

ПРИКАЗ СЛУЧАЈА ПОВРЕДЕ МОЗГА У МУЛТИСИСТЕМСКОМ
ИНФЛАМАТОРНОМ СИНДРОМУ КОЈИ ЈЕ ИЗАЗВАО SARS-CoV-2Елмира Р. Самитова,¹ Исмаил М. Османов,¹ Маргарита А. Антсупова,¹ Олга Ю. Шипулина,²
Људмила Н. Мазанкова,³ Антонина А. Плоскирева,² Евгениј М. Воронин,² Василиј Г. Акимкин²¹ Државна буџетска здравствена установа, Дечја градска клиничка болница московског
Одељења за здравствену заштиту „З. А. Башљаева”, Москва, Руска Федерација² Федерална државна буџетска установа, Централни истраживачки институт за епидемиологију (ЦРИЕ)
Федералне службе за праћење заштите и добробити потрошача (Роспотребнадзор), Москва, Руска Федерација³ Федерална државна образовна установа за континуирано професионално усавршавање руске Медицинске
академије за континуирану професионалну обуку Министарства здравља Руске Федерације, Москва, Руска ФедерацијаCASE REPORT OF BRAIN INJURY IN MULTISYSTEM
INFLAMMATORY SYNDROME CAUSED BY SARS-CoV-2Elmira R. Samitova,¹ Ismail M. Osmanov,¹ Margarita A. Antsupova,¹ Olga Yu. Shipulina,²
Lyudmila N. Mazankova,³ Antonina A. Ploskireva,² Evgeny M. Voronin,² Vasily G. Akimkin²¹ State Budgetary Healthcare Institution, Children's City Clinical Hospital of the Moscow
Healthcare Department “Z.A. Bashlyaeva”, Moscow, Russian Federation² Federal State Budgetary Institution Central Research Institute of Epidemiology (CRIE) of Federal Service for the
Oversight of Consumer Protection and Welfare (Rospotrebnadzor), Moscow, Russian Federation³ Federal State-Funded Educational Institution of the Continuing Professional Development of the Russian Medical Academy of
Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Сажетак

Пандемија COVID-19 хара од децембра 2019. године, међутим релативно скоро су се појавили свеобухватни стандарди за терапију лечења. Надаље, имајући у виду вишесистемске поремећаје и различите клиничке манифестације SARS-CoV-2, неопходно је сваком пацијенту приступити појединачно. Претраживали смо базе података, укључујући *PubMed*, *Scopus*, *Google Scholar*, *Medline* и *Elibrary* и нисмо пронашли студије које се баве случајевима менингитиса код деце који је изазвао SARS-CoV-2, тако да би се наша анализа могла узети као јединствени клинички случај акутног хидроменингитиса повезаног са мултисистемским инфламаторним синдромом (МИС) код десетогодишњег детета које болује од озбиљног облика SARS-CoV-2. Како је код SARS-CoV-2 забележена повезаност између неуролошке патологије и акутних повреда мозга, у овом прегледу случаја понуђене су потенцијалне опције лечења. Стога бисмо желели да изложимо нашу анализу новог случаја SARS-CoV-2 код пацијента, који карактерише акутно оштећење централног нервног система (ЦНС) и тежи облик менингитиса. Током хоспитализације пацијент је показивао тешке симптоме менингитиса и упоредо имао 75-постотно акутно оштећење плућа. Пацијент је показивао неутрофилију, повећање С-реактивног протеина у плазми (CRP), интерлеукина-6 (IL-6), повећане нивое ензима (лактат дехидрогеназа LDH, аспартат аминотрансфераза AST и аланин аминотрансфераза ALT) и умерене показатеље DICS (Д-димер, тромбоцитопенија). Утврђено је да је пацијент позитиван на SARS-CoV-2 путем RT-PCR анализе узорка пацијентове цереброспиналне течности. Пацијент је свеобухватно лечен комбинацијом антивирусне, антибактеријске и симптоматске терапије и коначно је отпуштен 22 дана након пријема. Инфекција SARS-CoV-2 код деце може да доведе до тешких оштећења централног нервног система (ЦНС) и да узрокује развој менингитиса. Ово запажање је у директној вези са случајевима деменције код одраслих услед различитих узрока (*all cause dementia* – ACD) и сугерише потребу предузимања раних RT-PCR COVID-19 тестирања цереброспиналне течности код пацијената са симптомима менингитиса.

Abstract

Background: COVID-19 pandemic has been ravaging since December 2019, however comprehensive standards for therapy have emerged relatively recently. Furthermore, considering multisystem disorders and various clinical manifestations of SARS-CoV-2, a personal approach to each patient is required. We searched databases including PubMed, Scopus, Google Scholar, Medline, and Elibrary and found no case study on meningitis caused by SARS-CoV-2 in children, so our analysis might be accepted as a unique clinical case of acute hydro meningitis associated with multisystem inflammatory syndrome (MIS) in a 10-year-old child with a severe form of SARS-CoV-2. Since SARS-CoV-2 is reported to mediate neurological pathology and acute brain injury, this case report suggests a potential treatment option. Therefore, we would like to present our analysis of a new case of SARS-CoV-2 patient, who was characterized by acute damage to central nervous system (CNS) and severe meningitis. During hospitalization the patient showed severe meningitis coincident with 75% acute lung damage. The patient presented with neutrophilia, an increase of plasma C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), elevated levels of enzymes (LDH, AST and ALT) and moderate signs of DICS (D-dimer, thrombocytopenia). The patient was found SARS-CoV-2 positive by RT-PCR analysis of patient's cerebrospinal fluid (CSF) sample. Patient was comprehensively treated by combination of antiviral, antibacterial and supportive therapy, and finally discharged 22 days after admissions. Conclusion: SARS-CoV-2 infection in children may result in severe damage to the CNS and the development of meningitis. This observation is in line with all-cause dementia (ACD) occurrences in adults and suggests a conduction of an early RT-PCR COVID-19 test for CSF for patients with meningitis symptoms.

Кључне речи: COVID-19, SARS-CoV-2, дете, мултисистемски инфламаторни синдром, менингитис**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, child, multisystem inflammatory syndrome, meningitis.

Увод

Од 2019. године случајеви оболевања од COVID-19 су се код одраслих експоненцијално повећавали, док је код деце била мања учесталост оболевања [1, 2]. Учесталост оболевања деце од COVID-19 у Москви је око 10% од укупног броја случајева. Асимптоматски облик је забележен у 33% случајева. Постојећи подаци такође показују да је, почев од марта 2020. године, број случајева где су оболели од COVID-19 били деца значајно порастао [3, 4].

Различити симптоми пацијената оболелих од SARS-CoV-2 обухватају оне од губитка чула мириса (аносмија) и укуса до развоја мултисистемског инфламаторног синдрома (МИС), губитка функције ендотелне баријере, хипотензивног шока, дисеминоване интраваскуларне коагулације (ДИК) која је повезана са стерилном сепсом [5–8]. Такође, код одраслих особа је забележено и неколико случајева оштећења мозга повезаног са COVID-19 [9–11]. Више од једне трећине заражених пацијената имало је неуролошке симптоме као што су главобоља, вртоглавица, хипосмија, дисгустација и мождани удар, било исхемијски или хеморагијски [12–15]. Једна студија која је обухватила више од 200 одраслих пацијената је утврдила појаве развоја менингитиса у 13 случајева, указујући да SARS-CoV-2 може потенцијално да пређе крвномождану баријеру и зарази мождане ћелије [7]. Надаље, у неколико случајева је путем RT-PCR тестирања демонстриран видљив ниво SARS-CoV-2 RNK у цереброспиналној течности, као и током *post mortem* испитивања можданог ткива пацијената који су умрли од COVID-19 [6, 9, 16–18].

Ризик од вирусног ширења путем контаминације крви утврђеног код деце са мултисистемским инфламаторним синдромом МИС повезаним са SARS-CoV-2 (који се наводи као MIS-C) обично се повећава након фазе вiremije, често од 1 до 6 недеља након инфекције. Међутим, то може да се дешава упоредо са акутним респираторним симптомима COVID-19 [20, 21]. Неконтролисана производња проинфламаторних цитокина (TNF-алфа, IL-1, IL-2, IL 6, IL-8, IL-10, фактор стимулације производње колоније гранулоцита) обично настаје као последица инфекције и упале [22]. Овај механизам претпоставља MIS-C као секундарну вирусно индуковану леукоцитозу у комбинацији са моноцитно/макрофагно индукованим синдромом системског инфламаторног одговора (SIRS) [23]. Клиничке знаке МИС карактеришу фебрилне конвулзије праћене гастроинтестиналним (ГИ) симптомима, миокардитис, присуство и (или) одсуство респираторних симптома, повреде мозга и бубрега, као и различита учесталост

Introduction

Since 2019, worldwide cases of COVID19 were growing exponentially in adult population while incidences in children were lower [1,2]. The incidence of COVID-19 in children in Moscow is about 10% of the total number of cases. The asymptomatic form is recorded in 33% of cases. Existing data also show that, starting from March 2020, the number of cases among children has been grown substantially [3,4].

Patients with SARS-CoV-2 with various symptoms ranging from an isolated loss of smell (anosmia) and taste to the development of multisystem inflammatory syndrome (MIS), a loss of endothelial barrier function, hypotensive shock, disseminated intravascular coagulation (DIC) related to sterile sepsis [5-8]. Few cases of cases of COVID-19-associated brain damage have been also reported in adults [9-11]. More than one-third of infected patients present with neurologic symptoms such as headache, dizziness, hyposmia, dysgeusia, and stroke, either ischemic or hemorrhagic [12-15]. One study involving more than 200 adult patients has revealed incidences of meningitis developed in 13 cases, indicating that SARS-CoV-2 can potentially cross the blood-brain barrier and infect brain cells [7]. Furthermore, several cases have demonstrated levels of SARS-CoV-2 RNA detectable by RT-PCR in CSF as well as during the post-mortem examination of brain tissue of patients who died from COVID-19 [6,9,16-18].

The risk of the blood-borne viral dissemination demonstrated in children with MIS associated with SARS-CoV-2 (referenced as MIS-C) frequently develops after the viremia phase, often within 1–6 weeks after infection. However, it can coincide with acute respiratory symptoms of COVID-19 [20,21]. Uncontrolled production of pro-inflammatory cytokines (TNF-alpha, IL-1, IL-2, IL 6, IL-8, IL-10, granulocyte colony-stimulating factor) usually occurs as a response to infection and inflammation [22]. This mechanism suggests MIS-C as a secondary virus-induced leucocytosis combined with monocyte/macrophage induced systemic inflammatory response syndrome (SIRS) [23]. Clinical signs of MIS are characterised by febrile seizures accompanied by gastrointestinal (GI) symptoms, myocarditis, the presence and (or) the absence of respiratory symptoms, brain, and kidney injury, as well as varied frequency of rash, conjunctivitis/sclerosis and alterations in oral mucous membranes [24-26]. Typical laboratory markers of inflammation that accompany this syndrome are high levels of CRP, procalcitonin (PCT), ferritin and D-dimer, as well as high erythrocyte sedimentation rate (ESR). As for disease severity, patients require hospitalisation in the intensive care unit due to hypotension development and the need for inotropic

осипа, конјунктивитиса/склерозе и промене у оралној слузокожи [24–26]. Типични лабораторијски показатељи упала које прате овај синдром су високи нивои CRP, прокалцитонина (PCT), феритина и Д-димера, као и високи ниво седиментације еритроцита (ESR). Што се тиче озбиљности болести, ове пацијенте је потребно хоспитализовати на одељењу интензивне неге због развоја хипотензије и потребе за примањем инотропне терапије [12, 13].

Подаци о клиничким показатељима централног нервног система (ЦНС) код деце са MIS-C су ограничени на оне из пар извора. Више од 800 деце је било под медицинским надзором током периода пандемије од 9. марта 2020. до 20. августа 2020. године у Дечјој градској клиничкој болници московског Одељења здравствене заштите „З. А. Башљаев“ (ЦЦЦХБ). Од априла 2020. године, у ЦЦЦХБ су регистровани озбиљни и тешки случајеви COVID-19 код 16 деце са високим нивоима имуноглобулина Г (IgG) на SARS-CoV-2 који су дијагностиковани са МИС код 12 деце, затим акутни респираторни дистрес синдром (ARDS, код двоје деце) и сепса (двоје деце). Тешки случајеви који погађају различите органе и системе (укључујући мозак) могу да се развију и током акутног и током периода реконвалесценције, на шта треба обратити пажњу праћењем пацијената који се опорављају од прележаног COVID-19.

Циљ нашег приказа случаја је да се демонстрира први случај менингитиса поврђен RT-PCR тестирањем на присуство SARS-CoV-2 у цереброспиналној течности код деце, да се покаже полиморфизам клиничких манифестација МИС повезаних са COVID-19 код деце, укључујући настанак акутних повреда мозга (ABI) и својства лезија ЦНС-а насталих услед ABI. Наша студија наглашава неопходност мултидисциплинарног приступа у дијагностици неуролошких поремећаја повезаних са COVID-19.

Извештај случаја

У наставку је изложен клинички случај развоја МИС и акутне повреде мозга код детета од 10 година зараженог SARS-CoV-2. Дете Б., мушко, старо 10 година, примљено је на одељење интензивне неге Дечје градске клиничке болнице московског Одељења за здравствену заштиту „З. А. Башљаев“ (ЦЦЦХБ) из Централне окружне болнице за Регион Москве (МРЦДХ) шестог дана од наступања обољења, 28. јуна 2020. године, са следећом дијагнозом: инфекција SARS-CoV-2, COVID-19 (дијагноза постављена на основу медицинских показатеља, кластер обољења сродних COVID-19, типичан налаз непрозирности „брушеног стакла“ на компју-

support [12,13].

Data regarding clinical signs of children CNS with MIS-C are limited to a few sources. Over 800 children were under medical observation during the pandemic period from March 9, 2020 to August 20, 2020 at Children's City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department n. a. Z.A. Bashlyaev (CCCHB). Since April 2020, CCCHB has registered severe and critical forms of COVID-19 in 16 children with high levels of IgG to SARS-CoV-2 that were diagnosed with MIS in 12 children, acute respiratory distress syndrome (ARDS, 2children) and sepsis (2children). Severe cases that affect different organs and systems including the brain can develop during both the acute and the convalescence period, which should be accounted for while observing COVID-19 convalescent patients.

The purpose of our case report is to demonstrate the first case of meningitis confirmed by RT-PCR SARS-CoV-2 of CSF in children and the aim is to show the polymorphism of the clinical manifestations of the MIS associated with COVID-19 in children, including a development of acute brain injury (ABI) and features of ABI-induced CNS lesions. Our study highlights the necessity of a multidisciplinary approach to diagnose neurological disorders related to COVID-19.

Case Report

Presented below is a clinical case of the development of the MIS and acute brain injury in a 10-year-old child with the SAR-CoV-2 infection. Child B., male, 10 years old, was admitted to the intensive care unit of Children's City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department n. a. Z.A. Bashlyaev (CCCHB) from the Moscow Region Central District Hospital (MRCDH) on the day 6 after disease onset on June 28, 2020 with the following diagnosis of SARS-CoV-2 infection, COVID-19 (diagnosis made on the basis of medical signs, family cluster of COVID-19, typical ground-glass opacity on CT), polysegmental pneumonia (CT-1), sterile sepsis, multi-inflammatory response syndrome.

The child patient experienced an acute respiratory infection (ARI) in May 2020. Anti-SARS-CoV-2 antibody IgM and IgG were detected in the mother by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method.

Patient's early life medical history: the first pregnancy without complications, natural precipitous childbirth. Birth, vaccination and development: 3,600g; birth length: 51cm. Developmental milestones were reached within normal range. Recommended vaccinations received according to the National Immunisation Schedule. Nearly all flu vac-

терској томографији СТ), вишесегментна упала плућа (СТ-1), стерилна сепса, синдром мултиинфламаторног одговора.

Дете пацијент је имало акутну респираторну инфекцију (АРИ) у мају 2020. године. Код његове мајке је откривено присуство анти-SARS-CoV-2 антитела имуноглобулин М-IgM и имуноглобулин G-IgG уз помоћ методе ензимског имуносорбентног теста (ELISA).

Анамнеза пацијентовог раног живота: прва трудноћа, без компликација, природан прерани порођај. Рођење, вакцинација и развој: 3600 g; дужина на рођењу: 51 cm. Фазе у развоју су се одвијале нормалним током. Препоручене вакцине су примљене у складу са Националним програмом имунизације. Примљене су скоро све вакцине против грипа. Нема историје повреда или хируршких захвата. Анамнеза претходних обољења: мале богиње, акутна респираторна инфекција (АРИ). Нема познатих алергија. Не пролази сталне медицинске прегледе.

Анамнеза садашњег обољења: мушко дете од 10 година је имало симптоме главобоље, умора, осећај слабости и високу температуру до 38 °C од 23. јуна 2020. године. Телесна температура се другог дана попела на 39 °C. Трећег дана се температура попела на 40 °C и била је праћена упалом грла и прогресивним осећајем слабости. Добио је парацетамол и ибупрофен који нису дали ефекта и четвртог дана (26. јуна 2020. године) пацијент је примљен на одељење интензивне неге Централне окружне болнице за Регион Москве (МРЦДХ). Након што је примљен на одељење интензивне неге, пацијенту је дијагностикован COVID-19, обострана упала плућа, респираторна инсуфицијенција типа 2. Није показао побољшање након што је примио антибиотик (Цефтриаксон), антивирусни лек (Умифеновир), инфузију и симптоматску терапију. Шестог дана (28. јун 2020), пребачен је на одељење интензивне неге ЦЦЦХБ. На дан пријема пацијент је био у критичном стању због озбиљних симптома интоксикације, респираторне инсуфицијенције типа 2, стадијума 2b затајења циркулације, метаболичке дисфункције и поремећаја равнотеже електролита. Телесна температура пацијента приликом пријема је била 37,4 °C, засићење кисеоником SpO2 89–90%, брзи SOFA скор: qSOFA 12 поена. Клиничку слику болести је карактерисала продужена грозница која је трајала више од пет дана, интоксикација, развој породичне медитеранске грознице (полисероситис) и чести осип розеола (*roseola infantum*) који искључује МИС. Резултати лабораторијског испитивања су сажети у табели 1.

cines were given. No history of injuries or surgeries. History of past illness: chickenpox, ARIs. No known allergies. Not under continuous medical check-up.

The history of the present illness: The 10-year-old male had symptoms of headaches, fatigue, weakness, and fever up to 38°C since June 23, 2020. Body temperature rose to 39° C on the second day. By the third day, the temperature rose to 40° C and was accompanied by a sore throat and progressive weakness. He received paracetamol and ibuprofen that showed no effect and, and on day 4 (June 26, 2020) was admitted to the ICU of the Moscow Region Central District Hospital (MRCDH). Upon admission to the ICU, he was diagnosed with COVID-19, bilateral pneumonia, type 2 respiratory failure. He showed no improvement after receiving an antibiotic (Ceftriaxone), an antiviral (Umifenovir), infusion, and symptomatic therapy. On the day 6 (June 28, 2020), he was transferred to the ICU of CCCHB. On the day of admission, he was in critical condition due to severe intoxication symptoms, type 2 respiratory failure, stage 2b circulatory failure, metabolic dysfunction and blood electrolyte imbalance. Body temperature at the time of admission was 37.4° C, SpO2 89–90%, pSOFA 12points. The clinical picture of the disease was marked by a prolonged fever that lasted over 5 days, intoxication, development of polyserositis and a common roseola rash that excluded MIS. Laboratory results are summarized in Table 1.

Табела 1. Лабораторијски налази на пријему

Table 1. Laboratory findings on admission.

	Клинички случај Case	Референтне вредности Reference
Тромбоцити (x10x9/L) / Thrombocytes (x10x9/L)	78,0	150,0–320,0
Неутрофили (%) / Neutrophils (%)	80,0	27,0–65,0
Леукоцити (x10x9/L) / Leukocytes (x10x9/L)	8,3	4,0–9,0
CRP (mg/L) / CRP (mg/L)	219,0	≤10,0
Д-димер (μg/dL) / D-dimer (μg/dL)	350,0	0–20,0
Феритин (μg/dL) / Ferritin (μg/dL)	82,0	0,7–14,2
Интерлеукин-6 (ng/ml) / Interleukin-6 (ng/ml)	103,9	0–0,7
Тропонин I (pg/ml) / Troponin I (pg/ml)	0,33	0–0,16
Прокалцитонин (ng/ml) / Procalcitonin (ng/ml)	1,84	0–0,05
LDH (јединица/dL) / LDH (units/dL)	66,0	12–24,6
AST (јединица/dL) / AST (units/dL)	11,6	0–6,1
ALT (јединица/dL) / ALT (units/dL)	14,3	0–3,0

CRP: С-реактивни протеин; LDH: лактат дехидрогеназа; AST: аспартат аминотрансфераза; ALT: аланин аминотрансфераза

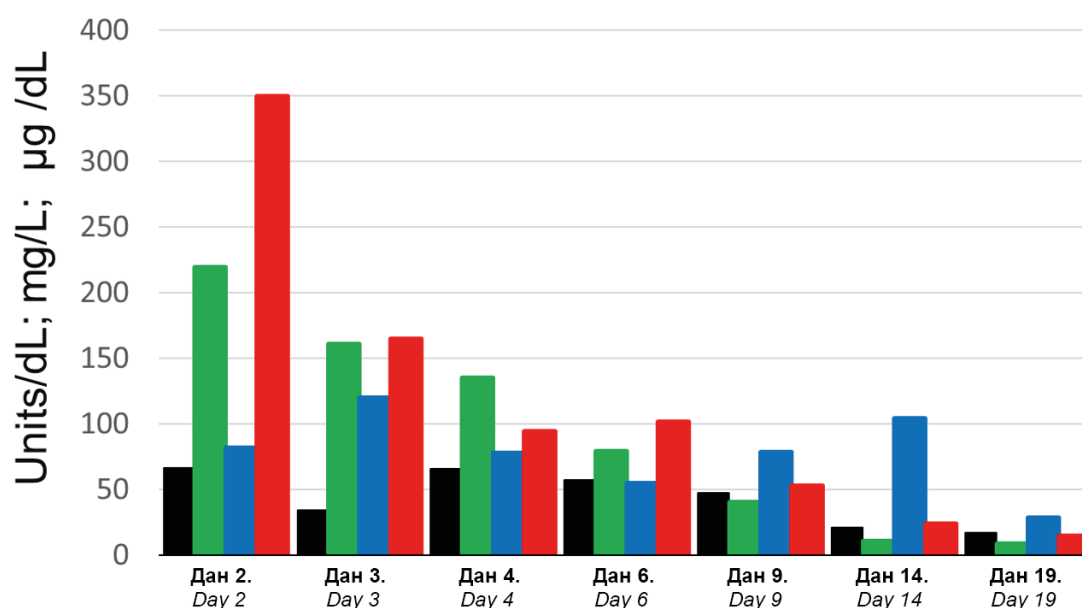
CRP: C-reactive protein; LDH: lactate dehydrogenase; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase

Подаци указују на тежак облик COVID-19, који изазива хемостазне компликације (тромбоцитопенија, високе вредности Д-димера и феритина), хиперинфламаторни синдром (високе вредности С реактивног протеина CRP, неутрофила и прокалцитонина PCT), хиперцитокинемију (IL-6), умерену хиперферитинемију (лактат дехидрогеназа LDH, аспартат трансаминаза AST, аланин трансаминаза ALT). Динамика лабораторијских налаза је приказана на графикону 1.

Data points to a severe form of COVID-19, which causes hemostasis complications (thrombocytopenia, high levels of D-dimer and ferritin), hyper inflammatory process (high levels of CRP, neutrophils and PCT), cytokine storm (IL-6), moderate hyperfermentemia (LDH, AST, ALT). Dynamics of laboratory findings are shown in Figure1.

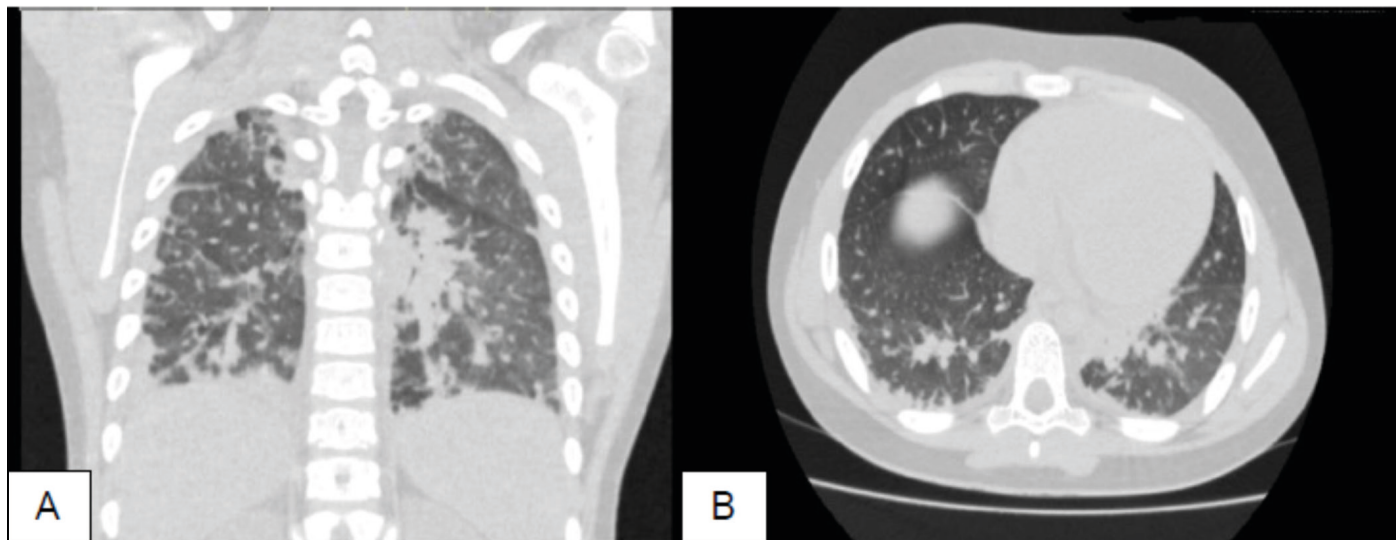
Графикон 1. Динамика неких од клиничко-лабораторијских налаза. Крв је за узорке плазме узета и анализирана у назначене дане након пацијентове хоспитализације. LDH (црно, јединице/L), CRP (зелено, mg/L), Феритин (плаво, μg/dL), Д-димер (црвено, μg/dL) су мерени стандардном клиничком лабораторијском опремом

Chart 1. Dynamics of some clinical laboratory findings. Blood for plasma collections were performed and analyses on indicated days after patient hospitalization. LDH (black, Units/L), CRP (green, mg/L), Ferritin (blue, μg/dL), D-dimer (red, μg/dL) were measured by standard clinical laboratory equipment.



Поред клиничких симптома, код детета је дијагностикован тешки облик COVID-19 инфекције са МИС, обо-страна упала плућа (СТ-3) потврђена резултатима компјутеризоване томографије грудног коша (урађена 28. јуна 2020. године апаратом *Toshiba Aquillion RXL 16*) која је показала тамну непрозирност матираног стакла у доњим режњевима где су плућа била од 50 до 70% прекривена лезијама (слика 1).

Together with the clinical signs, the child was diagnosed with a severe form of COVID-19 infection with MIS, bilateral CT-3 pneumonia supported by results from a chest computed tomography (conducted on June 28, 2020, made with a Toshiba Aquillion RXL 16) that showed a dark ground-glass opacity in the lower lobes with 50% to 70% of lungs with lesions (Image 1).



Слика 1. Компјутеризовани томографски приказ обо-стране вирусне упале плућа пацијента Б на дан 28. јуна 2020. године (А – фронтални преглед, В – попречни пресек) на којем се види тамна непрозирност матираног стакла у доњим режњевима, при чему су плућа од 50 до 70% прекривена лезијама. Снимак је урађен помоћу уређаја *Toshiba Aquillion RXL 16*

Figure 1. Computed tomography picture of bilateral viral pneumonia of patient B. on June 28, 2020. (A – frontal section, B – cross section) showing a dark ground-glass opacity in the lower lobes with 50% to 70% of lungs with lesions. Made with a Toshiba Aquillion RXL 16.

Шестог дана је урађена и ехокардиографија (28. јун 2020) која је показала перикардни излив дебљине 2,3 mm на десној страни срца. Димензије срчаних комора су биле у нормалним распонима и одговарале су делу тела на површини. Видљиви сегменти коронарних артерија су били нетакнути. Показатељи систолне функције леве коморе су били у доњем лимиту нормалних вредности. Срчани записи нису имали видљивих промена, а коронарне артерије нису биле погођене. Приликом пријема пацијент је показивао опште симптоме повреде мозга, као што су когнитивна дисфункција, вредност Гласговске скале коме је била 14, имао је главобољу, повраћао је, а имао је и симптоме менингитиса због чега је у почетку било тешко искључити повреду мозга. Лумбална пункција праћена анализом ликвора је урађена 28. јуна 2020. године како би се искључило постојање менингитиса. Анализа је показала да је цереброспинална течност безбојна и потпуно прозирна. Целуларност ликвора је износила 98/1 μm , лимфоцити су били на 11%, неутрофили су били на 87%, еритроцити су износили 7 μm , вредност протеина 0,55 g/L,

An echocardiography was also performed on the sixth day (June 28, 2020) which showed pericardial effusion that measured 2.3 mm thick in the right side of the heart. Cardiac chamber dimensions were within the normal range and corresponded to the body surface area. Visible segments of coronary arteries were intact. Markers of systolic function of the left ventricle were at the lower limit of normal levels. The heart valve had no visible changes, and coronary arteries were not involved. Upon admission, the patient presented with general brain injury symptoms, such as clouding of consciousness, the Glasgow Coma Scale of 14 points, headache, vomiting, as well as the meningitis symptoms; making it difficult to initially rule out a brain injury. Lumbar puncture followed by a CSF analysis was performed on June 28, 2020 to rule out meningitis. It showed that CSF was colourless and fully transparent. CSF cellularity was at 98/1 μm , lymphocytes counted for 11%, neutrophils counted for 87%, erythrocytes were at 7 μm , protein was at 0.55g/L, CSF glucose was at 3.3mmol/L. RT-PCR detected SARS-CoV-2 RNA in CSF and confirmed viral (SARS-CoV-2) meningitis. Since the presence of neutro-

глюкоза у ликвору је била на 3,3 mmol/L. RT-PCR тест је открио SARS-CoV-2 RNK у цереброспиналној течности и потврдио вирусни (SARS-CoV-2) менингитис. Како је присуство неутрофилне плеоцитозе такође указало на могући спој бактеријског и вирусног менингитиса, урађено је детаљно испитивање крви и цереброспиналне течности (табела 2) које је искључило бактеријску компоненту менингитиса. Од значаја у погледу развоја менингитиса: повреда мозга, интракранијално крварење или фрактура лобање нису откривени урађеном компјутеризованом томографијом (CT) мозга (CT је урађен шестог дана, 28. јуна 2020. године. Подаци из CT-а нису приказани).

Табела 2. Испитивање цереброспиналне течности тестом RT-PCR на COVID-19 (квалитативне и квантитативне вредности)

	28. јун 2020. June 28, 2020	4. јул 2020. July 4, 2020
RNK SARS-CoV-2 (квалитативна оцена) <i>RNA SARS-CoV-2 (qualitative assessment)</i>	Нађено / Found	Није нађено / Not found
Цитомегаловирус DNK / Cytomegalovirus DNA	Није нађено / Not found	Није нађено / Not found
Епштајн-Баров вирус DNK / Epstein-Barr virus DNA	Није нађено / Not found	Није нађено / Not found
Вирус херпеса човека тип 6 DNK / Human herpesvirus 6 DNA	Није нађено / Not found	Није нађено / Not found
Neisseria meningitidis DNK / DNA	Није нађено / Not found	Није нађено / Not found
Streptococcus pneumoniae DNK / DNA	Није нађено / Not found	Није нађено / Not found
Haemophilus influenzae DNK / DNA	Није нађено / Not found	Није нађено / Not found
HSV-1 и HSV-2 DNK / HSV-1 and HSV-2 DNAs	Није нађено / Not found	Није нађено / Not found
Listeria monocytogenes DNK / DNA	Није нађено / Not found	Није нађено / Not found
Toxoplasma gondii DNK / DNA	Није нађено / Not found	Није нађено / Not found
Варичела зостер вирус DNK / VZV DNA	Није нађено / Not found	Није нађено / Not found
Mycobacterium tuberculosis DNK / DNA	Није нађено / Not found	Није нађено / Not found
Candida albicans DNK / DNA	Није нађено / Not found	Није нађено / Not found
Candida glabrata DNK / DNA	Није нађено / Not found	Није нађено / Not found
Candida krusei DNK / DNA	Није нађено / Not found	Није нађено / Not found
Ентеровирус DNK / Enterovirus DNA	Није нађено / Not found	Није нађено / Not found

Брисеви назофаринкса и орофаринкса тестирани путем RT-PCR теста су били негативни на SARS-CoV-2. Тестирања на SARS-CoV-2 антитела коришћењем ELISA теста су урађена седмог дана наступања болести и дала су следеће вредности: имуноглобулин М (IgM), 1,06 (референтна вредност је <2) и високи ниво имуноглобулина Г (IgG), 98,17 (референтна вредност је <10). На одељењу интензивне неге озбиљност здравственог стања је утврђена на основу COVID-19 окарактерисаног клиничким полиморфизмом, тј. менингитис, са обостраном упалом плућа, типом 2 респираторне инсуфицијенције, стадијумима 2 и 3 шока услед затајења циркулације и МИС-ом у акутној фази праћеним раним развојем специфичних антитела IgG и синдрома системског инфламаторног одговора – SIRS).

philic pleocytosis also indicated a possibility of mixed bacterial and viral meningitis, a comprehensive assessment of blood and CSF was performed (Table 2) which excluded bacterial component in the meningitis. Importantly for development of meningitis, no extensive brain injury, intracranial bleeding, or skull fractures were found at brain CT (CT conducted on day 6, June 28, 2020. Data not shown).

Table 2: CSF examination with RT-PCR COVID-19 (qualitative and quantitative values)

Nasopharyngeal and oropharyngeal swabs were negative for SARS-CoV-2 by RT-PCR. Tests for SARS-CoV-2 antibodies utilizing an ELISA were performed on the 7th day of the disease with the following values: IgM, 1.06 (reference value is <2) and high IgG level, 98.17 (reference value is <10). In ICU, the severity of the condition was based on COVID-19 characterised by clinical polymorphism, i.e., meningitis, bilateral pneumonia, type 2 respiratory failure, stages 2 and 3 circulatory failure and MIS in the acute phase accompanied by the early development of specific IgG antibodies and SIRS.

During ICU, a 10-day treatment was performed according to the Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation «Clinical characteristics and management of

Током хоспитализације на одељењу интензивне неге пацијент је лечен 10 дана у складу са Смерницама Министарства здравља Руске Федерације „Клиничке карактеристике и третирање обољења изазваног недовољно упознатом инфекцијом корона вирусом (COVID-19) код деце“, друга верзија од 3. јула 2020. године [29]. Лечење је обухватало следеће антибактеријске лекове: меропенем 60 mg/kg/дан и ванкомицин 40 mg/kg/дан; рекомбинантни интерферон алфа-2б са антиоксидансима 1 ppm (јединица на милион) два пута на дан; имуноглобулин i.v., прописана доза од 1,0 g/kg; терапија пулса бр. 3 метилпреднизолоном, 20 mg/kg на дан; хепарин средње молекулске тежине са директним дејством, 5–10 јединица/kg/дан (циљно активирано парцијално тромбoplastинско време (aPTT) од 50 до 60 секунди). Обављене су терапија инфузијом (0,9% раствор натријум-хлорида 500,0 ml, 5% раствор глукозе 500,0 ml, калијум-хлорид (KCl) 4% 50,0 ml, 25% магнезијум-сулфат MgSO₄ 1,5 ml), кисеоник и инотропна терапија праћена срчаним стимулансима (7,5–10 µg/kg/на дан допамина) и вазопресорима (1 µg/kg/min нореинефрин уз постепено смањивање дозе). Између трећег и петог дана, сталном терапијом на одељењу интензивне неге, ублажена је грозница и оспа (егзантема). Респираторна и срчана инсуфицијенција су решене током три дана лечења. Истовремено, примећено је споро али постепено смањивање нивоа показатеља синдрома системског инфламаторног одговора (графикон 1). Нивои Д-димера и феритина су остали исти, клинички и биохемијски индикатори крви (аспартат трансминаза AST и аланин трансминаза ALT), као и прокалцитонин су се нормализовали између осмог и десетог дана лечења. Налази добијени тестирањем стерилности крви, флуида и урина нису показали присуство микроба. Дванаестог дана, динамичко праћење стања детета указало је на позитивне промене неуролошких симптома и није било нерегуларних налаза у ликвору (табела 3).

the disease caused by the novel coronavirus infection (COVID-19) in children», version 2 of July 3, 2020 [29]. Treatment included the following antibacterial drugs: meropenem 60mg/kg/day and vancomycin 40mg/kg/day; recombinant interferon alpha-2b with antioxidants 1ppm 2 times a day; immunoglobulin IV, course dose of 1.0 g/kg; methylprednisolone pulse therapy No.3, 20mg/kg/day; direct-acting medium-molecular-weight heparin, 5–10 units/kg/day (the target aPTT range of 50 to 60sec). Infusion therapy (0.9% sodium chloride solution 500.0 mL, 5% glucose solution 500.0 mL, KCl 4% 50.0ml, 25% MgSO₄ 1.5ml), oxygen and inotropic therapy accompanied by cardiotonic agents (7.5–10µg/kg/day dopamine) and vasopressors (1µg/kg/min norepinephrine with a gradual dose reduction) were performed. Between day three and day five, the ongoing treatment in ICU reduced the fever and exanthema. Respiratory and heart failures resolved within 3 treatment days. At the same time, there was a slow but gradual decrease in the level of systemic inflammatory response syndrome markers (Figure1). D-dimer and ferritin levels remained at the same high level, clinical and biochemical blood markers (AST and ALT), as well as procalcitonin normalised at days 8 to 10 of treatment. No microbial findings were made at sterility tests of blood, fluid, and urine. On Day 12, the dynamic monitoring of the child showed positive changes in neurological symptoms; and there were no abnormal findings in the CSF (Table3).

Табела 3. Оцена о променама код цереброспиналне течности

Table 3: Assessments of changes in CSF

	28. јун 2020. June 28, 2020	8. јул 2020. July 8, 2020
RNK SARS-CoV-2 (квалитативна оцена) <i>RNA SARS-CoV-2 (qualitative assessment)</i>	Нађено / Found	Није нађено / Not found
Боја / Colour	Безбојна / Colourless	Безбојна / Colourless
Прозирност / Transparency	Потпуна / Full	Потпуна / Full
Целуларност CSF (ћелија/L) / CSF cellularity (cells/L)	98	14
Лимфоцити (%) / Lymphocytes (%)	11,0	13,0
Неутрофили (%) / Neutrophils (%)	87,0	1,0
Протеин (g/L) / Protein (g/L)	0,55	0,35
Глукоза (mmol/L) / Glucose (mmol/L)	3,3	5,8

CSF: цереброспинална течност – ликвор

CSF: cerebrospinal fluid

Пацијент је подвргнут RT-PCR тестирању на COVID-19, којим је добијен негативан резултат за узорак ликвора тестиран на SARS-CoV-2. Његово опште стање се побољшало: целуларност и неутрофилија ликвора су стабилизоване, а ниво протеина је смањен. Међутим, и даље је преостао синдром астеније, који се манифестује као слабост, умор и смањени апетит. Тринаестог дана (9. јул 2020) лечења, дете је пребачено са одељења интензивне неге на одељење за инфективне болести где је лечење настављено следећом терапијом: терапија антибиотцима трајања до 14 дана, терапија инфузијом и десетодневна терапија рекомбинантним хуманим интерфероном алфа-2б са антиоксидативним супозиторијама у дози од 2.000.000/и.ј. на дан. Динамичка ехокардиографија (16. јул 2020): перикардијални излив од 2,6 mm је преостао у десној преткомори. Димензије срчане шупљине су биле у нормалном распону. Видљиви сегменти коронарних артерија су били нетакнути. Индикатори систолне функције леве коморе су били у нормалном распону. На срчаном запису није било видљивих промена. Имајући у виду високе нивое Д-димера и феритина након повлачења хепарина који указују на тромбофилију, прописана је једномесечна терапија ацетилсалицилном киселином (аспирин) од 50 mg сваки дан (*Quaque die*) уз праћење коагулације, крвне слике (CBC) и биохемијског састава крви. Дете је отпуштено из болнице 17. јула 2020. године у стабилном стању са следећом клиничком дијагнозом: U 07,1 – SARS-CoV-2, тежак случај COVID-19. Обострана упала плућа (CT-3), тип 2 респираторне инсуфицијенције, стадијум 2–3 инсуфицијенције циркулације, вирусни менингитис (SARS-CoV-2 RNK), синдром системског инфламаторног одговора.

Катамнеза

У месецу који је уследио стање пацијента је било задовољавајуће и није се ни на шта жалио. Компјутеризована томографија (CT) грудног коша није показала никакве плућне инфилтрате или инфилтриране сенке. Коагулација, крвна слика (CBC) и биохемијски показатељи су били у нормалним оквирима.

Дискусија

Код пацијената оболелих од COVID-19 су забележена акутна цереброваскуларна обољења укључујући исхемијски мождани удар, енцефалитис, тромбозу церебралног венског синуса и церебрално крварење [6, 7, 9, 19]. Могуће је претпоставити да главни механизми можданих оштећења узрокованих ковидом укључују директне (неуротропне) или индиректне резултате тромбоцитичких компликација, неурозапаљења, хипоксије и

The patient underwent a RT-PCR COVID-19 test, which came back negative on SARS-CoV-2 for the tested CSF sample. His general condition improved: CSF cellularity and neutrophilia stabilized, and amount of protein had decreased. However, asthenic syndrome manifested as weakness, fatigue and decreased appetite persisted. On day 13 (July 9, 2020) of the treatment, the child was transferred from the ICU to the infectious disease unit where the application of the following therapeutics continued: antibiotic therapy up to 14 days, infusion therapy and recombinant human interferon alfa-2b treatment with antioxidant suppositories at a dose of 2,000,000/IU/day for 10 days. Dynamic echocardiography (July 16, 2020): 2.6 mm pericardial effusion remained in the right atrium. Heart cavity dimensions were within the normal range. Visible segments of coronary arteries were intact. Left ventricular systolic function markers were within the normal range. The heart valve had no visible changes. Considering high D-dimer and ferritin levels following heparin withdrawal that indicated hypercoagulability, acetylsalicylic acid 50mg QD for 1 month was prescribed controlled by coagulation, complete blood count (CBC) and blood biochemistry monitoring. The child was discharged from the hospital on July 17, 2020 in a satisfactory condition with the following clinical diagnosis: U 07.1— SARS-CoV-2, severe COVID-19. Bilateral pneumonia (CT-3), type 2 respiratory failure, stage 2–3 circulatory failure, viral meningitis (SARS-CoV-2 RNA), multi-system inflammatory syndrome.

Catamnesis

One month follow up demonstrated satisfactory conditions with no patient complaints. Chest CT did not show any pulmonary infiltrates or infiltrate shadows. Coagulation, CBC and biochemistry were within the normal range.

Discussion

Patients with acute cerebrovascular disease including ischemic stroke, encephalitis, cerebral venous sinus thrombosis and cerebral hemorrhage have been reported in COVID-19 [6,7,9,19]. It is feasible that the main mechanisms of COVID-induced brain damage can include a direct (neurotropic) or indirect result of thrombotic complications, neuroinflammation, hypoxia and arterial hypertension [6,19].

Earlier studies on coronavirus infection including HCoV-OC43, suggest that SARS-CoV-2 may enter brain through the olfactory nerve by a trans-synaptic transfer through infected neurons utilizing ACE2 receptors [6,7,9,16,19]. Viral brain entry mechanisms associated with a diminished blood-brain barrier function resulting from the endothelial

артеријске хипертензије [6, 19].

Раније студије о инфекцији корона вирусом укључујући HCoV-OC43, тврде да SARS-CoV-2 може да дође до мозга путем мирисних живаца трансинаптичким трансфером кроз инфициране неуроне користећи рецепторе ангиотензин-конвертујућег ензима 2 (ACE2) [6, 7, 9, 16, 19]. Механизми уласка вируса у мозак повезани са смањеном функцијом крвномождане баријере су резултат дисфункције ендотелних ћелија због њихове инфицираности и оштећења узрокованим SARS-CoV-2 [7, 9, 16, 19].

Присуство SARS-CoV-2 РНК у цереброспиналној течности десетогодишњег детета са тежим обликом инфекције недовољно познатим корона вирусом праћеним мултисистемским инфламаторним синдромом (МИС) и обојстраним упалом плућа може да укаже на COVID-19 са виремијом и менингитисом. Патогенеза ове болести захтева спровођење даљих истраживања.

Високи нивои С реактивног протеина (CRP), феритина, Д-димера и интерлеукина-6 (IL-6) указују на системску упалу са озбиљно повишеним лабораторијским индикаторима хиперцитокинемије повезане са МИС. Пацијент се опоравио након комплексне терапије (IV имуноглобулини, глукокортикоиди и терапија хепарином), што је потврђено коначним негативним налазом на присуство SARS-CoV-2 РНК у цереброспиналној течности. Рани развој мултисистемског инфламаторног синдрома (МИС) уз високе вредности цитокина као интерлеукин-6 (IL-6) је вероватно допринео дисфункцији ендотелијалних ћелија и крвномождане баријере и погодио мождану опне централног нервног система (ЦНС) [20]. Наша је претпоставка да виремија, као и ослобођени молекуларни обрасци повезани са оштећењима – алармини (DAMPs), подижу ниво лучења проинфламаторног цитокина што повећава васкуларну пропустљивост крвномождане баријере омогућавајући ширење вируса у мождано ткиво и развој запаљења нервног ткива (неуроинфламација).

SARS-CoV-2 – корона вирус може да буде неуроинвазиван услед инфекције можданог ендотела преко ендотелиалног ангиотензин-конвертујућег ензима 2 (ACE-2) и протеина CD209, чијим се повећањем у ћелијама тако надаље смањује функција крвномождане баријере [30]. SARS-CoV-2 RT-PCR тестирање цереброспиналне течности пацијената са COVID-19 који имају неуролошко запаљење је постало стандардна пракса за дијагнозу COVID-19 праћеног стеченим оштећењем мозга (ABI) и за диференцијалну дијагнозу и распознавање COVID-19 од других цереброваскуларних болести.

cell dysfunction due to their infection and SARS-CoV-2 induced damage [7,9,16,19].

SARS-CoV-2 RNA detected in CSF of a 10-year-old child with a severe form of the novel coronavirus infection accompanied by MIS and bilateral pneumonia can indicate a COVID-19 with viraemia and meningitis. Its pathogenesis requires further research.

High levels of CRP, ferritin, D-dimer and IL-6 indicate systemic inflammation with severely elevated laboratory markers of a cytokine storm associated with MIS. The patient recovered after the complex therapy (IV immunoglobulins, glucocorticosteroids and heparin therapy) with a final negative CSF SARS-CoV-2 RNA result. Early development of MIS with high levels of cytokines such as IL-6 was likely facilitating to endothelial cell blood-brain barrier dysfunction and affecting meninges of the CNS [20]. We hypothesize that viraemia as well as damage-associated molecular patterns (DAMPs) release upregulate proinflammatory cytokine secretion which increases vascular permeability of the blood-brain barrier facilitating viral dissemination into the brain tissue and development of neuroinflammation.

SARS-CoV-2 coronavirus can be neuro-invasive due to infection of brain endothelia though endothelial ACE-2 and CD209, amplified in the cells thus further reducing the blood-brain barrier function [30]. SARS-CoV-2 RT-PCR for CSF of COVID-19 patients with neurological inflammation has become the gold standard for the diagnosis of COVID-19 accompanied by ABI and for the differential diagnosis of COVID-19 from other cerebrovascular diseases.

Conclusion

We are the first to present a clinical case of acute meningitis associated with MIS in a 10-year-old patient with a severe form of SARS-CoV-2. So far as there are no standards for the treatment of multisystem inflammatory syndrome in children, it should be considered that some children have critical cases of MIS-C which need personal approach to diagnosis and treatment. This paper suggests potential treatment approaches proven successful in the reported case. At present, it is possible to prevent a severe course of COVID-19 accompanied by acute brain injury at an early stage consistent with neuroinvasive and neurotropic SARS-CoV-2 characteristics; taking high laboratory markers of a systemic inflammatory response and timely treatment into account. In patients with meningeal irritation signs during COVID-19 should be tested for RT-PCR SARS-CoV-2 of CSF which is crucial, so that SARS-CoV-2 can be found in time and appropriate treatment can begin.

Закључак

Ми смо први који су изложили клинички случај акутног менингитиса повезаног са мултисистемским инфламаторним синдромом (МИС) код десетогодишњег пацијента са тешким обликом обољења од SARS-CoV-2. Досада не постоје стандарди за лечење мултисистемског инфламаторног синдрома код деце, и треба имати у виду да има деце са критичним облицима МИС-С, што захтева индивидуални приступ дијагнози и лечењу. Ова студија указује на потенцијалне приступе лечењу који су се у изложеном случају показали успешним. Сада је могуће спречити да се COVID-19 развије у тешки облик праћен акутним оштећењем мозга у раној фази у складу са неуроинвазивним и неуротропним карактеристикама SARS-CoV-2, узимајући притом у обзир високе вредности лабораторијских индикатора системског инфламаторног одговора и благовремено лечење. Пацијентима са знацима иритације од менингитиса током инфекције COVID-19 треба тестирати цереброспиналну течност помоћу теста RT-PCR на SARS-CoV-2, што је од пресудног значаја како би се SARS-CoV-2 открио на време и како би се отпочело са одговарајућом терапијом. Истовремено, и поред бројних студија о оштећењима нервног система, постоје и даље неразјашњена питања везана за патогенезу, факторе ризика и релацију између неуролошких поремећаја и инфекције са недовољно познатим корона вирусом. Потребно је систематизовати податке о оштећењима централног нервног система (ЦНС) узрокованим обољењем COVID-19.

Захвалница: Захваљујемо се целокупном медицинском особљу Дечје градске клиничке болнице московског Одељења за здравствену заштиту „З. А. Башљаева“ које је учествовало у лечењу и нези пацијента из ове студије.

At the same time, despite numerous studies of damage to the nervous system, questions regarding the pathogenesis, risk factors, and the relationship between neurological disorders and the new coronavirus infection are still unclear. It is necessary to systematize data on CNS damage during the COVID-19.

Acknowledgements: We thank all medical personal of Children's City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department "Z.A. Bashlyaeva" who participated in a treatment and care for the patient of this study.

Литература / References

1. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(24):759-765. <https://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6924e2>
2. Williams N, Radia T, Harman K, Agrawal P, Cook J, Gupta A. COVID-19 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review of critically unwell children and the association with underlying comorbidities. *Eur J Pediatr* 2021;180(3):689-697. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03801-6>
3. Bixler D, Miller AD, Mattison CP, et al. SARS-CoV-2-Associated Deaths Among Persons Aged <21 Years - United States, February 12-July 31, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(37):1324-1329. <https://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6937e4>

4. Leeb RT, Price S, Sliwa S, et al. COVID-19 Trends Among School-Aged Children - United States, March 1-September 19, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(39):1410-1415. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6939e2external icon>
5. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020;395(10239):1771-1778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)
6. Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the Coronavirus 2019 Pandemic: A Case Series. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020;9(3):393-398. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa069>
7. Rawat M, Chandrasekharan P, Hicar MD, Lakshminrusimha S. COVID-19 in Newborns and Infants-Low Risk of Severe Disease: Silver Lining or Dark Cloud? *Am J Perinatol* 2020;37(8):845-849. doi: DOI: 10.1055/s-0040-1710512
8. Kim YJ, Park H, Choi YY, et al. Defining Association between COVID-19 and the Multisystem Inflammatory Syndrome in Children through the Pandemic. *J Korean Med Sci* 2020;35(22):e204. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e204>
9. Belhadjer Z, Meot M, Bajolle F, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation* 2020;142(5):429-436. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360>
10. Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol* 2020:101232. <https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2020.101232>
11. Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(15):458-464. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e3>
12. Flores-Silva FD, Garcia-Grimshaw M, Valdes-Ferrer SI, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico City. *PLoS One* 2021;16(4):e0247433. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247433>
13. Garcia-Monco JC, Cabrera Muras A, Erburu Iriarte M, et al. Neurologic Manifestations in a Prospective Unselected Series of Hospitalized Patients With COVID-19. *Neurol Clin Pract* 2021;11(2):e64-e72. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000913>
14. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77(6):683-690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
15. Romero-Sanchez CM, Diaz-Maroto I, Fernandez-Diaz E, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology* 2020;95(8):e1060-e1070.
16. Cabrero-Hernandez M, Garcia-Salido A, Leoz-Gordillo I, et al. Severe SARS-CoV-2 Infection in Children With Suspected Acute Abdomen: A Case Series From a Tertiary Hospital in Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39(8):e195-e198. doi: 10.1097/INF.0000000000002777
17. Li Y, Zheng Q, Zou L, et al. Kawasaki disease shock syndrome: clinical characteristics and possible use of IL-6, IL-10 and IFN-gamma as biomarkers for early recognition. *Pediatr Rheumatol Online J* 2019;17(1):1. <https://doi.org/10.1186/s12969-018-0303-4>
18. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med* 2020;383(4):347-358. doi: 10.1056/NEJMoa2021756
19. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020;395(10237):1607-1608. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)
20. Belot A, Antona D, Renolleau S, et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Euro Surveill* 2020;25(22). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.22.2001010>

21. Casanova JL, Su HC, Effort CHG. A Global Effort to Define the Human Genetics of Protective Immunity to SARS-CoV-2 Infection. *Cell* 2020;181(6):1194-1199. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.016>
22. Billiar TR. Biomarkers to Distinguish Sepsis From Sterile Inflammation. *Ann Surg* 2020;272(4):611. doi: 10.1097/SLA.0000000000004376
23. Kakoullis L, Giannopoulou E, Papachristodoulou E, et al. The utility of brain natriuretic peptides in septic shock as markers for mortality and cardiac dysfunction: A systematic review. *Int J Clin Pract* 2019;73(7):e13374. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13374>
24. Kim JS, Lee JY, Yang JW, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics* 2021;11(1):316-329. doi: 10.7150/thno.49713
25. Radia T, Williams N, Agrawal P, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev* 2021;38:51-57. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.08.001>
26. Hejazi OI, Loke YH, Harahsheh AS. Short-term Cardiovascular Complications of Multi-system Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in Adolescents and Children. *Curr Pediatr Rep* 2021; 9(4):93-103. doi: 10.1007/s40124-021-00258-5
27. Paltrinieri S, Giordano A, Stranieri A, Lauzi S. Feline infectious peritonitis (FIP) and coronavirus disease 19 (COVID-19): Are they similar? *Transbound Emerg Dis* 2021;68(4):1786-1799. <https://doi.org/10.1111/tbed.13856>
28. Rouva G, Vergadi E, Galanakis E. Acute abdomen in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: a systematic review. *Acta Paediatr.* 2021; 111(3):467-472. doi: 10.1111/apa.16178
29. Ministry of Health of the Russian Federation. Methodological Recommendations. Features of Clinical Manifestations and Treatment of the Disease Caused by the New Coronavirus Infection (COVID-19) in Children (Методические рекомендации. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf. September 2022.
30. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;324(3):259-269. doi:10.1001/jama.2020.10369



Кореспонденција / Correspondence

Антонина А. Плоскирева - Antonina A Ploskireva
antoninna@mail.ru