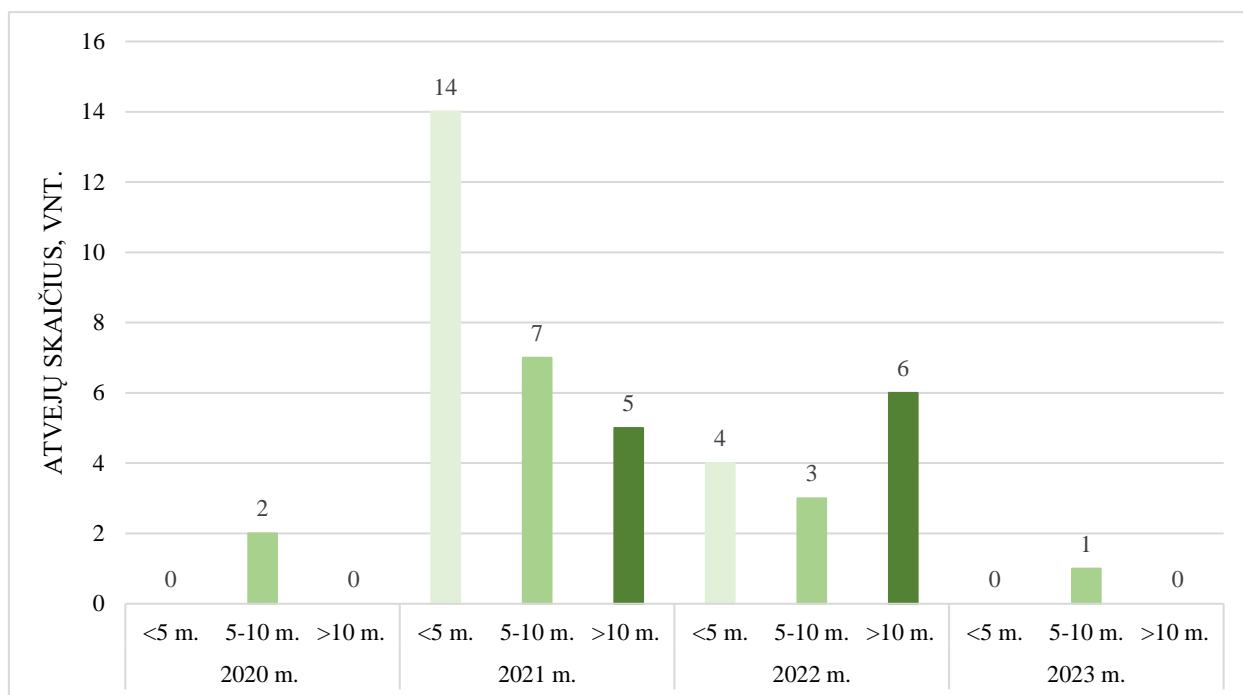
1 Diagrama. Vaikų Kawasaki ligos ir DUS atvejų skaičius Lietuvoje 2017-2022 metais



Pagal Santaros klinikų surinktus duomenis pirmieji DUS atvejai nepilnamečiams asmenims (0-17 m.) buvo užfiksuoti 2020 metais, kai sirgo 2 vaikai 5-10 metų amžiaus grupėje. Didžiausias sergamumas Santaros klinikose užregistruotas 2021 metais: 14 vaikų buvo jaunesni nei 5 metų amžiaus, 7 vaikai priklausė 5-10 metų amžiaus grupei bei 5 nepilnamečiai vyresni nei 10 metų. Sumažėjęs sergamumas DUS stebėtas 2022 metais, kai iš viso užfiksuota 13 atvejų. Daugiausiai DUS atvejų užregistruota vyresniems nei 10 metų amžiaus grupėje – 6 atvejai. Nedideliu skirtumu užregistruoti atvejai jaunesnių nei 5 metai ir 5-10 metų amžiaus grupėse, atitinkamai po 4

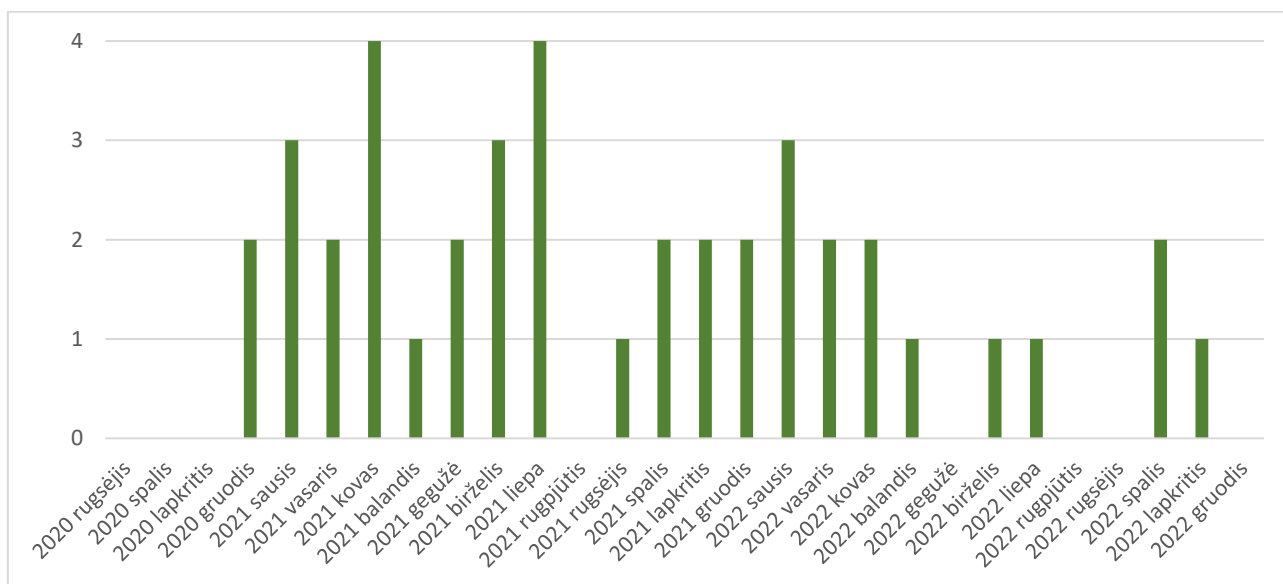
ir 3 atvejus. Iki 2023 metų kovo 1 dienos Santaros klinikų pateiktuose duomenyse buvo užfiksuotas 1 DUS atvejis 5-10 metų vaikų amžiaus grupėje. (2 Diagrama).

2 Diagrama. Nepilnamečių DUS atvejų skaičius Santaros klinikose 2020-2023 metais.



Buvo išnagrinėta ir **3 Diagramoje** pavaizduota kaip Santaros klinikose pasiskirstė DUS atvejų skaičius skirtingais 2020-2022 metų mėnesiais. Į imtį nebuvo įtraukti duomenys už 2023 metus, kadangi jie pateikti iki kovo mėnesio ir neatspindi visų metų eigos. Pirmieji 2 DUS atvejai buvo užregistruoti 2020 metais gruodžio mėnesį. Didžiausias sergamumas DUS 2021 metais buvo kovo ir liepos mėnesiais, kai buvo užregistruota po 4 ligos atvejus. Rugpjūčio mėnesį nebuvo užregistruotas nė vienas atvejis, o kitais mėnesiais sergamumas svyravo nuo 1 iki 3 patvirtintų DUS atvejų per mėnesį. Daugiausiai DUS atvejų 2022 metais buvo sausio mėnesį, kai sirgo 3 vaikai. Po 2 atvejus užregistruota vasario, kovo, rugsėjo ir gruodžio mėnesiais. Tuo tarpu gegužės, rugpjūčio, rugsėjo ir gruodžio mėnesiais nustatytas nė vienas DUS atvejis. Atsižvelgiant į pateiktus PSO duomenis apie sergamumą COVID-19 2020-2022 metais Lietuvoje (18) galima teigti, kad DUS sergamumas sutampa su COVID-19 sergamumu pagal mėnesius.

3 Diagrama. Vaikų DUS atvejų pasiskirstymas Santaros klinikose pagal mėnesius 2021-2022 metais



2.1.2. Patogenezė

Iki šiol kyla daug diskusijų dėl galimos DUS patogenezės, kurią svarbu išsiaiškinti ir suprasti dėl galimų gydymo metodų pasirinkimo. Vienas iš aprašomų patogenezės mechanizmų yra susijęs su hiperuždegimine būkle. Šios patogenezės hipotezė galėtų būti paaiškinama taip – virusas patekęs į ląstelę imituoja šeimininką, todėl antikūnai arba T ląstelės atpažįsta savus antigenus, dėl ko susidaro autoantikūnai. Infekuotos ląstelės ekspresuojamus virusinius antigenus atpažįsta antikūnai, autoantikūnai ar T ląstelės, todėl susidaro imuniniai kompleksai, aktyvinantys uždegimą ir virusinius superantigenus. Kitas su hiperuždegimine būkle susijęs mechanizmas susietas su po persirgto COVID-19 infekcijos išsivysčiusia uždegimine imuninio atsako disreguliacija. Poinfekcinės patogenezės hipotezei didesnės reikšmės suteikia ir tai, kad daugumai DUS sergančių vaikų yra aptinkami SARS-CoV-2 IgG antikūnai. Sergantiems DUS stebima citokinų audra, kurios metu yra aktyvinamas IL-1 β kelias, dėl to padidėja prouždegiminių citokinų kiekiai, tokių kaip: IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-18, tumor nekrozės faktoriaus (TNF- α), interferono γ (IFN- γ). Nustatyta, kad IFN- γ žymens CXCL-9 kiekiai tiesiogiai koreliuoja su uždegiminių žymenų padidėjimu bei miokardo funkcijos sutrikimu, kuris dažnu atveju pasireiškia vaikams, sergantiems DUS. Taip pat SARS-CoV-2 yra viengrandis RNR virusas, turintis struktūrinį spyglio baltymą (angl. *spike*), prieš kurį susiformuoja antikūnai, siejami su makrofagų aktyvacija. Kitas galimas DUS patogenezės mechanizmas yra siejamas su endotelio disfunkcija, dėl kurios gali išsivystyti širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimai (2,5,6,19). Tačiau svarbu paminėti tai, kad vaikų multisisteminių uždegiminių

sindromo patofiziologija iki šiol išlieka ne iki galo suprasta, todėl reikalingi tolimesni tyrimai, padėsiantys išsiaiškinti šio sindromo tikslią patogenezę.

2.2. Vaikų daugiasisteminio uždegiminio sindromo diagnostika

2.2.1. Klinikiniai simptomai

Klinikiniai simptomai labai varijuoja ne tik įvairių organų sistemų įtraukimu, bet ir savo eigos sunkumu. Vienas pagrindinių DUS simptomų yra karščiavimas ≥ 38 °C (9). Aukštesnė nei normali kūno temperatūra įvairių autorių duomenimis nustatoma 100% pacientų ir pasireiškia apie 2-4 dienas iki DUS diagnozės nustatymo (2). Virškinamojo trakto simptomai yra antri pagal dažnumą stebimi simptomai vaikams, kurių pasireiškimo dažnis siekia iki 92% (20). Pilvo skausmu skundžiasi 36-69% pacientų, vėmimas pasireiškia 25-67% sergančiųjų, viduriavimas nustatomas 27-64% vaikų (9,13,21). Tokie simptomai kaip pilvo skausmas, viduriavimas bei vėmimas taip pat gali imituoti ūminį apendicitą (22,23). Odos ir/ar gleivinių simptomai, panašūs į Kawasaki ligos simptomus, pasireiškia 60-70% pacientų (2,24). Odos bėrimai nustatomi 45-72%, konjunktyvitas – 29-81% pacientų, taip pat gali būti stebimos raudonos/patinusios lūpos, „avietinis“ liežuvis, delnų/pačių patinimai (11,21,25). Kardiovaskulinė sistema įtraukiama 60-80% atvejų. Širdies ir kraujagyslių sistemos patologijos gali pasireikšti bendru silpnumu, skausmu krūtinėje, tachikardija ar bradikardija, aritmijomis, hipotenzija, šoku. Dėl išsivysčiusio hemodinaminio šoko, gali atsirasti kvėpavimo sistemos simptomai: dusulys, tachipnėja (13,15,21,26,27). Kvėpavimo sistemos simptomai DUS atvejais yra rečiau susiję su tiesioginiais kvėpavimo sistemos pažeidimais, todėl literatūroje jie aprašomi labai įvairiai - nuo ryklės skausmo, užkimimo, kosulio iki pneumonijos, kvėpavimo nepakankamumo, kurio metu gali būti taikomos neinvazinės ir invazinės pagalbinės kvėpavimo priemonės. Kvėpavimo organų sistemos simptomai pasireiškia labai įvairiai, todėl literatūroje jų dažnis aprašomas nenuosekliai ir svyruoja nuo 10% iki 70%. Dažnu atveju nėra aišku, ar DUS kvėpavimo takų simptomai stebimi kaip pirminiai ligos simptomai, ar kaip antriniai, kurie gali pasireikšti dėl išsivysčiusios plaučių edemos, hemodinaminio šoko (2,10,13,20). Neurologiniai simptomai, taip pat kaip ir kardiovaskuliniai simptomai, dažniau pasireiškia paaugliams (10). Neurologinės sistemos simptomų pasireiškimo dažnis yra 11-40% (2). Galvos skausmas, sąmonės pokyčiai, raumenų silpnumas - tai dažniau pasireiškiantys neurologiniai simptomai, retesni – traukuliai, koma, insultas, encefalopatija ar meningoencefalitas. Į apžvalginę kohortinę studiją, atliktą Fink ir bendraautorių, buvo įtraukti 1493 vaikai, iš kurių 215 sirgo DUS. Bent 1 neurologinis simptomas pasireiškė 66% vaikų, dažniausiai tai buvo galvos skausmas, pasireiškęs 100 vaikų

(46,5%) ir ūminė encefalopatija, pasireiškusi 48 vaikams (22,3%). Silpnumas bei galvos svaigimas atitinkamai pasireiškė 20 (9,3%) ir 26 (21,1%) vaikams. Rečiau buvo diagnozuoti traukuliai, encefalitas, meningitas ar insultas (28). DUS galimi simptomai ir jų pasireiškimo dažnis pavaizduoti **1 Lentelėje**.

1 Lentelė. Simptomų charakteristika.

| Simptomų grupė | Dažnis (%) | Simptomai |
|-------------------------|------------|--|
| Karščiavimas | 100 | - |
| Virškinamasis traktas | 92 | Pilvo skausmas, vėmimas, viduriavimas. |
| Oda ir gleivinės | 60-70 | Bėrimai, konjunktyvitas, raudonos/patinę lūpos, „avietinis“ liežuvis, delnų/pačių patinimai. |
| Kardiovaskulinė sistema | 60-80 | Nuovargis, krūtinės skausmas, tachikardija, bradikardija, aritmijos, hipotenzija, šokas. |
| Kvėpavimo organai | 10-70 | Gerklės skausmas, užkimimas, kosulys, pneumonija. |
| Neurologinė sistema | 11-40 | Galvos skausmas, sutrikusi sąmonė, raumenų silpnumas, traukuliai, insultas, encefalopatija, meningoencefalitas |

2.2.2. Laboratoriniai tyrimai

DUS pacientams yra atliekamas SARS-CoV-2 PGR testas, kurio tikslas yra įvertinti ar tiriamieji neserga aktyvia COVID-19 infekcijos forma, ir vertinami IgG antikūnai prieš SARS-CoV-2, kurie rodo persirgtą infekciją. Sergantiesiems PIMS-TS 60-90% nustatoma SARS-CoV-2 IgG antikūnai, tuo tarpu COVID-19 PGR testai dažnu atveju neparodo aktyvios COVID-19 ligos formos. 30-40% atvejų COVID-19 PGR testas ir SARS-CoV-2 IgG Ak buvo aptinkami, tačiau svarbu paminėti tai, kad COVID-19 PGR testas paimtas iš nosiaryklės reikšmingai ilgą laiko tarpą net ir po persirgtos infekcijos gali klaidingai imituoti aktyvią infekciją (2).

Siekiant diagnozuoti DUS yra labai svarbu atlikti kraujo tyrimus, kuriuose atsispindi uždegiminiai rodikliai, kardiovaskulinės, krešėjimo, kepenų ir šlapimo organų sistemų būklės. Bendrajam kraujo tyrimui būdingi pokyčiai yra limfocitopenija, neutrofilinė leukocitozė, vidutinio laipsnio anemija. Trombocitų skaičius gali išlikti normos ribose, tačiau dažnai stebima trombocitopenija, koreliuojanti su ligos sunkumu (2,10,24). Ligos metu daugėja uždegiminių rodiklių kiekiai: C-reaktyvaus baltymo (CRB), eritrocitų nusėdimo greitis (ENG), prokalcitoninas

(PCT), feritinas, fibrinogenas, laktatdehidrogenazė (LDH). Sergantiems DUS padidėja prouždegiminių citokinių kiekiai iš kurių šiuo atveju svarbiausias yra IL-6 ir esant sunkiai ligos formai jį galima papildomai iširti (5,24). Norint įvertinti galimą širdies pažeidimą, rekomenduojama atlikti kardiožymenų tyrimą. Stebimas žymus troponinų, BNP ir NT-proBNP, CK-MB padidėjimas (26,29). Kepenų funkciją atspindintys rodikliai (ALT, AST, γ -GT) gali būti aukštesni nei normos ribos (24,30). Taip pat gali būti pakitę pH, elektrolitai (hiponatremija, dėl pakitusios ADH sekrecijos), hipoalbuminemia, trigliceridai (hipertrigliceridemia), gliukozė, laktatas (20,25,30). Kai kuriems pacientams išsivysto hiperkoaguliacinės būklės, galinčios sukelti intravaskulines trombozes. Koagulogramoje pasireiškia prailgėjęs ADTL, protrombino laikas, padidėjęs D-dimerų kiekis ir sumažėjęs antitrombino III kiekis (6). Sergantiems DUS rekomenduojama atlikti inkstų funkciją atspindinčius rodiklius: BŠT, šlapalą, kreatinimą bei GFG (29,31).

Esant indikacijoms bei siekiant ekskliuduoti kitas esamos būklės priežastis siūloma atlikti kraujo, šlapimo, likvoro, išmatų pasėlius ar kt. (29). Paminėtina tai, kad nėra vieno universalus ir specifinio diagnostinio tyrimo siekiant diagnozuoti DUS – svarbu įvertinti bendrą klinikinių simptomų, laboratorinių ir vaizdinių tyrimų visumą.

2.2.3. DUS diagnostiniai kriterijai

Pasaulinė sveikatos organizacija (PSO) bei JAV ligų kontrolės ir prevencijos centras (CDC) sudarė diagnostikos kriterijus, kurie nedaug skiriasi tarpusavyje ir kuriais vadovaujantis turėtų būti diagnozuojamas DUS. Diagnostikos kriterijai pateikiami žemiau esančiose lentelėse **Lentelė 2** ir **Lentelė 3**. Lietuvoje diagnozuojat DUS, vadovaujamosi **4 Lentelėje** nurodytais kriterijais, kurie pateikti Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos metodiniame leidinyje „Vaikų COVID-19 infekcija: diagnostikos ir gydymo metodinės rekomendacijos“.

Lentelė 2. CDC rekomenduojami DUS diagnostikos kriterijai (32)

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Amžius <21 m.;<input type="checkbox"/> Karščiavimas ≥ 24 val. ir $\geq 38,0$ °C arba ≥ 24 val. trunkantis subjektyviai nustatytas karščiavimas;<input type="checkbox"/> CRB >30 mg/L;<input type="checkbox"/> ≥ 2 pažeistos organų sistemos (kardiovaskulinė, odos ir gleivinių, hematologinė, virškinimo); <p>IR</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Atmestos kitos galimos diagnozės; <p>IR</p> |
|---|

- Aptinkami buvusios ar esamos COVID-19 infekcijos žymenys (PGR, serologija, antigenų testas); arba sąlytis su galimai sergančiu/sergančiu COVID-19 asmeniu per 4 savaites iki simptomų pasireiškimo.

Lentelė 3. PSO rekomenduojami DUS diagnostikos kriterijai (33)

- Amžius 0-19 m.;
 - Karščiavimas ≥ 3 d.;
- IR bent 2 iš žemiau nurodytų:**
- Odos bėrimai ar abipusis neinfekcinis konjunktyvitas, ar odos/gleivinių infekciniai požymiai;
 - Hipotenzija ar šokas;
 - Krešėjimo sutrikimai (prailgėjęs ADTL, protrombino laikas, padidėję D-dimerai);
 - Kardiovaskulinės sistemos pažeidimai (miokardo pokyčiai, perikarditas, valvulitas ar kraujagyslių pokyčiai (instrumentiniai tyrimai, padidėję troponinai, NT-proBNP);
 - Ūminiai virškinamojo trakto simptomai (viduriavimas, vėmimas ar pilvo skausmas).
- IR**
- Padidėję kraujo uždegiminiai rodikliai (CRB, ENG, PCT).
- IR**
- Atmestos kitos galimos diagnozės.
- IR**
- Aptinkami buvusios ar esamos COVID-19 infekcijos žymenys (PGR, serologija, antigenų testas).

Lentelė 4. DUS kriterijai Lietuvoje (34)

- Pacientų amžius ≥ 1 mėn. - < 18 m.
- Karščiavimas ≥ 38 °C, ≥ 24 val.
- ≥ 2 organų sistemų (dažniausiai – odos ir/arba gleivinių, krešėjimo, širdies ir kraujagyslių ir virškinimo, rečiau – kvėpavimo, šlapimo ir lytinių organų ir nervų sistemų) pažeidimas (patvirtintas kliniškai ir laboratoriniais ir (arba) instrumentiniais tyrimais)
- Nustatomi buvusios ar esamos COVID-19 ligos laboratoriniai žymenys (SARS-CoV-2 antikūnai ar RNR)
- Padidėję kraujo uždegimo žymenys (CRB, ENG, PCT ir kiti – fibrinogenas, feritinas, LDH, IL-6)
- Atmestos kitos priežastys, galinčios sukelti šiuos ligos požymius.

2.2.4. Tyrimų kontrolė

Pacientams, kurių būklė sunki rekomenduojama atlikti laboratorinius tyrimus kurie apimtų uždegiminius, inkstų ir kepenų funkcijos tyrimus bei koagulogramą ir juos atlikti kas 24 val. Jei paciento būklė yra vidutinio sunkumo su išliekančiu karščiavimu minėtuosius tyrimus siūloma atlikti kas 24-48 val. Esant gerėjančiai vaiko būklei arba nusprendus išrašyti iš ligoninės į namus rekomenduojama atlikti uždegiminius, inkstų ir kepenų funkciją atspindinčius rodiklius (**Lentelė 5**). Hospitalizuotiems vaikams EKG rekomenduojama atlikti kas 48 val., o echoskopiją – ne rečiau kaip kas 7 dienas. Visus kitus neišvardintus ir **Lentelėje 5** nepateiktus laboratorinius ir instrumentinius tyrimus atlikti pagal poreikį, sprendžiant individualiai pagal paciento būklę bei indikacijas (29,34).

Rekomenduojama visiems pacientams po išrašymo iš ligoninės apsilankyti pakartotiniam ištyrimui po 1-2 sav. ir po 4-6 sav. Jei ligos metu buvo pažeista kardiovaskulinė sistema, pas gydytoją kardiologą reikėtų apsilankyti po 3, 6 ir 12 mėn. po išrašymo iš ligoninės (29,34).

5 Lentelė. Laboratorinių tyrimų kontrolė hospitalizacijos metu (29,34)

| Paciento būklė | Sunki būklė | Vidutinė būklė su išliekančiu karščiavimu | Gerėjanti būklė/prieš išrašant |
|----------------|---|---|---|
| | Kas 24 val. | Kas 24-48 val. | Kas 48 val. |
| Tyrimai | BKT, CRB, inkstų funkcijos rodikliai (šlapalas, kreatininas, GFG), kepenų rodikliai, feritinas, koagulograma. | BKT, CRB, inkstų funkcijos rodikliai (šlapalas, kreatininas, GFG), kepenų fermentai, feritinas. | BKT, ENG, CRB, inkstų funkcijos rodikliai (šlapalas, kreatininas, GFG), kepenų fermentai. |

2.2.5. Instrumentiniai tyrimai

2.2.5.1. Širdies ir kraujagyslių sistemos instrumentiniai tyrimai

Iki 80% vaikų, sergančių DUS, pasireiškia širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimai (35). Vienas iš taikomų instrumentinių tyrimų, siekiant įvertinti širdies funkciją ir galimas patologines būkles yra elektrokardiograma (EKG), kurioje matomi pokyčiai apibūdinami kaip nespecifiniai.

Atlikus 12 derivacijų EKG 35,3-67% sergančiųjų buvo stebimi repoliarizacijos pokyčiai (ST segmento, T dantelio pokyčiai (neigiamas T dantelis)), QT ir PR segmentų prailgėjimas bei žemas QRS kompleksas (2,6,20,26). Prieširdinės ar skilvelinės aritmijos pasireiškia 8-21% pacientų. Atrioventrikulinio mazgo (AV) blokados stebimos 2-20% vaikų. AV blokados pirminės apžiūros metu dažniausiai būna I^o, tačiau vėliau gali progresuoti (2,29).

Kitas reikšmingas ir visiems vaikams atliekamas tyrimas yra širdies echoskopija. Pacientams rekomenduojama atlikti transtorakalinę 2 dimencijų (2D) ir Dopplerio echokardiogramą (35). Dažniausiai aptinkamas širdies funkcijos pakitimas yra kairiojo skilvelio išmetimo frakcijos sumažėjimas, kuris įvairių autorių duomenimis buvo stebimas 34-40% pacientų (11,35,36). Taip pat gali pasireikšti mitralinio ir triburio vožtuvo regurgitacija, skystis perikarde, vainikinių arterijų spindžio pokyčiai (26,37). Valverde ir kt. į studiją įtraukė 286 klinikinius atvejus, iš 55 gydymo įstaigų, esančių 17 Europos šalių. 34% vaikų atlikus echokardioskopiją buvo stebima sumažėjusi kairiojo skilvelio išmetimo frakcija. Mitralinio vožtuvo regurgitacija stebėta 42.7% pacientų, tuo tarpu triburio vožtuvo regurgitacija išsivystė kur kas rečiau - 5.9% sergančiųjų. Skystis perikarde aptiktas 27,9% vaikų. Ištyrus koronarines arterijas 24,1% buvo stebėta koronarinių arterijų dilatacija (kai $2 \leq z < 2,5$ nustatoma dilatacija, kai $z \geq 2,5$ - aneurizma) . Dažniausiai pažeista buvo kairioji vainikinė arterija (16,4%), kiek rečiau kairioji priekinė nusileidžiančioji ir dešinioji vainikinė arterijos (14% ir 11,9%), o rečiausiai – kairioji apsuikinė arterija (4,6%) (38).

Siekiant detalesnio ištyrimo galima atlikti širdies kompiuterinės tomografijos (KT) ar magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimą. KT metu galima vizualizuoti koronarinių arterijų dilatacijas ar aneurizmas bei skystį perikarde. Atlikus MRT galima identifikuoti miokardo edemą, sąlygojančią T2 sekos hiperintensyvumą, vėlyvąjį gadolinio kaupimąsi miokarde, be židininės nekrozės ar fibrozės požymių, perikarditą (26,36,38). Širdies KT ir MRT tyrimai siekiant diagnozuoti DUS rutiniškai nėra atliekami.

2.2.5.2. Krūtinės ląstos vaizdiniai instrumentiniai tyrimai

Jei vaikams pasireiškia kvėpavimo sistemos ar kiti sutrikimai, reikalaujantys papildomo ištyrimo, turėtų būti atliekama tiesinė krūtinės ląstos rentgenograma, esant papildomoms indikacijoms - kompiuterinė tomografija (KT). Tiesinėje krūtinės ląstos rentgenogramoje galima stebėti skystį pleuroje, atelektazes, infiltracinius pakitimus, kardiomegaliją, matinio stiklo vaizdą, peribronchinio audinio sustorėjimą (2,26,39). Feldstein ir bendraautoriai nagrinėjo ir lygino 539 DUS atvejus su 577 COVID-19 atvejais. Krūtinės ląstos rentgenogramoje sergantiems DUS ir COVID-19 panašiu dažniu buvo stebimos plaučių infiltracijos, atitinkamai 36,5% ir 38,1% vaikų. Skystis pleuros ertmėje identifikuotas dažniau vaikams, sergantiems DUS (31,5%), kai COVID-19

infekcijos metu skystis pleuros ertmėje buvo stebimas 14,9% mažamečių (11). Mažesnės apimties studijoje, kurią atliko Rostad ir kt., buvo įtraukta 11 vaikų, sergančių DUS ir 16 vaikų, kuriems pasireiškė COVID-19. Vaikams, sirgusiems DUS statistiškai reikšmingai dažniau buvo stebimas skystis pleuroje nei vaikams, sergantiems COVID-19 (40). Panašūs į krūtinės ląstos rentgenogramos vaizdinius radinius aptinkami ir krūtinės ląstos KT (2).

2.2.5.3. Pilvo organų vaizdiniai tyrimai

DUS sergantiems vaikams pasireiškiantys virškinamojo trakto simptomai kartais gali imituoti ūminius chirurginių intervencijų reikalaujančius susirgimus. Todėl norint atlikti diferencinę diagnostiką, esant gastrointestinaliniams simptomams rekomenduojama atlikti vaizdinius virškinamojo trakto tyrimus (29). Pilvo organų ultragarsinis tyrimas yra pirmojo pasirinkimo tyrimas, tačiau kai kuriais atvejais galima atlikti KT ar MRT tyrimus. Skirtingi vaizdiniai pilvo organų tyrimų rezultatai yra nespecifiniai ir labai panašūs, todėl toliau aptariami bendri rezultatai, neišskiriant specifinių diagnostinių intervencijų (41). Dažniausiai stebimas klinikinis požymis yra ascitas, pasireiškiantis 21%-53% vaikų (9,23,38,42). Mezenterinis limfadenitas, žarnų sienelių sustorėjimas, ypač ties terminaline klubine ir akląja žarnomis – tai dažniausiai aprašomi uždegiminiai pokyčiai, stebimi apatiniame dešiniajame pilvo kvadrante. Kai kurie autoriai iškelė prielaidą, kad uždegiminius pokyčius gali sukelti limfoidinio audinio folikulai, dar vadinami Pejerio plokštelėmis, kurios yra pažeidžiamos dėl išsivysčiusios hiperuždegiminės reakcijos (41). Kirmėlinė atauga radiologiniuose tyrimuose gali būti nepakitusi, tačiau kaip jau minėta anksčiau, gali imituoti ūminį apendicitą (23). Dažnu atveju galima vizualizuoti hepatomegaliją, splenomegaliją, kiek rečiau aptinkami tulžies pūslės ir šlapimo pūslės sienelių sustorėjimai (6,9,43). Inkstų ultragarsinio tyrimo metu galima stebėti kortikomedulinės diferenciacijos sumažėjimą, padidėjusį inkstų echogeniškumą, vienus ar abipusiai sumažėjusius/padidėjusius inkstus, randinius pakitimus ir kolektorinės sistemos dilataciją (31). Studijoje, kurios metu 102 pacientams buvo atliktas pilvo organų echoskopinis tyrimas: 86 (84%) pacientams aptikti nespecifiniai pakitimai, iš kurių dažniausiai identifikuotas ascitas - 65 (64%) vaikams. Limfadenopatija ir difuzinis žarnų sienelių sustorėjimas stebėtas vienodai dažnai - 14 pacientų (14%). Aklosios žarnos kirmėlinė atauga buvo vizualizuota 21 (21%) pacientui, bet apendicito diagnozė nebuvo nustatyta nei vienam vaikui. Splenomegalija stebėta 11 (11%) pacientų, hepatomegalija – 9 (9%), nei vienam tirtam pacientui neidentifikuotas šlapimo pūslės sienelės sustorėjimas. Kiti nespecifiniai uždegiminiai požymiai, tokie kaip ūminis inkstų pažeidimas, cholestazė ir kt. pasireiškė 21 (21%) vaikui (44).

2.2.5.4. Neurologinės sistemos instrumentiniai tyrimai

Vaikams, kuriems pasireiškia neurologiniai simptomai esant indikacijoms galima atlikti galvos smegenų KT/MRT arba likvoro tyrimą, kurie dažniausiai būna nepakitę (41). Neretai literatūroje aprašomi KT ir MRT pokyčiai yra: T2 sekoje stebimi difuziškai išplitę hiperintensiniai židiniai, didžiojoje smegenų jungtyje, baltosios medžiagos pokyčiai. Rečiau matomi pakitimai yra veninio sinuso trombozė, išeminiai ar hemoraginiai insultai (2,42,45). Tyrime, atliktame Čekijoje, 6 vaikams buvo atlikta liumbalinė punkcija. Visi gauti rezultatai buvo be reikšmingų pakitimų, išskyrus vieną, kuriame buvo nustatyta cerebrospinalinė pleocitozė (8). Į kitą nedidelės apimties studiją buvo įtraukta 12 vaikų, 9 iš jų buvo atlikta galvos smegenų MRT, likusiai daliai – galvos smegenų KT. Vienam ketvirtadaliui vaikų buvo stebimi pakitimai. Vienam vaikui buvo fiksuoti leptomeninginiai pokyčiai dešinėje precentralinėje vagoje, kitam stebėti pokyčiai didžiojoje smegenų jungtyje. Trečiajam vaikui aptikta generalizuota smegenų atrofija, su baltosios smegenų medžiagos pokyčiais. Minėtieji radiniai buvo siejami ne su ūminiu susirgimu, bet su įgimta širdies liga (46).

2.3. DUS Diferencinė diagnostika

2.3.1. DUS ir KL

Kawasaki liga (KL) yra retai diagnozuojamas sisteminis vaskulitas, dažniausiai pažeidžiantis vidutinio dydžio arterijas, ypač koronarines. KL diagnozuojama tuomet, kai pacientai karščiuoja ≥ 5 dienas ir kuriems pasireiškia keturi iš penkių toliau išvardytų klinikinių požymių: 1) lūpų įtrūkimai ir (ar) eritema, „braškinis“ liežuvis; 2) neinfekcinis abipusis konjunktyvitas; 3) bėrimai; 4) rankų ir kojų edema ir eritema ūminėje fazėje, poūmėje fazėje periungualinė deskvamacija; 5) kaklo limfadenopatija. Pusė sergančiųjų DUS savo klinicine išraiška atitinka tipinės ar atipinės KL klinikiniu kriterijus, todėl kartais dar gali būti vadinamas *Kawasaki-like* liga (10,29). Nepaisant savo panašumų, DUS dažniausiai serga vyresnio amžiaus vaikai. KL ir DUS sergamumas didesnis berniukų populiacijoje (5,47). Vaikams, sergantiems DUS dažniau pasireiškia virškinamojo trakto, neurologiniai, širdies veiklos sutrikimai (29). Biocheminiai širdies žymenys (troponiniai, BNP ir NT-proBNP) dėl dažnesnio širdies pažeidimo, padidėja vaikams sergantiems DUS. Uždegiminių rodiklių padidėjimas stebimas abiejų ligų atvejais, tačiau DUS metu stebimi didesni CRP, PCT ir IL-6 kiekiai (47). Pacientams, kuriems diagnozuojama KL, nėra būdinga limfopenija, leukopenija, padidėję feritino bei D-dimerų kiekiai (2,47). Taip pat reikšmingas laboratorinis pakitimas, galintis padėti diferenciuoti šias dvi ligas yra trombocitų kiekis kraujyje – DUS yra būdinga trombocitopenija, tuo tarpu KL – palaipsniui didėjanti trombocitozė. Vis dažniau epidemiologinės anamnezės surinkimas

tampa ne tokiu svarbiu kriterijumi, norint diferencijuoti DUS ir KL tarpusavyje, tačiau nereikėtų pamiršti paklausti ar pacientas neseniai nesirgo COVID-19 ar neturėjo sąlyčio su žmogumi, sergančiu COVID-19 (10).

2.3.2. DUS ir COVID-19

Vaikams COVID-19 dažniausiai pasireiškia lengvesne ar vidutinio sunkumo forma, lyginant su suaugusiais (4). Pandemijos pradžioje sutapo COVID-19 ir DUS atvejų pikai. Sunkios eigos COVID-19 ir DUS klinika gali būti labai panaši, kartais net identiška. Susirgimai pasireiškia nespecifiškais simptomais, taip pat ir laboratoriniai tyrimai neparodo specifinių pakitimų. Nors ligos kliniškai pasireiškia panašiai jas labai svarbu diferencijuoti, nes gydymas bei tolimesni tyrimai skiriasi (2). Visų pirma svarbu atlikti PGR, esant poreikiui galima taip pat atlikti antikūnų bei antigenų testus. COVID-19 sergantiems vaikams 96% atvejų PGR ar antigenų testas yra teigiamas, tuo tarpu DUS metu testai teigiami 64% atvejų. Antikūnų testas teigiamas 86%, kai COVID-19 metu teigiamas tik 14% vaikų (28). COVID-19 sergantieji dažniau turi kitų gretutinių ligų, lyginant su DUS pacientais. COVID-19 užsikrėtusiems vaikams dažniau pasireiškia kvėpavimo organų sistemos simptomai. DUS sergantiems mažamečiams dažniau stebimi kardiovaskulinės sistemos, virškinamojo trakto, odos ir gleivinės bei neurologinė simptomatika (2,10,28). DUS sergantiems vaikams, lyginant su COVID-19 sergančiais, stebimi aukštesni uždegiminių rodikliai kiekiai: neutrofilija, su padidėjusiu neutrofilų ir limfocitų santykiu, CRP ir ENG kiekiai. Tuo tarpu COVID-19 užsikrėtusiems stebimi aukštesni LDH bei trombocitų kiekiai (2,11).

2.3.3. DUS ir sepsis

Sisteminis uždegiminio atsako sindromas yra nustatomas tuomet, kai yra ≥ 2 iš nurodytų kriterijų: 1) kūno temperatūra <36 ar ≥ 38.5 °C; 2) tachikardija; 3) tachipnėja; 4) pakitęs leukocitų skaičius (leukocitozė) (48). Sepsis diagnozuojamas, kai sisteminio uždegiminio atsako metu atlikus klinikinį ištyrimą, laboratorinius ir instrumentinius tyrimus yra nustatoma infekcija. Sepsis yra apibūdinamas kaip gyvybei pavojinga išsivysčiusi organų disfunkcija, kurią sukelia sutrikęs organizmo atsakas į infekciją. Dažnesnis sepsio pasireiškimas stebimas suaugusiems asmenims, tačiau kiekvienais metais visame pasaulyje yra užfiksuojama 1,2 milijono sepsio atvejų vaikams (49). Mirtingumas nuo sepsio tarp nepilnamečių visame pasaulyje siekia iki 50%. Kadangi tiek DUS metu, tiek sepsio metu išsivysto uždegiminis atsakas, šie du sutrikimai gali pasireikšti ne tik labai panašiais bet ir vienodais klinikiniais simptomais, laboratoriniais rodikliais. Diagnozuojant sepsį vienas iš pagrindinių laboratorinių tyrimų yra laktato kiekis kraujyje, atspindintis organų kraujotakos

sutrikimus, CRB ir PCT. Tačiau svarbu paminėti, kad abiejų sutrikimų metu infekciją atspindintys laboratoriniai tyrimai būna pakitę. Svarbiausias tyrimas šių ligų diferencinėje diagnostikoje yra kraujo pasėlis ir/ar kraujo PGR tyrimai galimiems sukėlėjams nustatyti. Sepsį vaikų amžiuje dažniausiai sukelia Gram neigiamos ir Gram teigiamos bakterijos, tačiau imunosupresuotiems vaikams, neišnešiotiems kūdikiams sepsį taip pat gali sukelti ir grybelinės kilmės infekcijos. Virusinės infekcijos, iš kurių viena dažniausių yra išplitęs *Herpes simplex* virusas, taip pat gali būti viena iš sisteminio uždegiminio sindromo priežasčių (48,50).

2.3.4. DUS ir TŠS

Dažniausia toksinio šoko sindromo (TŠS) išsivystymo priežastis yra *Staphylococcus aureus* ar *Streptococcus pyogenes* išskirtų egzotoksinų sukelta imuninės sistemos nekontroliuojama aktyvacija. Egzotoksinai veikia kaip superantigenai ir neselektyviai stimuliuoja T ląsteles, dėl to yra išskiriami dideli citokinų kiekiai sukeliantys hiperuždegimines reakcijas. TŠS diagnozuojamas atsižvelgiant į šiuos kriterijus: 1) karščiavimas $\geq 38,9$ °C; 2) difuziškai išplitęs makulinis eitroderminis bėrimas; 3) po 1-2 sav. po bėrimo atsirandanti odos deskvamacija; 4) hipotenzija; 5) pažeistos ≥ 3 organų sistemos. DUS klinikinė išraiška kartais gali priminti TŠS, todėl svarbu diferencijuoti šias ligas. TŠS serga vyresnio amžiaus vaikai (amžiaus mediana 9 metai) ir dažniau moteriškos lyties asmenys. Nors klinikiniai simptomai gali pasireikšti panašiu dažniu, tačiau literatūroje nurodoma, kad TŠS atveju dažniau yra stebimi bėrimai ir ūminis inkstų pažeidimas. DUS metu didesnam pacientų skaičiui stebimi kvėpavimo sistemos sutrikimai, konjunktyvitas ir pleuros infiltracijos. Lyginant laboratorinių tyrimų rezultatus, TŠS sergantiems stebima nepakitusi hemoglobino koncentracija, mažesnis trombocitų skaičius ir aukštesnis kreatinino kiekis kraujyje. Pacientams, sergantiems DUS dažniau išsivysto vainikinių kraujagyslių pokyčiai, širdies funkcijos sutrikimai, tačiau sergantiems TŠS dažniau išsivysto šokas ir hipotenzija. Labai svarbu norint diferencijuoti šias dvi ligas atlikti kraujo ar likvoro pasėlius (51,52).

2.3.5. DUS ir ūminis apendicitas

Apendicitas – tai kirmėlinės ataugos uždegimas, dažniausiai pasireiškiantis ūmiai ir reikalaujantis skubios chirurginės pagalbos. Kirmėlinės ataugos uždegimo simptomai yra: pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas, apetito stoka, viduriavimas, karščiavimas bei kiti. DUS metu pasireiškiantys simptomai dažnu atveju gali imituoti ūminį apendicitą, o siekiant išvengti perteklinių chirurginių intervencijų susirgimus svarbu diferencijuoti. Ūminiu apendicitu sergančių vaikų amžiaus mediana yra 12,1 metai, o DUS sergančių vaikų amžiaus mediana yra 7,9 metai (53). Vienas iš

pagrindinių apendicito simptomų, reikšmingai dažniau pasireiškiantis nei DUS metu yra apatiniojo dešiniojo pilvo pusės kvadranto jautrumas. Sergamumas minėtomis ligomis pagal vaikų lytį yra panašus abiejose grupėse. Mažamečiams, sergantiems kirmėlinės ataugos uždegimu, stebima statistiškai reikšmingai didesnė leukocitozė ir didesnis trombocitų skaičius. Ilgesnį laiką pasireiškiantis karščiavimas, aukštesnė kūno temperatūra ir laboratorinių rodiklių pokyčiai: didesni PCT, CRP, D-dimerų skaičiai, būdingi sergantiems DUS. Pagrindinis vaizdinis tyrimas ūmaus apendicito diagnostikoje yra ultragarsinis tyrimas. Kirmėlinės ataugos diametras normos atveju yra <6 mm. UG stebimi kirmėlinės ataugos pokyčiai: didesnis diametras (>7 mm), sustorėjusi žarnos siena ir laisvas skystis, reikšmingai dažniau pasireiškia ūminio apendicito metu. Tokie instrumentiniai tyrimai, kaip KT ir MRT nėra dažnai naudojami siekiant diferencijuoti ūminį apendicitą ir DUS. Apendicito metu yra pažeidžiama tik kirmėlinė atauga, o diagnostika remiasi pilvo ultragarsinio tyrimo rodmenimis. DUS metu turi būti pažeistos ≥ 2 organizmo sistemos, o liga diagnozuojama remiantis tiek klinikiniais simptomais, tiek laboratorinių rodiklių ir vaizdinių tyrimų duomenimis (53).

2.4. DUS gydymas

DUS metu yra pažeidžiamos 2 ir daugiau organų sistemos, todėl ir gydymas turėtų būti vykdomas dalyvaujant daugiadisciplininei gydytojų komandai. DUS patogenezė iki šiol nėra aiški, tačiau vienas iš galimų mechanizmų yra daugybinis organų pažeidimas, išsivysčius hiperuždegiminei būklei. Pirmojo pasirinkimo gydymas yra intraveniniai imunoglobulinai (IVIG). Vaistų dozė parenkama pagal vaiko svorį ir suleidžiama vienkartinė intraveninė infuzija 2 g/kg (maksimali leistina dozė 100g) per 12 val. Taikant gydymą IVIG pacientai turėtų būti stebėti dėl galimų nepageidaujamų šalutinių gydymo efektų (**Lentelė 6**). Nestebint adekvataus gydymo efekto multidisciplininė gydytojų komanda turėtų spręsti dėl pakartotinės IVIG dozės arba taikyti antrojo pasirinkimo gydymą pridedant gliukokortikoidus (GKK). Gydymą IVIG kartu su GKK siūloma taikyti kūdikiams, išsivysčius širdies pažeidimui ar šokui. Naujausių tyrimų duomenys rodo, kad ankstyvas GKK vartojimas su ar be IVIG pagerina gydymo rezultatus ir yra susijęs su mažesne kardiovaskulinės sistemos komplikacijų rizika bei mažesniu nesėkmingo gydymo dažniu. GKK įprastai yra naudojama kaip papildoma priemonė, todėl tikslių vartojimo indikacijų, dozių, dozavimo laiko nėra nustatyta. Metilprednizolonas skiriamas *i/v* pulsterapija pagal svorį – 10 mg/kg (maksimali dozė 1g/p) 1-3 paras, nestebint pakankamo atsako, dozės gali būti didinamos iki 30 mg/kg (maksimali dozė 1g/p). Prednizolonas skiriamas pagal svorį 1-2 mg/kg/p (maksimali dozė 60 mg) *p/os* 2-6 sav. palaiptai dozę mažinant, atsižvelgiant į ligos eigą bei laboratorinius tyrimus. Gydymo metu skiriant GKK rekomenduojama stebėti pacientus dėl galimų šalutinių vaistų poveikio (**Lentelė 6**).

Progresuojant ligai gydymo fone (išliekantys aukšti uždegiminiai rodikliai, stebimi organų funkcijos sutrikimai, reikalingos didesnės vazoaktyvių vaistų dozės) ir atmetus kitas galimas diagnozes rekomenduojamas trečiojo pasirinkimo gydymas biologiniais preparatais. Sprendimas dėl gydymo biologiniais vaistais turėtų būti aptartas konsiliumo metu. Kaip jau minėta anksčiau DUS metu aktyvinamas IL-1 β kelias, dėl to padidėja prouždegiminių citokinų kiekiai: IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-18, tumoro nekrozės faktoriaus (TNF- α), interferono γ (IFN- γ). Dažniausiai rekomenduojamas biologinis preparatas DUS gydymui yra IL-1 receptorių antagonistas – farmokologinis pavadinimas Anakinra. Medikamentas skiriamas į poodį 2k/p po 2-3 mg/kg (maksimali dozė 100 mg/dozei). Nesant klinikinio pagerėjimo dozę galima didinti, o stebint pagerėjimą medikamentą rekomenduojama nutraukti po 48-72 val., nemažinant vaisto dozės. IL-6 antagonistas Tocilizumabas rekomenduojamas naudoti tik išskirtiniais atvejais, dėl savo galimų šalutinių poveikių (**Lentelė 6**), vaikams, kuriems būklė negerėja per 48 val. nuo Anakinros vartojimo pradžios. Tocilizumabas skiriamas į/v, pagal kūno masę: vaikams sveriantiems 1) <30 kg skiriama vienkartinai 12 mg/kg (maksimali dozė 800 mg), 2) >30 kg skiriama vienkartinė 8 mg/kg (maksimali dozė 800 mg). Infliksimabas, priskiriamas monokloninių TNF- α antikūnų grupei gali būti skiriamas tuo atveju, kai paskyrus Anakinrą arba Tocilizumabą paciento būklė išlieka be teigiamos dinamikos. Vaistas skiriamas į/v vienkartinai 5 mg/kg.

Vaikams diagnozavus DUS skiriamas gydymas antibiotiko terapija. Antibakterinis gydymas turėtų būti nutraukiamas atmetus bakterinę infekciją. Antibiotiko terapiją rekomenduojama skirti atsižvelgiant į vaiko amžių, šalies epidemiologiją. Lietuvoje rekomenduojama skirti ceftriaksoną 80 mg/kg/p (maksimali dozė 4 g) į/v. Antibiotiko vartojimą reikėtų nutraukti arba keisti į kitą atsižvelgiant į paciento ligos dinamiką, pasėlių rezultatus. Visiems vaikams, nepriklausomai nuo ligos sunkumo yra skiriamas aspirinas, siekiant išvengti trombembolinių komplikacijų. Acetilsalicilo rūgštis skiriama po 3-5 mg/kg (maksimali dozė 100 mg/p) 4-6 sav. Trombembolijų profilaktikai galima skirti nefrakcionuoto heparino (10 U/kg/h) arba mažos molekulinės masės heparinų, pvz. endoksiparino (0,5 mg/kg per 12 val.) infuzijas, atsižvelgiant į paciento būklę. Vaikai, vyresni nei 12 metų turėtų dėvėti kompresines kojines. Visiems pacientams turėtų būti taikoma skrandžio apsauga, siekiant išvengti skrandžio opų išsivystymo, skiriant protonų pompos inhibitorius (2,29,30,34).

Lentelė 6. Pagrindinių medikamentų, skirtų DUS gydymui galimos šalutinės reakcijos (29)

| Vaisto grupė | Vaisto pavadinimas | Galimos nepageidaujamos reakcijos |
|------------------|--------------------|---|
| Kraujo produktai | IVIG | Aseptinis meningitas, hipervolemija, sisteminis |

| | | |
|--------------------------|--------------------|---|
| | | uždegimas, hemolizinė anemija, neutropenija, alerginės reakcijos |
| Gliukokortikoidai | Metilprednizolonas | Hiperglikemija, hipertenzija, sujaudinimas |
| | Prednizolonas | - |
| Biologiniai medikamentai | Anakinra | Neutropenija, leukopenija, trombocitopenija, eozinofilija, galvos skausmas, virškinamojo trakto simptomai, hepatitas, transaminazių kiekio padidėjimas, alerginės reakcijos, |
| | Tocilizumabas | Neutropenija, leukopenija, trombocitopenija, anemija, skausmas, galvos skausmas, svaigimas, nemiga, demielinizacijos procesai, transaminazių kiekio padidėjimas, pankreatitas, hipertenzija, hipotorozė, alerginės r-jos ir kt. |
| | Infliximabas | Neutropenija, leukopenija, agranulocitozė, trombocitopenija, anemija, skausmas, galvos skausmas, svaigimas, nemiga, demielinizacijos procesai, alerginės r-jos. |

2.5. DUS gydymo išeitys

Šiame darbe aprašomos trumpalaikės gydymo išeitys apibūdinamos kaip gydymo išeitys nuo pirmųjų gydymo parų iki 2 mėnesių. Pakartotinių tyrimų rezultatai atlikti po 3 mėnesių po išrašymo iš ligoninės yra apibūdinami kaip ilgalaikės gydymo išeitys. Pagal rekomendacijas vaikų būklė sekama paskiriant papildomus apsilankymus pas gydytoją 3, 6 ir 12 mėn. po hospitalizacijos. Apie pirmųjų gydymo parų rezultatus literatūroje nėra pateikta daug duomenų, tačiau vėlesni duomenys aprašomi plačiau. Daugeliui pacientų laboratoriniai širdies pažaidos biožymenys, uždegiminiai ir kiti rodikliai normalizuojasi ūmioje ligos fazėje po paskirto gydymo. Limfocitų ir neutrofilų skaičius,

hemoglobino kiekis, ALT normalizuojasi pirmųjų gydymo parų eigoje, tačiau CRB ir trombocitų kiekis gali išlikti padidėjęs (11). Jungtinėje Karalystėje atliktas tyrimas, kuriame stebėti 78 vaikai, sergantys DUS ir hospitalizuoti į vaikų intensyviosios terapijos skyrių. Buvo analizuojami 1-4 paromis atlikti laboratoriniai kraujo tyrimai, kurie apėmė: neutrofilų ir limfocitų absoliučiuosius kiekius, trombocitų, CRB, D-dimerų, feritino, troponino, kreatinino ir ALT kiekius. Pirmąją parą pacientams buvo stebima limfopenija, nežymiai padidėjęs neutrofilų bei sumažėjęs trombocitų skaičius. CRB, D-dimerų, feritino, troponinų kiekiai buvo padidėję. Kreatininas ir ALT išliko normos ribose. Gydymo fone per pirmąsias 4 paras CRB, D-dimerai, feritinas sumažėjo bei pasiekė normos ribas, trombocitų kiekis normalizavosi. Neutrofilų skaičius išliko stabiliai padidėjęs. Limfocitų kiekiai padidėjo, o trečiąją parą mediana buvo $1.2 \times 10^9/l$. Kreatininas ir ALT ir toliau išliko stabilūs (**Lentelė 7**) (21). Autoriai nurodo, kad limfocitų ir neutrofilų rodikliai vidutiniškai normos ribas pasiekė per pirmąsias gydymo paras, tuo tarpu CRB normalizavosi per 11 dienų. Feritinas ir D-dimerai normos ribas pasiekė per 3 savaites (21,54).

Lentelė 7. Pirmųjų 4 parų laboratorinių tyrimų rodmenys (21).

| | 1 diena (n=78) | 2 diena (n=44) | 3 diena (n=43) | 4 diena (n=36) |
|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Neutrofilai ($\times 10^9/L$) | 12,3 | 13,2 | 13,0 | 11,9 |
| Limfocitai ($\times 10^9/L$) | 0,7 | 0,9 | 1,2 | 1,8 |
| Trombocitai ($\times 10^9/L$) | 125 | 179 | 187 | 201 |
| CRB (mg/L) | 264 | 233 | 191 | 96 |
| D-dimerai ($\mu g/L$) | 4030 | 2293 | 3503 | 1659 |
| Feritinas ($\mu g/L$) | 1042 | 1152 | 842 | 757 |
| Troponinai (ng/L) | 157 | 232 | 355 | 358 |
| Kreatininas ($\mu mol/L$) | 75 | 54 | 48 | 49 |
| ALT (IU/L) | 50 | 51 | 43 | 51 |

Kiti autoriai nurodo, kad iki 14 savaičių po išrašymo iš gydymo įstaigos normalizuojasi kardiopažaidos biožymenys, limfocitų ir trombocitų skaičius bei CRB kiekis (55). Retrospektyvinėje kohortinėje studijoje buvo analizuojama 60 vaikų, kuriems atlikti laboratoriniai kraujo tyrimai ir lyginami 6 mėn. laikotarpyje (ūminėje ligos fazėje, po 6 sav. ir po 6 mėn.). Visiems pacientams ligos pradžioje buvo pakilusios CRB ir feritino koncentracijos, kurios normalizavosi per 6 mėn. visiems, išskyrus vieną vaiką. Širdies pažaidos žymenys (troponinai ir NT-proBNP) po 6 mėn. visiems vaikams buvo normos ribose. EKG pokyčiai po pusės metų buvo nustatyti tik 2 pacientams. Neurologiniai simptomai po 6 sav. stebėti 24 vaikams. Dažniausiai pasireiškę simptomai buvo apatinių galūnių silpnumas ir akių osciliacijos, atitinkamai pasireiškę 18 ir 15 vaikų. Kiti rečiau

stebėti neurologiniai simptomai: hipo/hiperrefleksija, viršutinių galūnių silpnumas it kt. Praėjus 6 mėn. 18 vaikų vis dar skundėsi išlikusiais neurologiniais simptomais. Virškinamojo trakto simptomus po 6 mėn. išsakė 6 (13%) vaikai ir tai buvo pilvo skausmai, viduriavimas (56). Davies ir kt. praėjus metams po persirgto PIMS-TS atliko laboratorinius tyrimus ir nustatė, kad limfocitų, neutrofilų, trombocitų skaičius ir kreatinino kiekis neatitiko normos ribų 2% vaikų, ALT – 5%. CRP buvo aukštesnis nei normos ribos 11% vaikų, feritinas ir troponinai – 17% vaikų. D-dimerų kiekis negrįžo į normos ribas 25% vaikų (54). Kitoje studijoje, kurios metu stebėta 15 vaikų vidutiniškai po 4-5 parų pradėjo gerėti širdies funkcija ir fiksuoti EKG pokyčiai, triburio ir (ar) mitralinio vožtuvų regurgitacija sumažėjo 1-2 hospitalizacijos parą (57). Sezer ir kt. hospitalizacijos metu bei savaitę, mėnesį ir 3 mėnesius po to stebėjo ir aprašė 123 paciento būklę. Ūminėje ligos fazėje dėl aritmijų ir širdies funkcijos nepakankamumo mirė 2 vaikai. Po savaitės dažniausiai išsakyti skundai buvo virškinamojo trakto sutrikimai, pasireiškę 10 (8,3%) pacientų, odos bėrimai ir atralgijos pasireiškė vienodą atvejų skaičių – 6 (5%) vaikams. Nuovargiu ir karščiavimu skundėsi mažiau vaikų, atitinkamai 5 (4,1%) ir 3 (2,5%) vaikai. Atlikus echokardiografiją kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimai išliko 8 (7%) vaikams iki 1 mėn. po hospitalizacijos, o trečiąjį mėnesį stebėta 3 (2,9%) vaikams. Kairiojo skilvelio hipertrofija per pirmąjį apsilankymą vizualizuota 4 (3,5%) pacientams, o trečiąjį mėnesį – 7 (6,7%). Vožtuvų patologijos stebėtos 33 (28,7%) pacientams pirmosios savaitės po ūminės ligos metu, po mėnesio pokyčiai išliko 18 (16,8%), trečiojo vizito metu – 9 (8,7%). Vainikinių kraujagyslių pokyčiai iki pirmojo mėnesio patikros stebėti 2 (1,9%) vaikams, o trečiojo mėnesio vizitacijos metu vizualizuota 3 (2,9%) pacientams. Praėjus mėnesiui (duomenys surinkti iš 109 vaikų) virškinamojo trakto simptomai vis dar išliko dažniausiai išsakomais skundais – 18 (16,5%) vaikų. Karščiavimas nustatytas 8 (7,3%) vaikams, atralgijos – 9 (8,2%) vaikams. Naujai atsiradęs simptomas buvo krūtinės skausmas, kuris pasireiškė 8 (7,3%) vaikams. Bėrimai ir nuovargis buvo minimi rečiausiai (23). Capone ir kt. aprašė ne tik ūminėje fazėje stebėtus širdies pažeidimus, tačiau ir pakartotinių apsilankymų, trukusių iki 6 mėn., gautus rezultatus. Iš viso ūminėje ligos fazėje buvo stebėti 50 vaikų, iš kurių 26 (52%) vaikams nustatyta kairiojo skilvelio sistolinė disfunkcija, 18 (32%) kairiojo skilvelio diastolinės funkcijos sutrikimai ir 12 (24%) pacientų vizualizuotos vainikinių arterijų dilatacijos ar aneurizmos. Po 2 savaitių pakartotiniam apsilankymui atvyko 47 pacientai. Tik 1 (2%) vaikui išliko kairiojo skilvelio sistolinės funkcijos sutrikimai ir 5 (11%) vaikams buvo stebima kairiojo skilvelio diastolinė disfunkcija. Iš viso 3 (6%) pacientams buvo aptiktos vainikinių širdies kraujagyslių anomalijos. Didžiajai daliai pacientų kairiojo skilvelio sistolinė disfunkcija išnyko per 7-10 dienų, o vainikinių arterijų spindžio pokyčiai išnyko per 2 savaites. Į 8 savaitės patikrą atvyko 42 vaikai. Visiems pacientams kairiojo širdies skilvelio sistolinė funkcija normalizavosi ir išnyko vainikinių kraujagyslių išsiplėtimai ar aneurizmos. Tačiau kairiojo skilvelio diastolinės funkcijos sutrikimai išliko 4 (9%) pacientams. Į 6 mėnesio patikrinimą atvyko 24 pacientai. Visiems pacientams

kairiojo skilvelio sistolinė funkcija išliko normos ribose ir toliau nebuvo stebimos vainikinių arterijų anomalijos. Iš 4 vaikų, kuriems stebėta kairiojo skilvelio diastolinė disfunkcija, 3 ji normalizavosi ir tik 1 (4%) vaikui išliko ir po 6 mėnesių (58). Retrospektyviniame kohortiniame tyrime iš 180 vaikų ūminėje ligos fazėje atliktoje EKG 19 (10,7%) buvo stebėtas prailgėjęs QT kompleksas. ST segmento pokyčiai (depresija, pakilimas ar jų kombinacijos) buvo aptinkami 17 (13,5%) atliktų EKG. Po 1 ir 2 mėnesių QT komplekso pokyčiai buvo stebimi 4 (2,9%) pacientams ir tik 1 (0,8%) po 3 mėnesių. ST segmento pokyčiai po 1 mėnesio išliko 2 (1,4%) vaikams, po 2 mėnesių tik 1 (0,8%) vaikui. Trečiojo mėnesio patikros metu ST komplekso pokyčiai nebuvo stebimi nė vienam vaikui, iš atvykusių 124. Atlikus echokardiografiją sutrikusi kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija ligos pradžioje stebėta 26 (16,1%) pacientams, kuri normalizavosi per pirmąjį mėnesį nuo ligos pradžios bei tolimesnių patikrų metu išliko be pokyčių. Vainikinių arterijų pokyčiai ūminėje ligos fazėje vizualizuoti echokardiografijos metu 26 (14,4%) pacientams, tačiau pakartotinių apsilankymų metu echokardioskopijos tyrimas nedarytas, todėl duomenys apie išėitis nebuvo pateikti (59). Kitoje studijoje analizuota 67 vaikų širdies funkcija ūminėje ligos stadijoje, po 6-8 sav. ir 6-8 mėn. Pirmajame ir antrajame patikrinime 53 vaikams buvo atliktas EKG tyrimas. Nuo ūminės ligos fazės iki 6-8 sav. patikrinimo visiems vaikams stebimi statistiškai reikšmingi T dantelio pokyčiai, kurie nepakito iki paskutinio patikrinimo po pusmečio. Dėl R dantelio amplitudės svyravimų, buvo pasirinkta vertinti T/R dantelių santykį V6 derivacijoje, kuris statistiškai reikšmingai padidėjo iki pirmojo apsilankymo lyginant su ūminės ligos metu stebėtais rezultatais bei nekito per pirmuosius 6-8 mėnesius. Kiti EKG parametrai, tokie kaip PR intervalas, QRS trukmė ir QTc visų patikrų metu svyravo normos ribose. Paskutiniojo apsilankymo metu nė vienam iš vaikų nepasireiškė aritmijos ar AV blokados. Tyrimo metu pastebėta, kad širdies disfunkcija pasireiškia iki 46,3% pacientų, kai kairiojo skilvelio išmetimo frakcija buvo blogiausia apie 7 dieną nuo karščiavimo pradžios. Visiems pacientams sistolinės ir diastolinės kairiojo skilvelio funkcija sugrįžo į normos ribas per pirmąsias 6-8 sav. Vainikinių arterijų dilatacija ar aneurizmos, išsivystė 18 pacientų ir statistiškai reikšmingai sumažėjo iki 6-8 sav. patikrinimo, kurio metu kraujagyslių spindis buvo normalaus diametro (60). Sirico ir kt. atlikto studiją su 32 vaikais, kuriems buvo diagnozuotas DUS. Pacientams pakartotiniai apsilankymai ir tyrimai buvo atliekami po 2 ir 6 mėnesių. Iš visų nagrinėtų atvejų 28 vaikai atvyko pirmajai pakartotinei konsultacijai, kurios metu buvo atlikti EKG ir echokardiografijos tyrimai. Du vaikai 2-ąjį mėnesį po hospitalizacijos vis dar vartojo kardiovaskulinės sistemos gydymui skirtus vaistus, pirmuoju atveju buvo vartojami antiaritminiai vaistai, antruoju – medikamentai, skirti širdies nepakankamumui gydyti. EKG pokyčiai buvo stebimi 5 pacientams, iš kurių vienam nustatyta I° AV blokada. Vainikinių kraujagyslių dilatacija ar aneurizmos vizualizuotos 2 pacientams. Iki pirmojo apsilankymo statistiškai reikšmingai stebėta padidėjusi kairiojo skilvelio išmetimo frakcija. Praėjus 6 mėnesiams EKG pokyčiai buvo stebėti taip pat 5 vaikams, iš kurių vienam nustatyta I° AV blokada.

Vainikinių kraujagyslių diametro padidėjimai išliko 2 vaikams. Po pusės metų EKG pokyčiai buvo stebimi 20% atvejų, lyginant su ūminėje ligos fazėje stebėtais pokyčiais, kurie sudarė 50% imties. Nebuvo stebėtas statistiškai reikšmingas kairiojo skilvelio išmetimo frakcijos pagerėjimas lyginant su 2 mėnesių atliktu tyrimu. Iš 23 vaikų apžiūrėtų po 6 mėnesių, 15 atlikta magnetinio rezonanso tomografija. Ūminės ligos metu kairiojo skilvelio vėlyvasis kontrastinės medžiagos kaupimas buvo stebimas 8 pacientams, o po 6 mėnesių sumažėjo, tačiau išliko 6 pacientams ir buvo neišeminio pobūdžio miokardo pažeidimas (61). Taigi, uždegiminiai kraujo rodikliai normalizuojasi per pirmąsias paras po pradėto gydymo, tuo tarpu kardiopažaidos žymenys normos ribas pasiekia vidutiniškai iki 14 savaičių po išrašymo iš gydymo įstaigos. Virškinamojo trakto ir neurologiniai simptomai yra aprašomi, kaip vieni dažniausiai pasireiškiančių liekamųjų reiškinių, kurie gali išlikti iki pusės metų po persirgto DUS. Nors kardiopažaidos žymenys normos ribas pasiekia iki 14 savaičių po gydymo pradžios, tačiau EKG stebimi pokyčiai daugeliui vaikų normalizuojasi per pirmąsias 4-5 gydymo paras. Vaikams, kurių EKG stebimi pokyčiai nesinormalizuoja iki 5 dienų nuo gydymo pradžios, toliau neprogresuoja ir gali išlikti iki pusės metų ar ilgiau. Didžiąjai daliai vaikų diastolinė ir sistolinė kairiojo skilvelio funkcija į normos ribas sugrįžta iki 6-8 savaitės. Taip pat iki 6-8 sav. statistiškai reikšmingai sumažėja vainikinių kraujagyslių dilatacijos ar aneurizmos bei pasiekia normos ribas.

3. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Vaikų daugiasisteminis uždegiminis sindromas (DUS) - tai reta būklė, išsivystanti praėjus 2-4 savaitėms po persirgto COVID-19 ligos. DUS pasireiškia karščiavimu, kuris nustatomas 100% visiems pacientams, hiperuždegiminėmis reakcijomis bei pažeidžiantis ≥ 2 organizmo sistemas. Iki šiol nėra aiški tiksli DUS patogenezė, tačiau manoma, kad išsivystanti hiperuždegiminė būklė yra susijusi su uždelstu ar perdėtu imuniniu atsaku į SARS-CoV-2 virusą. DUS savo klinika bei laboratorinių tyrimų rodmenimis gali priminti kitas ligas, todėl labai svarbi tinkama diagnostika, siekiant diferencijuoti galimas skirtingas būkles bei pagal atitinkamą diagnozę paskirti reikiamą gydymą. Šiuo metu daugumai pacientų yra taikomas pirmo pasirinkimo gydymas imunomoduliuojančiais vaistais, tokiais kaip intraveniniai imunoglobulinai, o esant sunkesniems atvejams galima taikyti gydymą antro (gliukokortikoidais) ar trečio (biologine terapija) pasirinkimo medikamentais. Nors DUS gydymo išeitys yra palankios vaikams, o mirtingumas nuo šios ligos siekia maždaug 3%, tačiau išlieka svarbus ir tolimesnis būklės sekimas iki metų po ūminės ligos fazės.

Norint išvengti DUS rekomenduojama vakcinacija nuo COVID-19, kadangi atliktų tyrimų metu pastebėta, kad rizika susirgti DUS mažėja su kiekviena nauja COVID-19 banga ir tai buvo susieta su mažesniu COVID-19 sergamumu ne tik dėl naujų SARS-CoV-2 viruso mutacijų,

tačiau ir vykdomų vakcinacijų. Taip pat rekomenduojama taikyti multidisciplininę gydytojų priežiūrą po persirgto DUS atsižvelgiant į kiekvienam vaikui pasireiškiančius liekamuosius reiškinius. Visgi, dažniausiai yra stebimi širdies funkcijos ir vainikinių kraujagyslių pažeidimai, todėl gyd. kardiologų konsultacijos turėtų būti skiriamos kaip vienos pagrindinių. Kadangi buvo pastebėta, kad kardiovaskulinės funkcijos pažeidimai į normos ribas beveik visiems vaikams grįžta per 6-8 sav. nuo persirgto DUS, todėl siekiant racionalizuoti ir optimizuoti vaikų būklės sekimą po hospitalizacijos rekomenduojama būklės sekimą sutrumpinti iki 6-8 sav. tiems vaikams, kurių rodmenys iki šio laiko sugrįžo į normos ribas.

4. ŠALTINIAI

1. Kapadia TH, Abdulla MT, Hawkes RA, Tang V, Maniyar JA, Dixon RE, et al. Appendiceal involvement in pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): a diagnostic challenge in the coronavirus disease (COVID) era. *Pediatr Radiol.* 2022 May 1;52(6):1038–47.
2. Reiff DD, Cron RQ. Who Would Have Predicted Multisystem Inflammatory Syndrome in Children? *Curr Rheumatol Rep.* 2022 Jan 1;24(1):1–11.
3. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [cited 2023 Jan 28]. Available from: <https://covid19.who.int>
4. Truong DT, Trachtenberg FL, Pearson GD, Dionne A, Elias MD, Friedman K, et al. The NHLBI Study on Long-term Outcomes after the Multisystem Inflammatory Syndrome In Children (MUSIC): Design and Objectives. *American Heart Journal.* 2022 Jan 1;243:43–53.
5. Patel JM. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Curr Allergy Asthma Rep.* 2022 May 1;22(5):53–60.
6. Waseem M, Shariff MA, Tay ET, Mortel D, Savadkar S, Lee H, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Journal of Emergency Medicine.* 2022 Jan 1;62(1):28–37.
7. Jenke A, Steinmetz M. Paediatric inflammatory multisystem syndrome – temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) – a German single centre real-life evaluation of the Swiss and UK consensus statements. *Cardiology in the Young.* 2022 May 12;1–5.
8. David J, Stara V, Hradsky O, Tuckova J, Slaba K, Jabandziev P, et al. Nationwide observational study of paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the Czech Republic. *Eur J Pediatr.* 2022 Oct 1;181(10):3663–72.
9. Miller AD, Zambrano LD, Yousaf AR, Abrams JY, Meng L, Wu MJ, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children—United States, February 2020–July 2021. *Clinical Infectious Diseases.* 2022 Jul 1;75(1):e1165–75.
10. Dionne A, Son MBF, Randolph AG. An Update on Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Related to SARS-CoV-2. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2022 Jan;41(1):e6.

11. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H, 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 Mar 16;325(11):1074–87.
12. Rhedin S, Lundholm C, Horne A, Smew AI, Osvald EC, Haddadi A, et al. Risk factors for multisystem inflammatory syndrome in children – A population-based cohort study of over 2 million children. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2022 Aug 1;19:100443.
13. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatric Respiratory Reviews* [Internet]. 2020 Aug 11 [cited 2021 May 23]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526054220301172>
14. Payne AB, Gilani Z, Godfred-Cato S, Belay ED, Feldstein LR, Patel MM, et al. Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among US Persons Infected With SARS-CoV-2. *JAMA Network Open*. 2021 Jun 10;4(6):e2116420.
15. Santos MO, Gonçalves LC, Silva PAN, Moreira ALE, Ito CRM, Peixoto FAO, et al. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C): a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Jornal de Pediatria*. 2022 Jul 1;98(4):338–49.
16. Shingleton J, Burton L, Williams HE, Finnie TJR, Bennett E, Birrell P, et al. Risk of paediatric multisystem inflammatory syndrome (PIMS-TS) during the SARS-CoV-2 alpha and delta variant waves: National observational and modelling study, 2020–21, England. *Frontiers in Pediatrics* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 28];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2022.1034280>
17. Sorg AL, Schönfeld V, Siedler A, Hufnagel M, Doenhardt M, Diffloth N, et al. SARS-CoV-2 variants and the risk of pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 among children in Germany. *Infection* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2023 Mar 20]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s15010-022-01908-6>
18. Lithuania: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. [cited 2023 May 18]. Available from: <https://covid19.who.int>
19. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020 Nov 1;20(11):e276–88.
20. Kabeerdoss J, Paliana RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int*. 2021 Jan 1;41(1):19–32.
21. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G, 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 Sep 1;4(9):669–77.
22. Sayed IA, Bhalala U, Strom L, Tripathi S, Kim JS, Michaud K, et al. Gastrointestinal Manifestations in Hospitalized Children With Acute SARS-CoV-2 Infection and Multisystem Inflammatory Condition: An Analysis of the VIRUS COVID-19 Registry. *Pediatr Infect Dis J*. 2022 Sep;41(9):751–8.

23. Sezer M, Çelikel E, Tekin ZE, Aydın F, Kurt T, Tekgöz N, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: clinical presentation, management, and short- and long-term outcomes. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2022 Aug 26 [cited 2022 Sep 28]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06350-5>
24. Toraih EA, Hussein MH, Elshazli RM, Kline A, Munshi R, Sultana N, et al. Multisystem inflammatory syndrome in pediatric COVID-19 patients: a meta-analysis. *World J Pediatr*. 2021 Apr 1;17(2):141–51.
25. Flood J, Shingleton J, Bennett E, Walker B, Amin-Chowdhury Z, Oligbu G, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Prospective, national surveillance, United Kingdom and Ireland, 2020. *The Lancet Regional Health – Europe* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2021 May 23];3. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanepc/article/PIIS2666-7762\(21\)00052-1/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanepc/article/PIIS2666-7762(21)00052-1/abstract)
26. Henrina J, Putra ICS, Lawrensia S, Marta DS, Wijaya E, Saboe A, et al. Cardiac manifestations, treatment characteristics, and outcomes of paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus-2: A systematic review. *Progress in Pediatric Cardiology*. 2021 Dec 1;63:101365.
27. Bartoszek M, Małek ŁA, Barczuk-Fałęcka M, Brzewski M. Cardiac Magnetic Resonance Follow-Up of Children After Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2 With Initial Cardiac Involvement. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2022;55(3):883–91.
28. Fink EL, Robertson CL, Wainwright MS, Roa JD, Lovett ME, Stulce C, et al. Prevalence and Risk Factors of Neurologic Manifestations in Hospitalized Children Diagnosed with Acute SARS-CoV-2 or MIS-C. *Pediatric Neurology*. 2022 Mar 1;128:33–44.
29. Schlapbach LJ, Andre MC, Grazioli S, Schöbi N, Ritz N, Aebi C, et al. Best Practice Recommendations for the Diagnosis and Management of Children With Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2 (PIMS-TS; Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C) in Switzerland. *Frontiers in Pediatrics* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jan 3];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.667507>
30. Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, Ramnarayan P, Ramanan AV, et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2021 Feb 1;5(2):133–41.
31. Stewart DJ, Mudalige NL, Johnson M, Shroff R, Pré P du, Stojanovic J. Acute kidney injury in paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) is not associated with progression to chronic kidney disease. *Archives of Disease in Childhood*. 2022 Mar 1;107(3):e21–e21.
32. MIS-C_case-report-form-guidance-document.pdf [Internet]. [cited 2023 Feb 28]. Available from: https://www.cdc.gov/mis/pdfs/MIS-C_case-report-form-guidance-document.pdf
33. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19 [Internet]. [cited 2023 Mar 13]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>

34. 2022 Vaiku COVID-19 infekcija - diag-ir-gyd-metod-rekom_Uzs79 -- eISBN (lock).pdf [Internet]. [cited 2023 May 11]. Available from: [https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/KORONA/2022%20Vaiku%20COVID-19%20infekcija%20-%20diag-ir-gyd-metod-rekom_Uzs79%20--%20eISBN%20\(lock\).pdf](https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/KORONA/2022%20Vaiku%20COVID-19%20infekcija%20-%20diag-ir-gyd-metod-rekom_Uzs79%20--%20eISBN%20(lock).pdf)
35. Kobayashi R, Dionne A, Ferraro A, Harrild D, Newburger J, VanderPluym C, et al. Detailed Assessment of Left Ventricular Function in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, Using Strain Analysis. *CJC Open*. 2021 Jul 1;3(7):880–7.
36. Theocharis P, Wong J, Pushparajah K, Mathur SK, Simpson JM, Pascall E, et al. Multimodality cardiac evaluation in children and young adults with multisystem inflammation associated with COVID-19. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2021 Aug 1;22(8):896–903.
37. Haghghi Aski B, Manafi Anari A, Abolhasan Choobdar F, Zareh Mahmoudabadi R, Sakhaei M. Cardiac abnormalities due to multisystem inflammatory syndrome temporally associated with Covid-19 among children: A systematic review and meta-analysis. *IJC Heart & Vasculature*. 2021 Apr 1;33:100764.
38. Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, Theocharis P, Chikermane A, Di Filippo S, et al. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe. *Circulation*. 2021 Jan 5;143(1):21–32.
39. Sokunbi O, Akinbolagbe Y, Akintan P, Oyeleke G, Kusimo O, Owowo U, et al. Clinical presentation and short-term outcomes of multisystemic inflammatory syndrome in children in Lagos, Nigeria during the COVID-19 pandemic: A case series. *eClinicalMedicine* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2023 Jan 27];49. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(22\)00205-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(22)00205-X/fulltext)
40. Rostad BS, Shah JH, Rostad CA, Jaggi P, Richer EJ, Linam LE, et al. Chest radiograph features of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared to pediatric COVID-19. *Pediatr Radiol*. 2021 Feb 1;51(2):231–8.
41. Kurian J, Blumfield E, Levin TL, Liszewski MC. Imaging findings in acute pediatric coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Pediatr Radiol*. 2022 Sep 1;52(10):1985–97.
42. Hameed S, Elbaaly H, Reid CEL, Santos RMF, Shivamurthy V, Wong J, et al. Spectrum of Imaging Findings at Chest Radiography, US, CT, and MRI in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19. *Radiology*. 2021 Jan;298(1):E1–10.
43. Blumfield E, Levin TL, Kurian J, Lee EY, Liszewski MC. Imaging Findings in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated With Coronavirus Disease (COVID-19). *American Journal of Roentgenology*. 2020 Jul 29;216(2):507–17.
44. Meshaka R, Whittam FC, Guessoum M, Eleti S, Shelmerdine SC, Arthurs OJ, et al. Abdominal US in Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS). *Radiology*. 2022 Apr;303(1):173–81.
45. LaRovere KL, Riggs BJ, Poussaint TY, Young CC, Newhams MM, Maamari M, et al. Neurologic Involvement in Children and Adolescents Hospitalized in the United States for COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome. *JAMA Neurology*. 2021 May 1;78(5):536–47.

46. Caro-Domínguez P, Navallas M, Rianza-Martin L, Ghadimi Mahani M, Ugas Charcape CF, Valverde I, et al. Imaging findings of multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Pediatr Radiol*. 2021 Aug 1;51(9):1608–20.
47. Zhang QY, Xu BW, Du JB. Similarities and differences between multiple inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 and Kawasaki disease: clinical presentations, diagnosis, and treatment. *World J Pediatr*. 2021 Aug 1;17(4):335–40.
48. Patel K, McElvania E. Diagnostic Challenges and Laboratory Considerations for Pediatric Sepsis. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*. 2019 Jan 1;3(4):587–600.
49. Massaud-Ribeiro L, Silami PHNC, Lima-Setta F, Prata-Barbosa A. Pediatric Sepsis Research: Where Are We and Where Are We Going? *Frontiers in Pediatrics* [Internet]. 2022 [cited 2023 May 11];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2022.829119>
50. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Executive Summary: Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2020 Feb;21(2):186.
51. 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 Jul;7(7):69.
52. 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. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2022 Apr;41(4):315.
53. Toker Kurtmen B, Ekemen Keles Y, Tekindal MA, Koyluoglu G, Yilmaz Ciftdogan D. Differentiating abdominal pain due to COVID-19 associated multisystem inflammatory syndrome from children with acute appendicitis: a score system. *Pediatr Surg Int*. 2023 Mar 10;39(1):151.
54. Davies P, du Pré P, Lillie J, Kanthimathinathan HK. One-Year Outcomes of Critical Care Patients Post-COVID-19 Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA Pediatrics*. 2021 Dec 1;175(12):1281–3.
55. Fremed MA, Farooqi KM. Longitudinal Outcomes and Monitoring of Patients With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Front Pediatr*. 2022 Apr 1;10:820229.
56. Penner J, Abdel-Mannan O, Grant K, Maillard S, Kucera F, Hassell J, et al. 6-month multidisciplinary follow-up and outcomes of patients with paediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS-TS) at a UK tertiary paediatric hospital: a retrospective cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2021 Jul 1;5(7):473–82.
57. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol*. 2020 Oct 1;41(7):1391–401.

58. Capone CA, Misra N, Ganigara M, Epstein S, Rajan S, Acharya SS, et al. Six Month Follow-up of Patients With Multi-System Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatrics*. 2021 Oct 1;148(4):e2021050973.
59. Musilová T, Jonáš J, Gombala T, David J, Fencel F, Klabusayová E, et al. COVID-19-Associated Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS-TS) in Intensive Care: A Retrospective Cohort Trial (PIMS-TS INT). *Children*. 2023 Feb;10(2):348.
60. Medium-Term Cardiac Outcomes in Young People with Multi-system Inflammatory Syndrome: The Era of COVID-19 | SpringerLink [Internet]. [cited 2022 Sep 28]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00246-022-02907-y>
61. Sirico D, Basso A, Sabatino J, Reffo E, Cavaliere A, Biffanti R, et al. Evolution of echocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging abnormalities during follow-up in patients with multisystem inflammatory syndrome in children. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2022 Aug 1;23(8):1066–74.