

**Przebieg wieloukładowego zespołu zapalnego
tymczasowo związanego z zakażeniem SARS-CoV-2
(PIMS-TS) u dzieci oraz jego wpływ na wydolność
wielonarządową i układ odpornościowy.**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Natalia Krysiak

Promotor: prof. dr hab. Marcin Tkaczyk

Klinika Pediatrii, Immunologii I Nefrologii
Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi
Kierownik: prof. dr hab. Marcin Tkaczyk

Łódź 2026

Na podstawie projektu badawczo-rozwojowego o akronimie 'PRIMO-1'
(**P**IMS and it's **R**elation to **I**mmune & **M**ultiorgan disorders – **1** year **O**bservation)

Nr grantu 2021.1/4/4-GW

Streszczenie rozprawy doktorskiej w języku polskim.

Przedmiotem niniejszej rozprawy jest kompleksowa analiza pediatrycznego wieloukładowego zespołu zapalnego związanego z zakażeniem SARS-CoV-2 (PIMS-TS). Praca stanowi podsumowanie wieloletniego projektu badawczego i opiera się na analizie własnego materiału klinicznego oraz przeglądzie aktualnej wiedzy dotyczącej patofizjologii SARS-CoV-2, COVID-19 i mechanizmów immunologicznych prowadzących do powikłań wielonarządowych.

Dostępne dane wskazują, że PIMS-TS jest zespołem o złożonej patofizjologii, niejednorodnym przebiegu klinicznym i wciąż nie w pełni poznanych następstwach odległych, co uzasadnia potrzebę badań obejmujących całościową ocenę pacjentów.

Badanie miało charakter prospektywny i objęło 58 dzieci hospitalizowanych z powodu PIMS-TS w latach 2020–2024, obserwowanych w ostrej fazie choroby oraz w okresie do 12 miesięcy po jej przebyciu w ramach projektu PRIMO-1. Przeprowadzono wielokierunkową analizę danych klinicznych, laboratoryjnych, immunologicznych, kardiologicznych oraz wyników badań obrazowych i czynnościowych, a także ocenę odpowiedzi na leczenie i następstw odległych. Szczególny nacisk położono na identyfikację czynników determinujących ciężkość przebiegu choroby oraz opracowanie narzędzi wspomagających wczesną stratyfikację ryzyka.

Uzyskane wyniki potwierdziły wieloukładowy i heterogeny charakter PIMS-TS, z dominującym zajęciem układu sercowo-naczyniowego i przewodu pokarmowego. Wykazano, że ciężkość przebiegu pozostaje w ścisłym związku z nasileniem dysfunkcji układu krążenia, natomiast znaczenie klasycznych markerów zapalnych w ocenie rokowania jest ograniczone. Zmodyfikowana skala Rossa wykazała większą przydatność kliniczną w ocenie ciężkości niż pojedyncze parametry obrazowe i biochemiczne. Standaryzowany względem wieku wskaźnik Z-log NT-proBNP, obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory oraz kliniczne cechy niewydolności krążenia stanowiły najsilniejsze predyktory hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii. Standaryzacja NT-proBNP względem wieku umożliwiła lepszą separację pacjentów z ciężkim przebiegiem, podkreślając konieczność uwzględniania fizjologicznej zmienności biomarkerów w populacji pediatrycznej.

W analizie klinicznej wyodrębniono trzy fenotypy PIMS-TS różniące się profilem narządowym, nasileniem zaburzeń laboratoryjnych i ryzykiem ciężkiego przebiegu. Wiek nie stanowił niezależnego predyktora ciężkości choroby, lecz modyfikował jej fenotyp kliniczny – dzieci starsze częściej wymagały leczenia w OIOM mimo bardziej burzliwej prezentacji ogólnoustrojowej u dzieci młodszych. Fenotypowanie kliniczno-biologiczne może stanowić użyteczne narzędzie wspomagające personalizację postępowania terapeutycznego oraz identyfikację pacjentów wysokiego ryzyka w chorobach o zajęciu wielonarządowym. Wykazano również niską przydatność klasycznych skal predykcji oporności na immunoglobuliny opracowanych dla choroby Kawasaki, co potwierdza odmienną patofizjologiczną PIMS-TS i uzasadnia stosowanie narzędzi dedykowanych tej jednostce. Opracowana autorska skala PIMS Severity Score wykazała wysoką zdolność predykcyjną w identyfikacji pacjentów z ryzykiem ciężkiego przebiegu, jednak wymaga dalszej walidacji.

Zwrócono uwagę na możliwe niedoszacowanie powikłań pulmonologicznych w sytuacji, gdy diagnostyka opiera się wyłącznie na objawach klinicznych, co podkreśla konieczność wczesnej, wielokierunkowej diagnostyki narządowej u każdego pacjenta z podejrzeniem PIMS-TS lub zespołów hiperzapalnych, niezależnie od dominującego fenotypu objawowego. Niska częstość istotnych zmian w tętnicach wieńcowych w badanej kohorcie może pozostawać w związku ze stosowanym w ośrodku schematem leczenia obejmującym podanie glikokortykosteroidów przed immunoglobulinami dożylnymi, co potencjalnie mogło wywierać efekt ochronny na naczynia wieńcowe.

W obserwacji rocznej u większości pacjentów stwierdzono stopniową normalizację parametrów klinicznych, kardiologicznych i immunologicznych oraz dobrą regenerację funkcji narządowych, a trwałe następstwa występowały rzadko. Uzyskane wyniki pozwalają postawić wnioski, że PIMS-TS jest stanem przejściowej, odwracalnej dysregulacji immunologicznej, a nie trwałego uszkodzenia układu odpornościowego. Nadrzędną rolę w patofizjologii i stratyfikacji ryzyka oraz w optymalizacji postępowania terapeutycznego PIMS-TS pełni oś sercowo-immunologicznej i wczesna, zintegrowana ocena kliniczna.

Streszczenie rozprawy doktorskiej w języku angielskim.

This doctoral dissertation presents a comprehensive analysis of pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 infection (PIMS-TS). The study summarizes a multi-year research project based on original clinical material and a review of current knowledge regarding SARS-CoV-2 pathophysiology, COVID-19, and the immunological mechanisms underlying multiorgan complications. Available evidence indicates that PIMS-TS is a complex entity with heterogeneous clinical presentation and incompletely understood long-term outcomes, which justifies the need for studies providing a comprehensive and multidimensional assessment of affected patients.

The study had a prospective design and included 58 children hospitalized with PIMS-TS between 2020 and 2024. Patients were evaluated both during the acute phase and up to 12 months after disease onset within the PRIMO-1 follow-up project. A multidirectional analysis was performed, encompassing clinical, laboratory, immunological, cardiological, imaging, and functional data, as well as treatment response and long-term outcomes. Particular emphasis was placed on identifying determinants of disease severity and developing tools supporting early risk stratification.

The results confirmed the heterogeneous and multisystem nature of PIMS-TS, with predominant involvement of the cardiovascular system and the gastrointestinal tract. Disease severity was strongly associated with the extent of cardiovascular dysfunction, whereas traditional inflammatory markers demonstrated limited prognostic value. The modified Ross score proved more clinically informative in assessing disease severity than isolated imaging or biochemical parameters. Age-adjusted Z-log NT-proBNP, reduced left ventricular ejection fraction (LVEF), and clinical signs of circulatory failure emerged as the strongest predictors of intensive care unit (ICU) admission. Age standardization of NT-proBNP improved discrimination between severe and non-severe cases, highlighting the importance of accounting for physiological biomarker variability in pediatric populations.

Three distinct clinical phenotypes of PIMS-TS were identified, differing in organ involvement, laboratory abnormalities, and risk of severe course. Age was not an independent predictor of severity but modified the clinical phenotype, with older children more frequently requiring ICU care despite more pronounced systemic manifestations in

younger patients. Clinical-biological phenotyping may therefore serve as a useful tool for personalized therapeutic decision-making and identification of high-risk patients in multisystem inflammatory conditions. Classical scoring systems predicting intravenous immunoglobulin (IVIG) resistance developed for Kawasaki disease showed limited applicability in PIMS-TS, underscoring the distinct pathophysiology of this entity. The newly developed PIMS Severity Score demonstrated high predictive performance in identifying patients at risk of severe disease, although further validation in larger cohorts is required.

The study also highlighted the potential underestimation of pulmonary complications when diagnostics rely solely on clinical symptoms, emphasizing the need for early, comprehensive, and organ-oriented evaluation in all patients with suspected PIMS-TS or hyperinflammatory syndromes, regardless of the dominant clinical phenotype. The relatively low incidence of significant coronary artery abnormalities in the cohort may have been influenced by the therapeutic protocol applied in our center, which included glucocorticosteroid administration prior to IVIG, potentially exerting a protective effect on coronary vessels.

During one-year follow-up, most patients demonstrated gradual normalization of clinical, cardiological, and immunological parameters, with good recovery of organ function and rare persistent sequelae. In conclusion the concept that PIMS-TS represents a state of transient, reversible immune dysregulation rather than permanent immune system damage. Overall, the study proved the central role of the cardio-immunological axis in the pathophysiology and risk stratification of PIMS-TS and highlights the importance of early, integrated clinical and biological assessment in optimizing therapeutic management.

Spis treści:

I Wykaz używanych skrótów i terminów

II Wstęp

- 2.1. Wprowadzenie
- 2.2. SARS-CoV, MERS-CoV i SARS-CoV-2
- 2.3. COVID-19
- 2.4. Mechanizmy immunologiczne w COVID-19
- 2.5. Przebieg COVID-19
- 2.6. VOCs (Variants of Concern)
- 2.7. PIMS-TS = MIS-C
- 2.8. Patomechanizm PIMS-TS
- 2.9. Objawy narządowe i powikłania PIMS-TS
- 2.10. Długoterminowe skutki PIMS-TS
- 2.11. Diagnostyka różnicowa
- 2.12. Leczenie
- 2.13. PIMS-TS w czasie kolejnych wariantów SARS-CoV-2
- 2.14. PIMS-TS i szczepienia
- 2.13. Podsumowanie i uzasadnienie podjęcia badań

III Cel pracy

IV Materiały i metody

- 4.1. Badana populacja pacjentów
- 4.2. Przebieg badania, zaplanowane procedury
- 4.3. Sposoby oceny narządowej, definiowanie nieprawidłowości, opisy techniczne
- 4.4. Zastosowane leczenie
- 4.5. Metody statystyczne

V. Wyniki i interpretacja

- 5.1. Charakterystyka populacji, wywiad osobniczy i rodzinny
- 5.2. Nieprawidłowości w badaniu podmiotowym, przedmiotowym oraz w badaniach laboratoryjnych i obrazowych w ostrej fazie choroby
- 5.3. Przebieg kliniczny ostrej fazy choroby
- 5.4. Fenotypy PIMS-TS
- 5.5. Predyktory hospitalizacji w OIOM
- 5.6. Przebieg leczenia
- 5.7. Algorytm postępowania w PIMS-TS
- 5.8. Zmiany w kolejnych falach COVID-19
- 5.9. PIMS Severity Score (PSS)
- 5.10. Charakterystyka pacjentów we wczesnym okresie rekonwalescencji
- 5.11. Charakterystyka pacjentów w kolejnych punktach kontrolnych

VI. Dyskusja

VII. Wnioski

VIII. Wykaz tabel, rycin i zdjęć

- 8.1. Wykaz tabel
- 8.2. Wykaz rycin
- 8.3. Wykaz zdjęć

IX. Bibliografia

I.

Wykaz używanych skrótów i terminów

ABMK – alergia na białka mleka krowiego

ABPM – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego (*ambulatory blood pressure monitoring*)

ACR – stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (*albumin-to-creatinine ratio*)

ACE2 – enzym konwertujący angiotensynę 2 (*angiotensin-converting enzyme 2*)

ADEM – ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia (*acute disseminated encephalomyelitis*)

AIC – kryterium informacyjne Akaike (*Akaike Information Criterion*)

AKI – ostre uszkodzenie nerek (*acute kidney injury*)

ALT – aminotransferaza alaninowa (*alanine aminotransferase*)

APC – komórka prezentująca antygen (*antigen-presenting cell*)

APTT – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (*activated partial thromboplastin time*)

ARDS – ostry zespół niewydolności oddechowej (*acute respiratory distress syndrome*)

ASA – kwas acetylosalicylowy (*acetylsalicylic acid*)

AST – aminotransferaza asparaginianowa (*aspartate aminotransferase*)

AT – antytrombina (*antithrombin*)

AUC – pole pod krzywą (*area under the curve*)

BMI – wskaźnik masy ciała (*body mass index*)

CAA – nieprawidłowości tętnic wieńcowych (*coronary artery abnormalities*)

CAC – kandydemia związana z COVID-19 (*COVID-19-associated candidemia*)

CAPA – aspergiloza płucna związana z COVID-19 (*COVID-19-associated pulmonary aspergillosis*)

C5a – anafilatoksyna składowej dopełniacza C5

CDC – Centra Kontroli i Prewencji Chorób (*Centers for Disease Control and Prevention*)

CD – antygen różnicowania komórkowego (*cluster of differentiation*)

CD4+ – pomocnicze limfocyty T

CD8+ – cytotoksyczne limfocyty T

CI – przedział ufności (*confidence interval*)

CMR – rezonans magnetyczny serca (*cardiac magnetic resonance*)

CMV – wirus cytomegalii (*cytomegalovirus*)

COVID-19 – choroba koronawirusowa 2019 (*coronavirus disease 2019*)

CRE – Enterobacterales oporne na karbapenemy (*carbapenem-resistant Enterobacterales*)

CRAB – Acinetobacter baumannii oporny na karbapenemy (*carbapenem-resistant*)

Acinetobacter baumannii)

CRP – białko C-reaktywne (*C-reactive protein*)

CTL – cytotoksyczny limfocyt T (*cytotoxic T lymphocyte*)

CYBB – gen cytochromu b beta (*cytochrome b beta gene*)

DAMPs – wzorce molekularne związane z uszkodzeniem (*damage-associated molecular patterns*)

DC – komórka dendrytyczna (*dendritic cell*)

DIC – rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (*disseminated intravascular coagulation*)

DRESS – zespół polekowy z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*)

DTR-PAE – *Pseudomonas aeruginosa* trudny do leczenia (*difficult-to-treat Pseudomonas aeruginosa*)

EBV – wirus Epsteina-Barr (*Epstein-Barr virus*)

ECMO – pozaustrojowe utlenowanie krwi (*extracorporeal membrane oxygenation*)

EEG – elektroencefalografia (*electroencephalography*)

EF – frakcja wyrzutowa (*ejection fraction*)

eGFR – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (*estimated glomerular filtration rate*)

EKG – elektrokardiografia

FEV₁ – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (*forced expiratory volume in one second*)

FFP – świeżo mrożone osocze (*fresh frozen plasma*)

FiO₂ – frakcja tlenu w mieszaninie oddechowej (*fraction of inspired oxygen*)

GKS – glikokortykosteroidy (*glucocorticosteroids*)

ggn – górna granica normy

HBV – wirus zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus*)

HLA – ludzki układ antygenów leukocytarnych (*human leukocyte antigen*)

HLH – zespół hemofagocytarny (*hemophagocytic lymphohistiocytosis*)

HSV – wirus opryszczki (*herpes simplex virus*)

HUS – zespół hemolityczno-mocznicowy (*hemolytic uremic syndrome*)

IBS – zespół jelita drażliwego (*irritable bowel syndrome*)

IBW – należna masa ciała (*ideal body weight*)

IFN – interferon (*interferon*)

IFNAR – receptor interferonu α/β (*interferon alpha/beta receptor*)

IgA – immunoglobulina A

IgG – immunoglobulina G

IgM – immunoglobulina M

IL – interleukina (*interleukin*)

IL-6 – interleukina 6 (*interleukin 6*)

INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany (*international normalized ratio*)

IQR – rozstęp międzykwartyłowy (*interquartile range*)

IRF – czynniki regulujące interferon (*interferon regulatory factors*)

ISG – geny stymulowane interferonem (*interferon-stimulated genes*)

IUIS – Międzynarodowa Unia Towarzystw Immunologicznych (*International Union of Immunological Societies*)

IVIG – dożylna immunoglobulina (*intravenous immunoglobulin*)

KD – choroba Kawasaki (*Kawasaki disease*)

KDIGO – wytyczne KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*)

KKCz – koncentrat krwinek czerwonych

LCA – analiza latentnych klas (*latent class analysis*)

LDH – dehydrogenaza mleczanowa (*lactate dehydrogenase*)

LMCA – lewa tętnica wieńcowa główna (*left main coronary artery*)

LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (*left ventricular ejection fraction*)

MAP – średnie ciśnienie tętnicze (*mean arterial pressure*)

MAS – zespół aktywacji makrofagów (*macrophage activation syndrome*)

MDA5 – białko MDA5 (*melanoma differentiation-associated protein 5*)

MDR – wielolekooporność drobnoustrojów (*multidrug resistance*)

MDRGN – wielolekooporne bakterie Gram-ujemne (*multidrug-resistant gram-negative organisms*)

MIS-A – wieloukładowy zespół zapalny u dorosłych (*multisystem inflammatory syndrome in adults*)

MIS-C – wieloukładowy zespół zapalny u dzieci (*multisystem inflammatory syndrome in children*)

MIS-N – wieloukładowy zespół zapalny noworodków (*multisystem inflammatory syndrome in neonates*)

MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (*juvenile idiopathic arthritis*)

MRI – rezonans magnetyczny (*magnetic resonance imaging*)

MRSA – gronkowiec złocisty oporny na metycylinę (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*)

NAAT – test amplifikacji kwasu nukleinowego (*nucleic acid amplification test*)

NF-κB – czynnik jądrowy kappa B (*nuclear factor kappa B*)

NK – komórki NK (*natural killer cells*)

NLR – wskaźnik neutrofile / limfocyty (*neutrophil-to-lymphocyte ratio*)

NPV – ujemna wartość predykcyjna (*negative predictive value*)

NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*)

OB – odczyn Biernackiego

OIOM – oddział intensywnej opieki medycznej

OR – iloraz szans (*odds ratio*)

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

PAIS – zespół po ostrej infekcji (*post-acute infection syndrome*)

PAMPs – wzorce molekularne związane z patogenami (*pathogen-associated molecular patterns*)

PaO₂ – ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej (*partial pressure of oxygen in arterial blood*)

PBUP – przezklatkowe badanie ultrasonograficzne płuc

PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy (*polymerase chain reaction*)

PCT – prokalcytonina (*procalcitonin*)

PDGF – płytkopochodny czynnik wzrostu (*platelet-derived growth factor*)

PIMS-TS – wieloukładowy zespół zapalny u dzieci związany czasowo z SARS-CoV-2 (*paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2*)

PLT – płytki krwi (*platelets*)

PMR – płyn mózgowo-rdzeniowy

PRRs – receptory rozpoznające wzorce (*pattern recognition receptors*)

PSS – skala ciężkości PIMS (*PIMS Severity Score*)

PT – czas protrombinowy (*prothrombin time*)

PT-INR – czas protrombinowy wyrażony jako INR (*prothrombin time – international normalized ratio*)

PTSD – zespół stresu pourazowego (*post-traumatic stress disorder*)

QTc – skorygowany odstęp QT (*corrected QT interval*)

RCA – prawa tętnica wieńcowa (*right coronary artery*)

RCPCH – Królewskie Kolegium Pediatrii i Zdrowia Dziecka (*Royal College of Paediatrics and Child Health*)

RIG-I – receptor RIG-I (*retinoic acid-inducible gene I*)

ROC – krzywa charakterystyki operacyjnej odbiornika (*receiver operating characteristic*)

RT-PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją (*reverse transcription polymerase chain reaction*)

SARS-CoV-2 – drugi koronawirus zespołu ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)

SCAI – Towarzystwo Angiografii i Interwencji Sercowo-Naczyniowych (*Society for Cardiovascular Angiography and Interventions*)

SD – odchylenie standardowe (*standard deviation*)

SIC – koagulopatia związana z sepsą (*sepsis-induced coagulopathy*)

SJS – zespół Stevensa-Johnsona (*Stevens–Johnson syndrome*)

SLE – toczeń rumieniowaty układowy (*systemic lupus erythematosus*)

SOFA – skala niewydolności narządowej (*sequential organ failure assessment*)

SOCS1 – supresor sygnalizacji cytokin 1 (*suppressor of cytokine signaling 1*)

SpO₂ – przezskórna saturacja krwi tlenem (*peripheral capillary oxygen saturation*)

SSSS – gronkowcowy zespół oparzonej skóry (*staphylococcal scalded skin syndrome*)

TEN – toksyczna nekroliza naskórka (*toxic epidermal necrolysis*)

TFH – limfocyty T pęcherzykowe pomocnicze (*T follicular helper cells*)

Th1 / Th17 – limfocyty T pomocnicze typu 1 / 17 (*T helper type 1 / T helper type 17*)

TLR – receptory Toll-podobne (*Toll-like receptors*)

TMA – mikroangiopatia zakrzepowa (*thrombotic microangiopathy*)

TNF – czynnik martwicy nowotworu (*tumor necrosis factor*)

TK – tomografia komputerowa

TnT – troponina T (*troponin T*)

Treg – limfocyty T regulatorowe (*regulatory T cells*)

TSS – zespół wstrząsu toksycznego (*toxic shock syndrome*)

TTP – zakrzepowa płamica małopłytkowa (*thrombotic thrombocytopenic purpura*)

USG – ultrasonografia

VRE – enterokoki odporne na wankomycynę (*vancomycin-resistant Enterococci*)

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization*)

XDR-ABA – *Acinetobacter baumannii* o rozszerzonej oporności (*extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii*)

XIAP – inhibitor apoptozy związany z chromosomem X (*X-linked inhibitor of apoptosis protein*)

Z-log NT-proBNP – standaryzowana logarytmiczna wartość NT-proBNP (*Z-score of log-transformed NT-proBNP*)

II.

Wstep

2.1. Wprowadzenie

Epidemie nawiedzały świat od początku jego istnienia. Najbardziej śmiertelnym patogenem była *Yersinia pestis*. Badania molekularne dwóch szkieletów z epoki brązu (sprzed 3800 lat) wykazały obecność jej DNA. Wywołała m.in. pandemię dżumy w 541 roku n.e., przez 5 lat pochłonęła blisko 100 mln. ofiar, a w punkcie kulminacyjnym umierało dziennie 5 tys.-10 tys. osób. W latach 1347-1350 czarna śmierć zabiła jedną czwartą ludności Europy, ponad 25 mln. ludzi [1].

W kolejnych pandemiach królowały wirusy, m.in. grypy – wywołując łącznie 4 pandemie w XX i XXI wieku [2][3] oraz HIV – zapoczątkowując epidemię AIDS w latach 80. ub. wieku (według różnych źródeł: 32.9-51.3 milionów zgonów) [4][5][6].

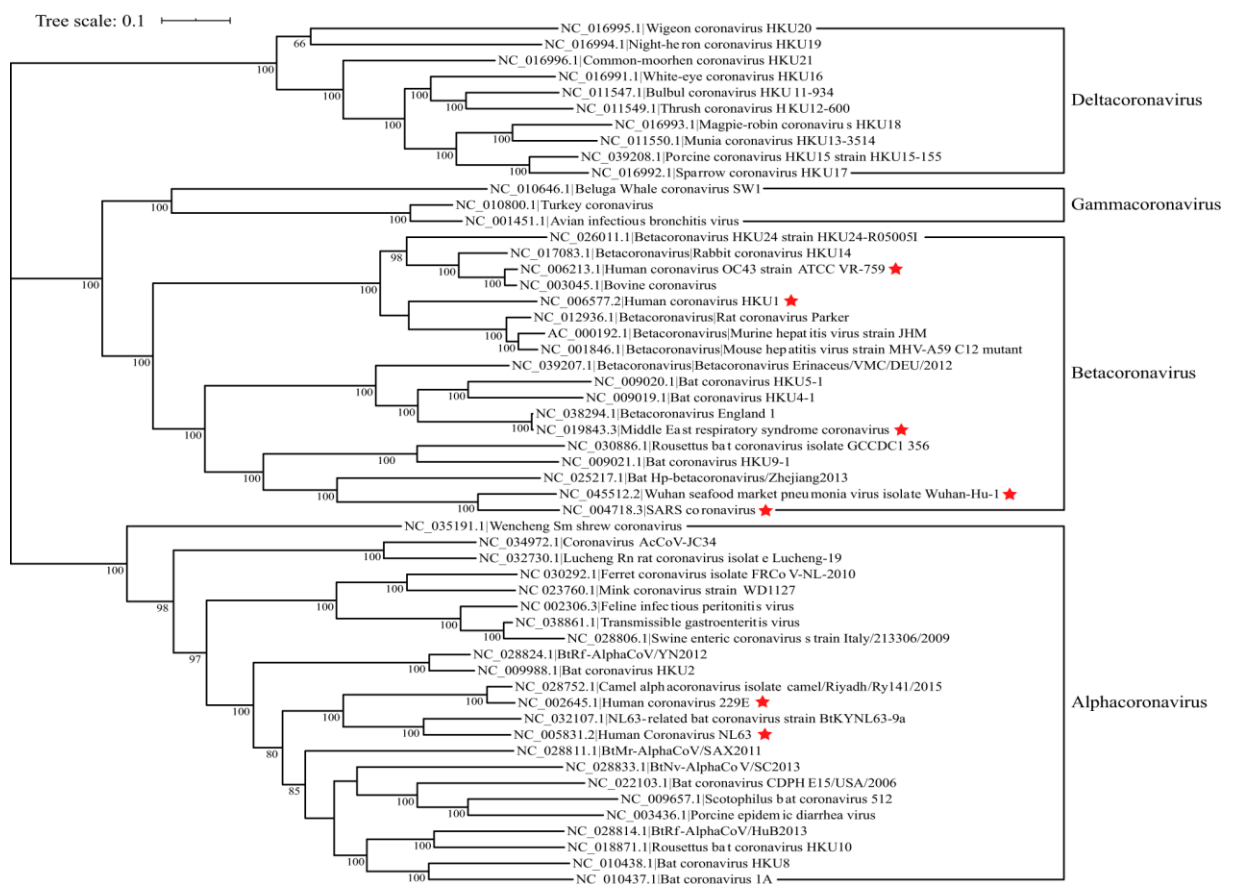
Pandemia COVID-19 stanowiła jedno z najważniejszych globalnych wyzwań zdrowotnych i społeczno-gospodarczych początku XXI wieku. Choroba ta, wywoływana przez drugiego koronawirusa zespołu ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej (SARS-CoV-2), została po raz pierwszy zidentyfikowana pod koniec 2019 roku, a jej dynamiczne rozprzestrzenianie się doprowadziło do ogłoszenia stanu pandemii przez Światową Organizację Zdrowia w marcu 2020 roku. Skala zjawiska oraz jego wielowymiarowe konsekwencje – obejmujące ochronę zdrowia, gospodarkę, systemy edukacyjne oraz relacje społeczne – uczyniły pandemię przedmiotem intensywnych badań w wielu dyscyplinach naukowych, od medycyny i epidemiologii po nauki społeczne i ekonomiczne.

2.2. SARS-CoV, MERS-CoV i SARS-CoV-2

Koronawirusy należą do podrodziny *Coronavirinae* z rodziny *Coronaviridae*, w rzędzie *Nidovirales*, królestwie *Rybaviria*. Najstarszy wspólny przodek istniał około 300 mln. lat temu i wytworzył ewolucyjny związek z ich naturalnymi żywicielami (głównie nietoperzami) [7][8][9].

Podrodzina *Coronavirinae* podzielona została na cztery rodzaje: alfa-, beta-, gamma- i deltakoronawirusy (ryc. 1).

Rycina 1. Drzewo filogenetyczne koronawirusa w oparciu o sekwencje genomu pełnej długości.



Gwiazdkami oznaczono podtypy chorobotwórcze dla człowieka (na podstawie [10]).

Spośród ponad 50 podtypów wirusa [11], jedynie 7 jest chorobotwórcza dla człowieka [8], (human coronaviruses, HCoV), a 4 z nich: 229E, OC43, NL63 i HKU1 występują endemicznie [12][13][14]. Wywołują przełomy zwiększonej zachorowalności co 2-4 lata.

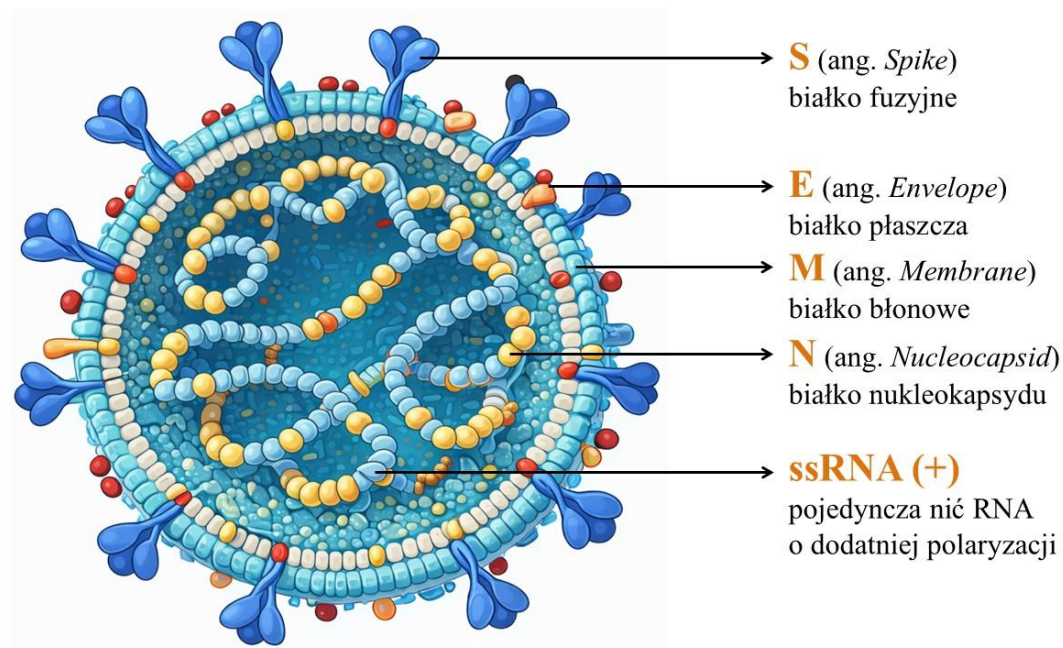
W większości powodują łagodne objawy ze strony dróg oddechowych. Szacuje się, że ok. 15% infekcji przeziębieniowych wywołane są przez koronawirusy [15]. Dzieci poniżej 3. roku życia oraz z chorobami serca częściej zarażają się HCoV. W 11-46% HCoV są współwyskrywane z innymi wirusami dróg oddechowych (adeno-, boka-, rinowirusami, RSV, wirusami grypy i paragrypy) [15].

Koronawirusy są najbardziej rozpowszechnione w świecie zwierząt. Poza nietoperzami, wykrywa się je również u ptaków, kotów, psów, świń, myszy, koni i ssaków morskich. Wywołują zapalenia dróg oddechowych, przewodu pokarmowego, wątroby, układu krążenia lub zaburzenia neurologiczne z różnorodną intensywnością u różnych gatunków [16][17].

Nazwa „koronawirus” wywodzi się z greckiego *kopón* / łacińskiego *Corōna* oznaczającego koronę lub wieniec, ponieważ osłonki wirusów w mikroskopii elektronowej wydają się „ukoronowane” pierścieniem małych, przypominających żarówki struktur (ryc. 2) [18][19]. Integralność fizyczną utrzymują dzięki czterem białkom strukturalnym: białko błonowe (ang. membrane, M), otoczki (ang. envelope, E), nukleokapsydu (ang. nucleocapsid, N) i białka kolca (ang. spike, S) rozszczepione na dwie podjednostki S1 i S2 za pośrednictwem furyny. Białko S1 jest najważniejszą częścią CoV – miejscem bezpośredniej interakcji (służy jako domena wiążąca receptor, RBD), jest odpowiedzialny za specyficzność wirusa i najbardziej zmiennym jego składnikiem [20]. Mediuje przyłączenie i wniknięcie wirusa do wnętrza komórki gospodarza.

Posiadają pojedynczą nić RNA o symetrii helikalnej i dodatniej polarności, ssRNA(+) (ang. single stranded RNA). Mają nadzwyczaj duży rozmiar genomu – 22 do 36 tys. par nukleotydów, podczas gdy genom wirusa grypy ma 15 tys., a HIV 9,7 tys. [19][21].

Rycina 2. Schemat budowy wirusa SARS-CoV-2.



Opracowanie własne przy użyciu BioRender.com na podstawie [22-24].

Ich dość duże zdolności do mutacji (ok. 2 mutacje na miesiąc) [25][26] i rekombinacji powodują powstawanie nowych wariantów i umożliwiają transmisję ze zwierząt na ludzi. Mutują o połowę wolniej niż np. wirus grypy i o 75% wolniej niż HIV [27]. Przez niespełna rok trwania pandemii skatalogowano ponad 12 tys. mutacji SARS-CoV-2, a w kolejnych latach wykryto ponad 4 tys. w samym tylko genie kodującym białko kolca S [28][29]. I choć te modyfikacje umożliwiły przełamanie bariery zwierzę-człowiek (tzw. „zoonotic jump” lub „host-switching event” [16][30]) i rozpowszechnienie wirusa na ogromną skalę, to ostatecznie przyczyniły się do złagodzenia przebiegu choroby.

2.2.1. SARS-CoV-1.

Pierwszy zwiastun patogenności koronawirusów dla człowieka pojawił się w prowincji Guangdong w Chinach w 2002 roku [31]. W ciągu 8 miesięcy **SARS-CoV-1** (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 1) stwierdzono u 8422 osób, zanotowano 916 przypadków śmiertelnych w 30 krajach na pięciu kontynentach [32][33]. Śmiertelność oceniono na 3-11%. Osoby dorosłe stanowiły 93% zakażonych, średnia wieku 39,9 lat [31][33][34]. Dzieci (5-7% wszystkich chorych) chorowały bardzo łagodnie [35-37]. W trakcie choroby obserwowano cechy typowe dla „burzy cytokinowej” z opóźnionym

szczytem wyrzutu IFN typu I, podwyższonym poziomem cytokin i chemokin w płucach, upośledzoną reakcją komórek T i licznymi, ciężkimi objawami [38][39].

Wieloletnie obserwacje dorosłych pacjentów ukazały długofalowe następstwa po przebytej infekcji. Tansey i wsp. przeprowadziła badania na 117 pacjentach po 3., 6. i 12. miesiącach po przebytych zakażeniu SARS-CoV-1 stwierdzając, że po roku 18% miało zmniejszoną wydolność fizyczną (test 6-minutowego marszu), obniżenie jakości życia mierzone kwestionariuszem SF-36, 9% nie wróciło do jakości pracy sprzed choroby [40]. Zhang i wsp. po 15-latach zaobserwował u 80 pracowników sektora zdrowia przetrwałe zmiany radiologiczne płuc, martwicę trzonów kręgow (być może powikłanie po GKS) [41], a Ngai i wsp. zaobserwowała upośledzenie wentylacji i zdolności dyfuzyjnej CO do 2 lat po zakażeniu [42]. Poza tym pacjenci zgłaszali mialgię i fibromialgię, zaburzenia snu i depresję.

W grupie 34 dzieci Yu i wsp. wykazał zaburzoną perfuzję płuc [43]. U ok. 11% opisywano łagodne zmiany w TK klatki piersiowej, a raportowane przypadki osteonekrozy były raczej działaniem niepożądanym stosowanych w leczeniu GKS [35-37][44].

Dzięki środkom ograniczającym rozprzestrzenianie się wirusa, patogen został wyeliminowany w lipcu 2003 r. Jednak wiadomym jest, że nadal krąży wśród nietoperzy i jest w stanie zakażać ludzkie komórki bez wcześniejszej adaptacji [45]. Wang i wsp. już w 2007 r. informowali o dużych możliwościach rekombinacji i łatwej transmisji wirusa z rezerwuaru zwierzęcego poprzez/lub bez żywicieli pośrednich, na człowieka [32]. Ostrzeżenia ignorowano.

2.2.2. MERS-CoV.

W latach 2012-2015 miała miejsce kolejna epidemia CoV – **MERS-CoV** (Middle East respiratory syndrome). Po raz pierwszy wyizolowany w czerwcu 2012 roku od pacjenta, który zmarł na niewydolność oddechową w Jeddah, Arabii Saudyjskiej [46].

Prawdopodobna droga transmisji: nietoperze – wielbłądy – ludzie [47]. Do 12 maja 2025 roku (ostatni update) potwierdzono 2647 przypadków i 959 zgony (36% śmiertelność) [48]. Dorośli stanowili ok. 98% wszystkich przypadków; mediana wieku: 50 lat [47].

Dzieci (opisanych ok. 35 przypadków) były głównie bezobjawowymi nosicielami, po kontakcie z chorym domownikiem, rzadko wymagały hospitalizacji [49-53]. W populacji

pediatrycznej zanotowano 2 przypadki śmiertelne (wszyscy z obciążonym wywiadem osobniczym) [53].

Po MERS-CoV pacjenci zgłaszali przewlekłe zmęczenie, zaburzenia psychiatryczne, włącznie z zaburzeniami lękowymi, depresją i PTSD [54][55].

Podobne nieprawidłowości obserwowano także po innych ostrych, ciężkich infekcjach i nazwano je „post-acute infection syndrome” PAIS [56][57].

2.2.3. SARS-CoV-2.

Wirus **SARS-CoV-2** (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) należy do grupy Betakoronawirusów należący do linii B – tej samej, co SARS-CoV-1 [13][58].

Nowy koronawirus jest najbliższym spokrewniony (79-89% wspólnego genomu) z wirusem SARS-CoV-1 i ma w 96% identyczny materiał genetyczny z wirusem SARS wyizolowanym od nietoperzy (RaTG13) z rodziny podkowcowatych (Rhinolophidae) z chińskiej jaskini Yunnan [29][59].

Porównanie powyższych wirusów przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Porównanie koronawirusa zespołu ostrej niewydolności oddechowej (SARS-CoV-1), koronawirusa bliskowschodniego zespołu niewydolności oddechowej (MERS-CoV) i koronawirusa zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2) (na podst. [60]).

Patogen	SARS-CoV-1	MERS-CoV	SARS-CoV-2
Okres wylegania	1-10 dni	2-14 dni	2-14 dni
Transmisja człowiek-człowiek	Tak	Tak (najsłabiej)	Tak
Droga zakażenia	• Droga kropelkowa od pacjenta objawowego • Powierzchnia zanieczyszczona	• Kontakt z zakażonym wielbłądem lub spożycie skażonego mleka lub mięsa	• Bliski (droga kropelkowa) lub dalszy kontakt (aerozol) z pacjentem bez-/objawowym

		• Ograniczona droga kropelkowa z człowieka na człowieka	• Droga fekalno-oralna • Powierzchnia zanieczyszczona
Pierwszy zgłoszony przypadek	Południowe Chiny (2002)	Arabia Saudyjska (2012)	Wuhan, Chiny (2019)
Objawy	Gorączka, dreszcze/drżenia, złe samopoczucie, suchy kaszel, duszność, zawroty głowy, ból głowy, gardła, mięśni, nudności, wymioty, biegunka	Gorączka, dreszcze, złe samopoczucie, kaszel, duszność, ból głowy, gardła, mięśni, brzucha, nudności, wymioty, biegunka	Gorączka, utrata węchu, dreszcze, nasilone zmęczenie, kaszel, duszność, ból w klatce piersiowej, głowy, gardła, mięśni, brzucha, nudności, wymioty, biegunka
Wyniki badań obrazowych płuc	• Obraz matowego szkła • Konsolidacje (obwodowe) • Zajęcie płuc jednostronne (2/3 pacjentów) lub obustronne • Zmiany głównie w dolnych płatach	• Obraz matowego szkła • Konsolidacje • Zajęcie płuc obustronne (80%) lub jednostronne • Wysiłek opłucnowy • Pogrubiałe przegrody międzyzrazikowe	• Obraz matowego szkła • Konsolidacje • Nierównomierne zmętnienia • Guzki płucne • Pogrubiałe przegrody międzypłatowe i ściany oskrzeli • Zmiany obustronne, obwodowe i/lub u podstawy płuc
Śmiertelność	9,6%	34,5%	2,3%

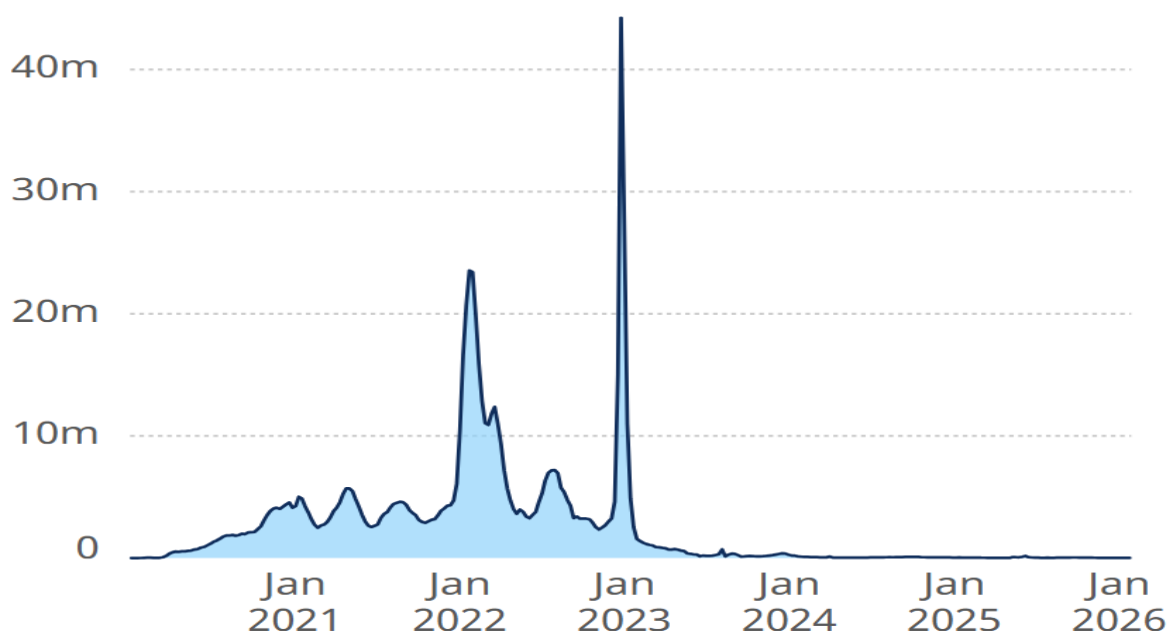
2.3. COVID-19

Pierwszy przypadek zakażenia wirusem SARS-CoV-2 u człowieka oraz związaną z nim chorobę koronawirusową (COVID-19 – coronavirus disease 2019) potwierdzono 17 listopada 2019 r. u 55-letniego mężczyzny z Wuhan, stolicy chińskiej prowincji Hubei [59][61]. W dniu 31 grudnia 2019 r. Miejska Komisja Zdrowia Wuhan zgłosiła grupę przypadków zapalenia płuc o nieznanej etiologii, których źródło zakażenia upatrywano w rynku owoców morza Huanan w Wuhan [62].

30 stycznia 2020 r. Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO) ogłosiła stan zagrożenia dla zdrowia publicznego o zasięgu międzynarodowym, a 11 marca 2020 r. uznała serię zachorowań na COVID-19 za pandemię.

Od tego czasu odnotowano na świecie **779 102 516** przypadków (ponad 9% populacji świata), w tym śmiertelnych **7 110 188** (0,9% chorych, niespełna 1‰ ludności świata) (ryc. 3) [63][64].

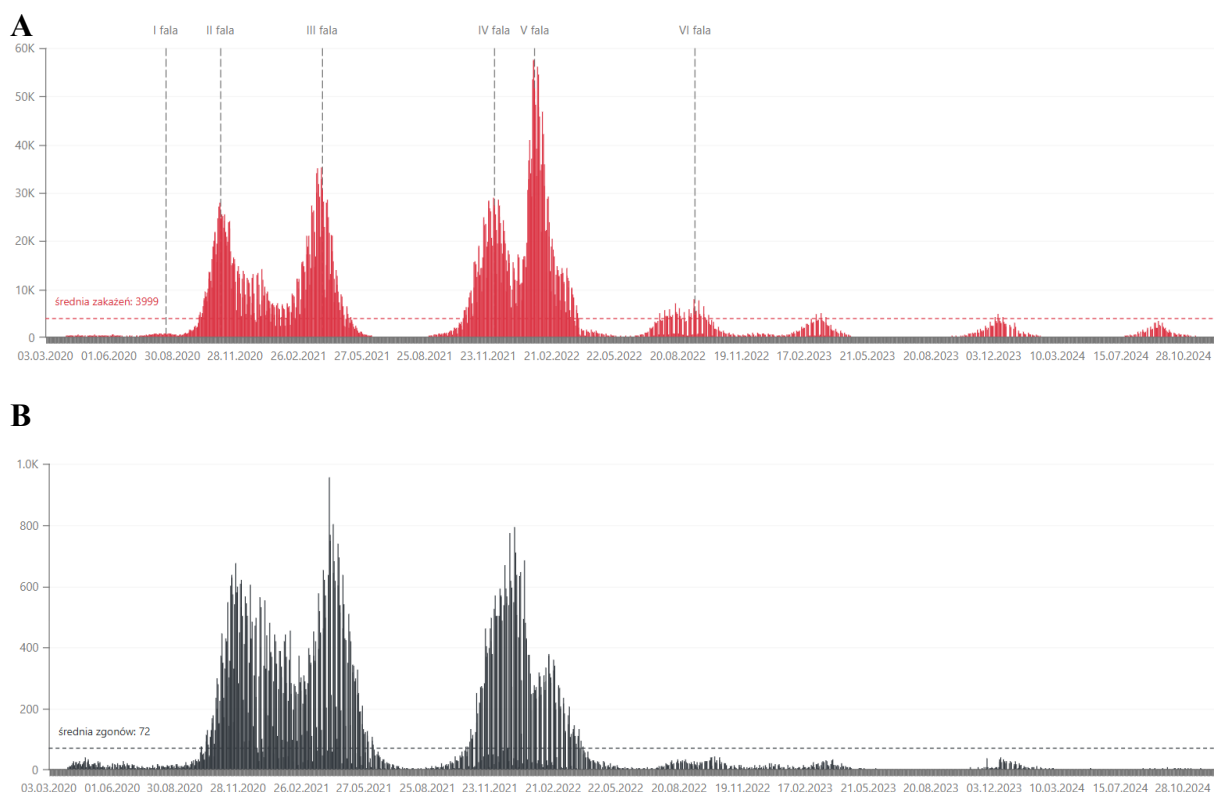
Rycina 3. Łączna liczba przypadków COVID-19 na świecie zgłoszonych do WHO (tygodniowo).



Dane z okresu 01.2020-02.2026 r. na podst. [63].

W Polsce pierwszy przypadek wykryto 4 marca 2020 r. i od tego czasu potwierdzono **6 770 134** zachorowań (17,7% społeczeństwa na podstawie danych w GUS), w tym **121 tys. zgonów** (śmiertelność 1,8%) (ryc. 4) [63][65].

Rycina 4. Liczba potwierdzonych zakażeń SARS-CoV-2 (A) oraz zgonów w przebiegu COVID-19 (B) w Polsce.



Dane z <https://koronawirusunas.pl/> (ostatni raport z 08.01.2025) [65].

W czasie trwania pandemii wprowadzono wiele obostrzeń mających na celu eliminację zagrożenia:

- 8 marca 2020 r. – GIS rekomenduje odwołanie części imprez masowych.
- 15 marca 2020 r. – zamknięcie granic Polski dla ruchu lotniczego oraz kolejowego.
- 16 marca 2020 r. – całkowite zamknięcie szkół.
- **20 marca 2020 r. – wprowadzenie stanu epidemii w Polsce.**
- 25 marca 2020 r. – ograniczenia w przemieszczaniu się.
- 1 kwietnia 2020 r. – dalsze ograniczenia (zamknięte lasy, parki, plaże itp.) [65].

Od lutego 2022 r. testy antygenowe stały się powszechnie dostępne, dzięki czemu nowe zakażenia potwierdzane były w warunkach domowych i nie zawsze rejestrowane.

28.03.2022 r. zniesiono obowiązek kwarantanny osób z kontaktu.

16.05.2022 r. zmieniono stan epidemii na stan zagrożenia epidemicznego.

5.05.2023 r. WHO ogłosiła, że choroba przestała stanowić globalne zagrożenie zdrowia publicznego na świecie.

Z dniem 1 marca 2025 r. wstrzymano publikację raportów nowych zakażeń na stronie GOV.PL [65].

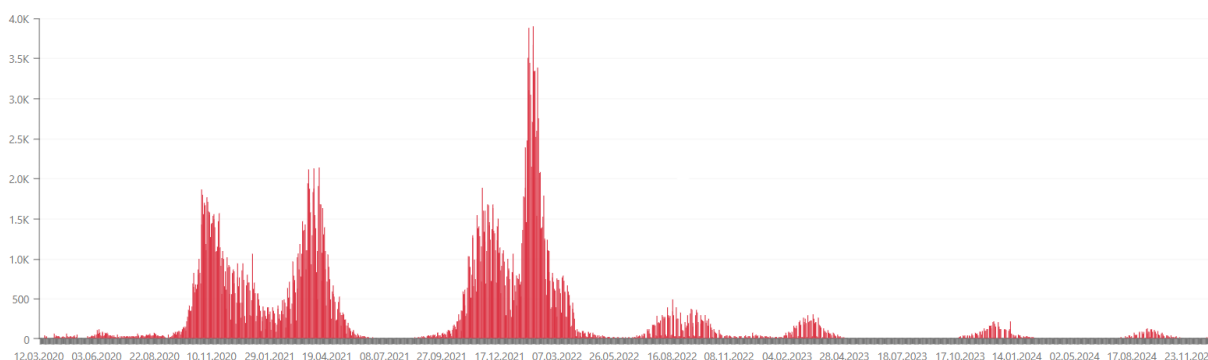
Szczyty zachorowań podzielono na fale, które w Polsce ogłoszono wg poniższych danych [65][66]:

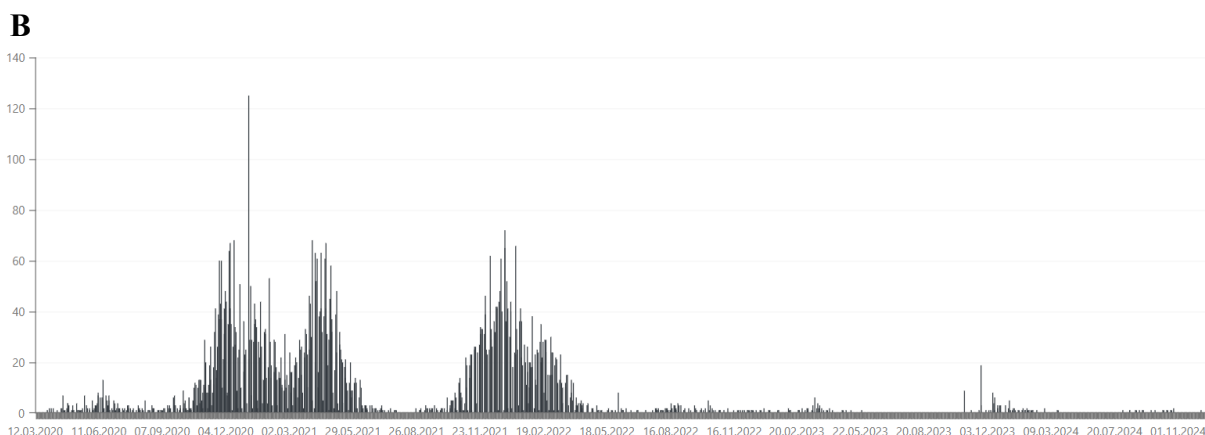
- I fala: szczyt zachorowań 08.2020 r.
- II fala: szczyt zachorowań 11.2020 r.
- III fala: szczyt zachorowań 03/04.2021 r.
- IV fala: szczyt zachorowań 11/12.2021 r.
- V fala: szczyt zachorowań 01/02.2022 r.
- VI fala: szczyt zachorowań 09.2022 r.

Do dnia 9 stycznia 2025 r. (wówczas zaprzestano raportowania) stwierdzono zakażenie SARS-CoV-2 u 403 524 mieszkańców województwa łódzkiego (16.36% ludności województwa) (ryc. 5). Wg oszacowań na jedną osobę, u której stwierdzono zakażenie wirusem SARS-CoV-2, przypadało 6 mieszkańców, u których wirusa nie rozpoznano [67].

Rycina 5. Liczba potwierdzonych zakażeń SARS-CoV-2 (A) oraz zgonów w przebiegu COVID-19 (B) w województwie łódzkim.

A





Dane z <https://koronawirusunas.pl/> (ostatni raport z 09.01.2025) [67].

Gorączka, suchy kaszel, osłabienie mięśni i ból w klatce piersiowej to najczęstsze i najbardziej typowe objawy COVID-19. Zgon był nierzadkim zejściem zakażenia SARS-CoV-2 jako powikłanie wirusowego zapalenia płuc i/lub zespołu ostrej niewydolności oddechowej i/lub zakrzepicy narządowej.

Największym czynnikiem ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 był wiek. Ryzyko zgonu było od 25 do nawet 340 razy wyższe w grupie wiekowej odpowiednio 50-64 i 85+ lat. Innymi czynnikami pogarszającymi rokowanie było występowanie chorób przewlekłych: nadciśnienia tętniczego, cukrzycy z powikłaniami, niewydolności serca, przewlekłej choroby nerek lub płuc (w tym palenie tytoniu), otyłości, nowotworów [61][68][69]. Wynikało to najprawdopodobniej z utrzymującego się u nich przewlekłego stanu zapalnego.

2.4. Mechanizmy immunologiczne w COVID-19

Wirus przenosi się z człowieka na człowieka drogą kropelkową przedostając się do dróg oddechowych nowego gospodarza przez nabłonek górnych dróg oddechowych (pierwsza bariera). Może wnikać do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) poprzez drogę węchową lub rozprzestrzeniać się do dolnych dróg oddechowych. Aktywując układ odpornościowy i powodując miejscowy stan zapalny możliwe jest ograniczenie rozprzestrzeniania się infekcji kosztem uszkodzenia nabłonka węchowego i anosmii.

Kolejną barierą jest oczyszczanie śluzowo-rzęskowe nosa – cząstki wirusa, które dostały się do dolnych dróg oddechowych są przesuwane do gardła i albo odkrztuszane, albo połknięte. Osoby z upośledzonym mechanizmem obronnym górnych dróg oddechowych mają większe ryzyko aspiracji wiriona do płuc i rozwinięcia choroby.

SARS-CoV-2 wykorzystuje receptor dla ACE2 (enzym konwertujący angiotensynę II) do zakotwiczenia się na powierzchni komórek gospodarza oraz przezbłonową proteazę serynową 2 (TMPRSS2) do wejścia do komórki (ryc. 8) [70-72]. TMPRSS2 i ACE-2 ulegają ekspresji w niemalże wszystkich narządach, najsilniej na komórkach śródbłonna, nabłonkowych jelit, płuc i kardiomiocytach. Ich mniejsza liczba u dzieci tłumaczy łagodniejszy przebieg ostrej choroby koronawirusowej [73].

Ponadto wrodzona odpowiedź immunologiczna w górnych drogach oddechowych w populacji pediatrycznej jest bardziej wyrażona w porównaniu z dorosłymi – są lepiej przygotowane do radzenia sobie z lokalnymi zakażeniami wirusowymi [74-76]. Poza tym podaje się, że częściej przechodzą reinfekcje koronawirusami wywołującymi przeziębienie (HCoV) i wytwarzają więcej krzyżowo reagujących limfocytów T cytotoksycznych [77].

2.4.1. Prawidłowa odpowiedź na zakażenie.

Pierwszą linią obrony w infekcji wirusowej jest wrodzony układ odporności. Wzorce molekularne związane z patogenami (ang. Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMPs) i wzorce molekularne związane z uszkodzeniami, m.in. zainfekowanych komórek (ang. Damage-Associated Molecular Patterns, DAMPs) są rozpoznawane przez endosomalne i cytozolowe receptory rozpoznające wzorce (ang. Pattern Recognition Receptors, PRRs).

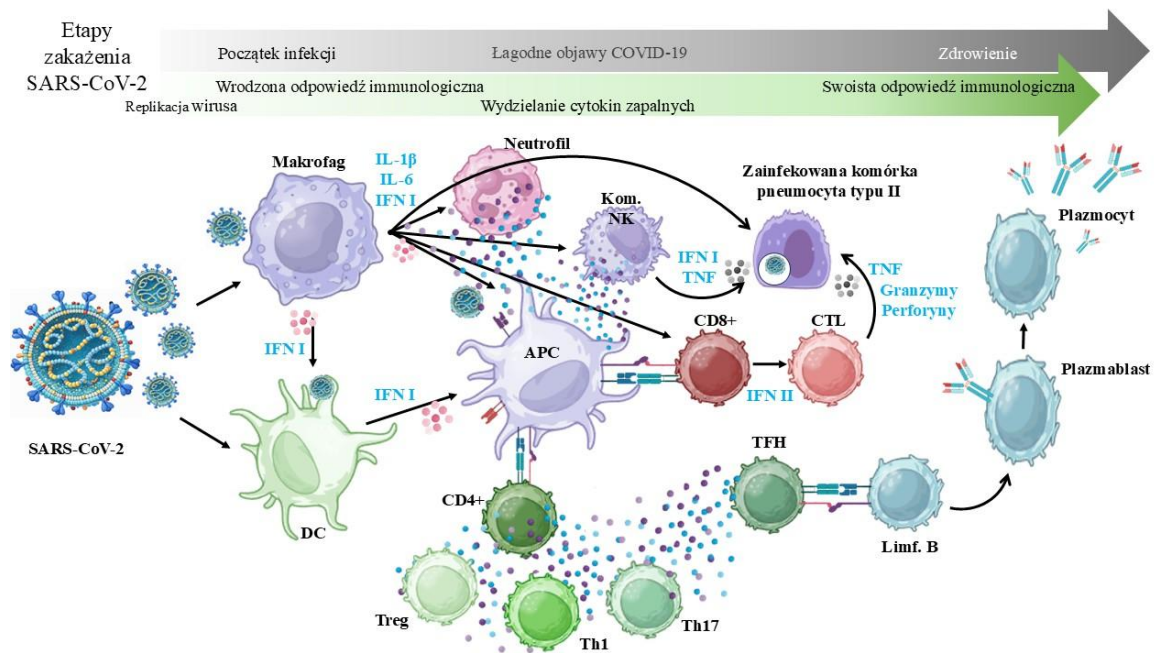
Przykładem PRRs są TLR (ang. Toll Like Receptors). Wirusowe białko kolca-S czy jednoniciowy RNA działają jako ligandy dla m.in. TLR2, 3, 7/8, receptorów RIG1 (ang. Retinoic acid-Inducible Gene I) i MDA5 (ang. Melanoma Differentiation Associated gene 5), aktywując dalsze czynniki transkrypcyjne, w tym czynnik jądrowy κB w limfocytach B (ang. Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κB), czynniki regulujące interferon (ang. Interferon Regulatory Factor, IRF) – IRF3 i IRF7, doprowadzając do wytwarzania cytokin prozapalnych i indukcję przeciwwirusowych interferonów typu I (IFN). Następnie IFN wiążą się z receptorem IFN α/β (ang. Interferon Alpha/Beta Receptor, IFNAR), aktywując szlak JAK/STAT i wyzwalają produkcję przeciwwirusowych genów stymulowanych interferonem (ang. Interferon-Stimulated Genes, ISG) [71][72][78][79].

Komórki odpowiedzi natywnej są aktywowane, uwalniając cytokiny. Niezaprogramowana śmierć komórek zakażonej tkanki aktywuje komórki prezentujące antygen (ang. Antigen-Presenting Cells, APC), które zapoczątkowują różnicowanie limfocytów T z naiwnych komórek CD8⁺ i CD4⁺ w dojrzałe, aktywne formy. Pomocnicze komórki pęcherzykowe T (ang. follicular helper T cells, Tfh) wchodzi w interakcję z komórkami B, które stają się komórkami wydzielającymi przeciwciała.

Dalsza odpowiedź komórkowa związana jest z makrofagami, neutrofilami i komórkami NK oraz ich cytokinami (IL-1 β , IL-6, IFN typu I i II oraz TNF), które mają na celu wspomaganie oczyszczania organizmu.

Jeśli mechanizmy zajdą prawidłowo, infekcja ustępuje, a stan zapalny się wycisza (ryc. 6).

Rycina 6. Prawidłowa odpowiedź immunologiczna na zakażenie SARS-CoV-2.



Skoordynowane mechanizmy prowadzą do ustąpienia infekcji.

(opracowanie własne na podst. [80]; utworzono za pomocą BioRender.com)

Skróty: APC, komórka prezentująca antygen; CTL, cytotoksyczny limfocyt T; CD, ang. cluster of differentiation = antygen różnicowania komórkowego; CD4+, pomocnicze limfocyty T; CD8+, cytotoksyczne limfocyty T; DC, komórka dendrytyczna; IL, interleukina; IFN, interferon; SARS-CoV-2, drugi koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej; TFH, limfocyty T pęcherzykowe pomocnicze; Th1 i 17, limfocyty T pomocnicze typu 1 i 17; TNF, czynnik martwicy nowotworu; Treg, limfocyty T regulatorowe.

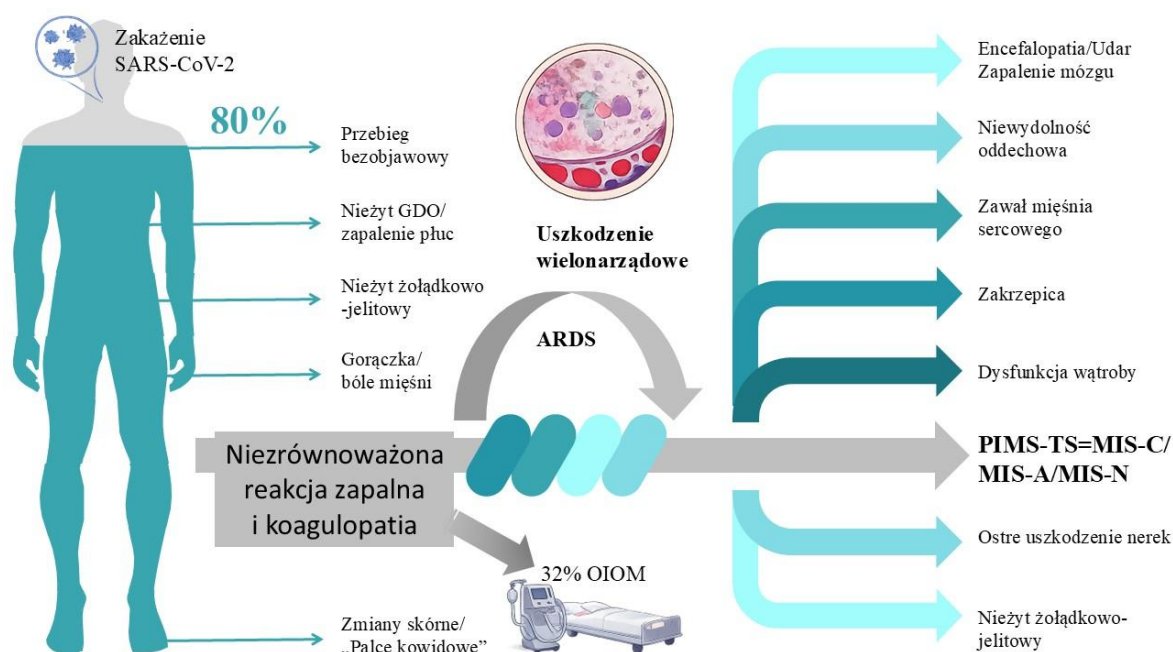
Okres inkubacji wirusa na początku pandemii wynosił 5–7 dni; u większości pacjentów objawy pojawiały się w ciągu 13 dni od zakażenia [81]. U 32% osób rozwijała się ciężka lub krytyczna choroba ~9 dni później [61], co prowadziło do hipoksemicznej lub mieszanej niewydolności oddechowej z powodu ciężkiego uszkodzenia płuc.

Serokonwersja następowała między 4. a 40. dniem od wystąpienia objawów. Większość pacjentów była seropozytywna 10. dnia od wystąpienia objawów klinicznych, ale u niektórych stężenie IgG wzrosło przed IgM [82].

2.5. Przebieg COVID-19

Opisywano wiele możliwych scenariuszy przebiegu ostrego zakażenia oraz powikłań wczesnych i późnych choroby. Przebieg mógł być bezobjawowy, łagodny, umiarkowany, ciężki lub krytyczny (ryc. 7).

Rycina 7. Możliwy przebieg kliniczny COVID-19.



Przykłady poważnych uszkodzeń narządowych jako wynik zaburzonej odpowiedzi immunologicznej.

Opis w tekście (opracowanie własne na podst. [80])

Skróty: ARDS, ostry zespół niewydolności oddechowej; COVID-19, choroba koronawirusowa 2019;

MIS-A, wieloukładowy zespół zapalny u dorosłych; MIS-C, wieloukładowy zespół zapalny u dzieci;

MIS-N, wieloukładowy zespół zapalny noworodków; OIOM, oddział intensywnej opieki medycznej;

PIMS-TS, wieloukładowy zespół zapalny u dzieci związany czasowo z zakażeniem SARS-CoV-2.

Pomimo, iż choroba koronawirusowa dotykała głównie osób dorosłych, również u dzieci była częstym zjawiskiem. Od początku pandemii w Stanach Zjednoczonych odnotowano 15 594 079 przypadków choroby wśród dzieci, co stanowiło 17,9% wszystkich pacjentów z tym rozpoznaniem. Zapaadalność na COVID-19 wynosiło 20 718/100 000 dzieci (raport z 11.05.2023) [83].

Przebieg infekcji w populacji pediatrycznej zwykle był łagodny. Wg Dong i wsp. 66% przypadków było bezobjawowych, 27% miało objawy grypopodobne, 5% miało cechy zapalenia płuc o umiarkowanym przebiegu, a ok. 2% wymagało zintensyfikowanej terapii w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej (OIOM) [85]. Z kolei wg obliczeń Forrestera i wsp. nawet do >90% przypadków pediatrycznych zakażenia SARS-CoV-2 było bezobjawowe lub przebiegało z łagodnymi objawami, takimi jak niska gorączka, suchy kaszel i osłabienie (66% nie wykazywało żadnych objawów, 27% – łagodne objawy grypopodobne, 5% – objawy umiarkowane, ale płucne, 2% – wymagało hospitalizacji w OIOM) [85]. U niemowląt wiodącym objawem była wysoka gorączka.

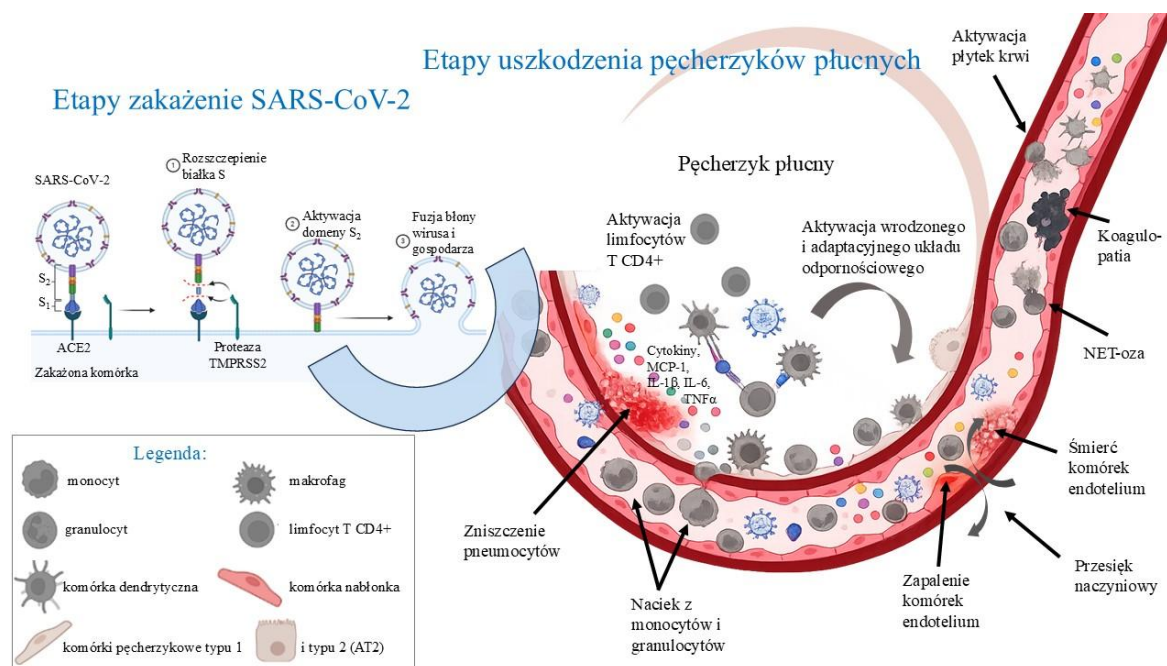
Najwięcej hospitalizowano dzieci w wieku 0-4 lata (66,8 na 100 000 osób) i 12-17 lat (59,9 na 100 000 osób) vs 5-11 lat (25 na 100 000 osób) na początku pandemii, a od 2022 r. obniżyła się u niezaszczepionych 5-11-latków do 19 na 100 000 vs 9 na 100 000 zaszczepionych [86][87], a czas pobytu w szpitalu wyniósł średnio 2 dni [88]. W badaniu Kompaniyets i wsp. z USA wśród 4302 dzieci hospitalizowanych z powodu COVID-19 ryzyko ciężkiego przebiegu choroby (tj. przyjęcia na OIOM lub zgonu) było najwyższe u dzieci z cukrzycą typu 1, wrodzonymi wadami serca i chorobami układu krążenia oraz padaczką, a w nieco mniejszym stopniu – z otyłością, samoistnym nadciśnieniem tętniczym czy bezdechami sennymi [89]. Śmiertelność u dzieci w wieku 0-18 lat oceniono na 0,48% [90].

2.5.1. Krytyczny przebieg COVID-19: ostra niewydolność oddechowa i zakrzepica.

Wg raportów patologów w okresie pandemii za 86% zgonów uznano samą chorobę COVID-19; pozostałe przypadki wynikały z chorób współistniejących [91].

Zgony pacjentów dorosłych wynikały najczęściej z bezpośredniego uszkodzenia komórek układu oddechowego przez wirusa i/lub powikłań immunologicznych wywołanych odpowiedzią zapalną dającą obraz ostrej niewydolności oddechowej (ang. Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) (ryc. 8).

Rycina 8. Ostra odpowiedź na zakażenie wirusem SARS-CoV-2 w przestrzeni pęcherzykowej i naczyniowej.



Opis w tekście. (opracowanie własne na podst. [92]; utworzono za pomocą BioRender.com)

Skróty: ACE2, enzym konwertujący angiotensynę 2; IL, interleukina, MCP-1, białko chemotaktyczne monocytów-1, NET-oza, neutrofilowe sieci zewnątrzkomórkowe; SARS-CoV-2, koronawirus zespołu ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej 2; TMPRSS2, transbłonowa serynowa proteaza 2; TNF, czynnik martwicy nowotworu.

Zakażona komórka uwalniała cząsteczki DAMP i PAMP, aby zaalarmować układ odpornościowy. Komórki prezentujące antygen przetwarzały i prezentowały antygen SARS-CoV-2 komórkom CD4⁺ T, następowała aktywacja wrodzonego i adaptacyjnego układu odpornościowego oraz produkcja cytokin prozapalnych, takich jak MCP-1, IL-1β, IL-6 i TNFα. Następowła chemotaksja leukocytów. Aktywowane monocyty indukowały dysfunkcję śródbłonna, co zaburzało barierę naczyniową i powodowało prześięk. Zapalenie neutrofilowe naczyń pośredniczyło w aktywacji płytek krwi poprzez cytokiny prozapalne, a uwalnianie NET (ang. neutrophil extracellular traps, neutrofilowe sieci zewnątrzkomórkowe) pogłębiało stan zapalny. Anafilatoksyna składowej dopełniacza (C5a) i inne cząsteczki wytwarzane podczas aktywacji kaskady dopełniacza były głównymi czynnikami przyczyniającymi się do hiperkoagulacji. Łącznie doprowadzało to do zakrzepicy drobnych naczyń krwionośnych na drodze immunologicznej. Następnie do niewydolności oddechowej, niewydolności wielonarządowej i zgonu.

Co ciekawe osoby z chorobami autoimmunizacyjnymi (IBS, choroby reumatologiczne oprócz SLE) lub przyjmujące leki immunosupresyjne rzadziej miały objawy ciężkiego COVID-19 [93][94].

2.5.2. Long-COVID.

Zgodnie z definicją WHO przewlekły stan „pokowidowy” (inne nazwy: long COVID, zespół przewlekłego COVID) występuje u osób:

- z historią prawdopodobnego lub potwierdzonego zakażenia SARS-CoV-2, zwykle w ciągu 3 miesięcy od wystąpienia COVID-19;
- z objawami trwającymi co najmniej 2 miesiące;
- u których objawy nie mogą być wyjaśnione alternatywną diagnozą.

Klasyfikacja Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) różnicuje **long-COVID** (objawy utrzymują się od czterech do dwunastu tygodni po rozpoznaniu COVID-19) od zespołu **post-COVID** (symptomy występują po co najmniej dwunastu tygodniach od rozpoznania zakażenia wirusem SARS-CoV-2), gdy wykluczone są inne możliwe przyczyny dolegliwości [95].

Wg danych duńskich zespół long-COVID występował u co najmniej 10% po zakażeniu SARS-CoV-2, z tego u nawet 50–70% osób wymagających hospitalizacji z powodu COVID-19 [96][97]. Zidentyfikowano ponad 200 objawów. Szacuje się, że co najmniej 65 milionów osób na świecie cierpi na tę przypadłość, a w USA zmarło z tego powodu ponad 5 tys. chorych [98].

Istnieje kilka hipotez dotyczących mechanizmów patogenezy long-COVID [99]:

1. bezpośrednie uszkodzenie tkanek przez wirusa;
2. dysregulacja immunologiczna – nadmierna odpowiedź immunologiczna, w tym długotrwały stan zapalny, prowadzący do przewlekłych objawów;
3. uszkodzenia wywołane leczeniem – intensywna terapia, w tym wentylacja mechaniczna;
4. reaktywacja wirusów latentnych – np. wirusa Epsteina-Barr (EBV);
5. reakcje autoimmunizacyjne – mimikra i/lub dysfunkcja komórek regulatorowych, odsłonięcie antygenów tkankowych, produkcja autoprzeciwciał i rozwój chorób autoimmunizacyjnych;

6. zaburzenia krzepnięcia – silna reakcja zapalna (burza cytokinowa) oraz uszkodzenie śródbłonna zaburzały układ hemostazy zwiększając jego potencjał prozakrzepowy;
7. zaburzenie mikrobiomu;
8. dysfunkcja sygnalizacji neuronalnej.

Podobnie jak u dorosłych, również u dzieci obserwowano objawy long-COVID, najczęściej w wieku 15-19 lat. Pacjenci doświadczali zmęczenia, złego samopoczucia po wysiłku, dysfunkcji poznawczych, utraty pamięci (tzw. „mgła mózgowa”, „brain fog”), bólów głowy, hipotonii ortostatycznej, zaburzeń snu i duszności [96][100]. Część z nich miała cechy zgodne z zespołem przewlekłego zmęczenia/encefalopatii mialgicznej [100].

Niemowlęta urodzone przez kobiety, które miały COVID-19 w czasie ciąży, miały większe prawdopodobieństwo otrzymania diagnozy neurorozwojowej w pierwszym roku po porodzie [101].

2.5.3. „Palce kowidowe”.

„Palce kowidowe” (ang. „COVID toes”) to potoczna nazwa zmian przypominających odmrożenia, które obserwowane było po zakażeniu COVID-19. W meta-analizie Gao i wsp. po ponad dwóch latach trwania pandemii i przeanalizowaniu niemal 300 publikacji, uznano, że powiązanie to pozostaje kontrowersyjne [102]. Dane europejskie potwierdzały zwiększoną częstość występowania przypadłości w czasie pandemii [103-105], czego nie potwierdzono w USA [106][107] i Brazylii [108]. Część badaczy wykazała obecność wirusa w biopsjach 7 pacjentów z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko białku kolca [109], w czasie gdy inni tego nie obserwowali (6 biopsji barwionych przeciwciałami przeciwko białkom nukleokapsydu) [110].

Nie można wykluczyć, że „palce kowidowe” wynikały jedynie ze zmiany sposobu spędzania czasu w czasie pandemii.

2.5.4. Zwiększenie antybiotykooporności bakterii po pandemii COVID-19.

W czasie pandemii zaobserwowano zwiększoną liczbę hospitalizacji z powodu wielolekoopornych patogenów (ang. multi drug resistance, MDR). W badaniu koreańskim wykazano, że zarówno nowy przypadek, jak i pierwsze bakteriemie XDR-ABA

(extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*), DTR-PAE (difficult-to-treat *Pseudomonas aeruginosa*), VRE (vancomycin-resistant *Enterococci*) i CRE (carbapenem-resistant *Enterobacterales*) znacząco wzrosły w okresie po COVID-19 [111].

Podobne obserwacje mieli Segala i wsp. – stwierdzono wzrost liczby pacjentów w OIOM z MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), VRE, MDRGN (multidrug-resistant gram-negative organisms) szczególnie CRE, CRAB (carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*) i *Pseudomonas aeruginosa*. Podobny trend opisano w infekcjach grzybiczych *Aspergillus fumigatus* – w aspergillozie płucnej związanej z COVID-19 (ang. COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis, CAPA) i *Candida albicans* – w kandydemii związanej z COVID-19 (ang. COVID-19-Associated Candidemia, CAC) [112]. Mogło to wynikać z nadużywania antybiotyków w warunkach ambulatoryjnych oraz potrzeby szerokowidmowej antybiotykoterapii u pacjentów krytycznie chorych w warunkach OIOM.

2.5.5 Zwiększona zapadalność na choroby autoimmunizacyjne po COVID-19.

Coraz więcej opublikowanych badań kohortowych potwierdza związek choroby koronawirusowej 2019 z dysregulacją układu odpornościowego i rozwojem zjawisk autoimmunizacyjnych. Konsekwencją tego jest produkcja autoprzeciwciał oraz wystąpienie chorób reumatologicznych, endokrynologicznych czy dermatologicznych.

Zaobserwowano, że częstość występowania chorób autoimmunizacyjnych po 6 miesiącach od zakażenia była istotnie wyższa w kohorcie COVID-19 niż w grupie nie-COVID-19. Odnotowano zwiększoną częstotliwość rozwinięcia reumatoidalnego zapalenia stawów (skorygowany współczynnik ryzyka aHR = 2,98), toczenia rumieniowatego układowego (aHR = 2,99) i zapalenia naczyń (aHR = 1,96), a także choroby zapalnej jelit (aHR = 1,78) i cukrzycy typu 1 (aHR = 2,68). Ryzyko było porównywalne we wszystkich grupach wiekowych [113].

Z kolej Tesch i wsp. wyliczyli, że prawdopodobieństwo nabycia autoimmunizacji jest o 42,63% wyższe u pacjentów, którzy przeszli COVID-19 w porównaniu z osobami, które nie chorowały. Analizowano łącznie 28 jednostek chorobowych, a najwyższy współczynnik zachorowalności zaobserwowano w przypadku chorób z grupy zapalenia naczyń. Pacjenci z cięższym przebiegiem COVID-19, kobiety oraz starsi byli bardziej narażeni na ich wystąpienie [114].

2.6. VOCs (Variants of Concern)

W trakcie trwania pandemii koronawirus przeszedł liczne mutacje, które zmieniały jego transmisję i nasilenie obrazu klinicznego – stał się łagodniejszy, ale bardziej zakaźny. Jednocześnie zaobserwowano rosnącą liczbę hospitalizacji wśród dzieci [115][116]. Wg WHO za tak zwane warianty budzące obawy (ang. Variant of Concern, VOC) [117], czyli wpływające na zdrowie publiczne na świecie, które wykryto po pierwszym „dzikim” wirusie, uznano pięć z nich:

- Alpha (B.1.1.7): wykryty w Wielkiej Brytanii pod koniec grudnia 2020 r. [118],
- Beta (B.1.351): wykryty w Afryce Południowej w grudniu 2020 r. [118],
- Gamma (P.1): wykryty w Brazylii na początku stycznia 2021 r. [118],
- Delta (B.1.617.2): wykryty w Indiach w grudniu 2020 r. [118],
- Omicron (B.1.1.529): wykryty w Afryce Południowej w listopadzie 2021r. [119].

W czasie dominacji wariantu oryginalnego/Alpha (wrzesień 2020 r. – czerwiec 2021 r.) w Polsce odnotowano 2 779 002 przypadków potwierdzonych zakażeń SARS-CoV-2. W okresie dominacji wariantów Delta/Omicron (wrzesień 2021 r. – czerwiec 2022 r.) odnotowano 3 124 773 przypadków [120-122].

Badania modelowania cząstek ujawniły, że interakcje molekularne w kolejnych falach były bardziej stabilne, co skutkowało zwiększającą się siłą interakcji ACE2-białko S [123]. Jednak ostatecznie doprowadzając do jej osłabienia w wariacie Omicron (B.1.1.529) [29] – wariant odkryty w Botswanie i Południowej Afryce 24 listopada 2021 r.

Co oczywiste, zmieniał się nie tylko patogen, ale i odpowiedź immunologiczna na niego. W czasie dominacji ostatnich wariantów, większość neutralizujących przeciwciał przeciwko niemu straciła aktywność hamującą [124], co doprowadziło m.in. do większej zakaźności, ale jednocześnie liczba hospitalizacji dzieci zmniejszyła się o połowę (w przeciwieństwie do wariantu Delta).

2.7. PIMS-TS = MIS-C

Pandemia COVID-19 zwróciła szczególną uwagę na znaczenie zaburzeń odpowiedzi immunologicznej w patogenezie chorób wirusowych. Zakażenie SARS-CoV-2, mimo że u dzieci najczęściej przebiegał łagodnie, prowadził do powikłań o charakterze ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, rozwijających się w okresie poinfekcyjnym. Do najistotniejszych z nich należał wieloukładowy zespół zapalny u dzieci (PIMS-TS, Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2 wg RCPCH, ang. Royal College of Paediatrics and Child Health lub MIS-C – multisystem inflammatory syndrome in children przez Centers for Disease Control and Prevention, CDC, USA), którego patogenesa wiązana była z dysregulacją odpowiedzi immunologicznej, nadmierną aktywacją układu zapalnego oraz uszkodzeniem śródbłonna i zaburzeniami hemostazy. Ze względu na potencjalnie ciężki przebieg oraz ryzyko powikłań narządowych, PIMS-TS stanowił istotny problem diagnostyczny i terapeutyczny, wymagający szczegółowego omówienia.

Pierwszy przypadek tej nieznanej dotąd choroby odnotowano w kwietniu 2020 [125], a publikacje z Europy i USA zaczęły spływać na początku maja 2020 r. – po alarmującym piśmie Towarzystwa Intensywnej Terapii Pediatrycznej z 27 kwietnia 2020 r [126-131].

2.7.1. Dane demograficzne, kliniczne i wyniki dotychczasowych badań.

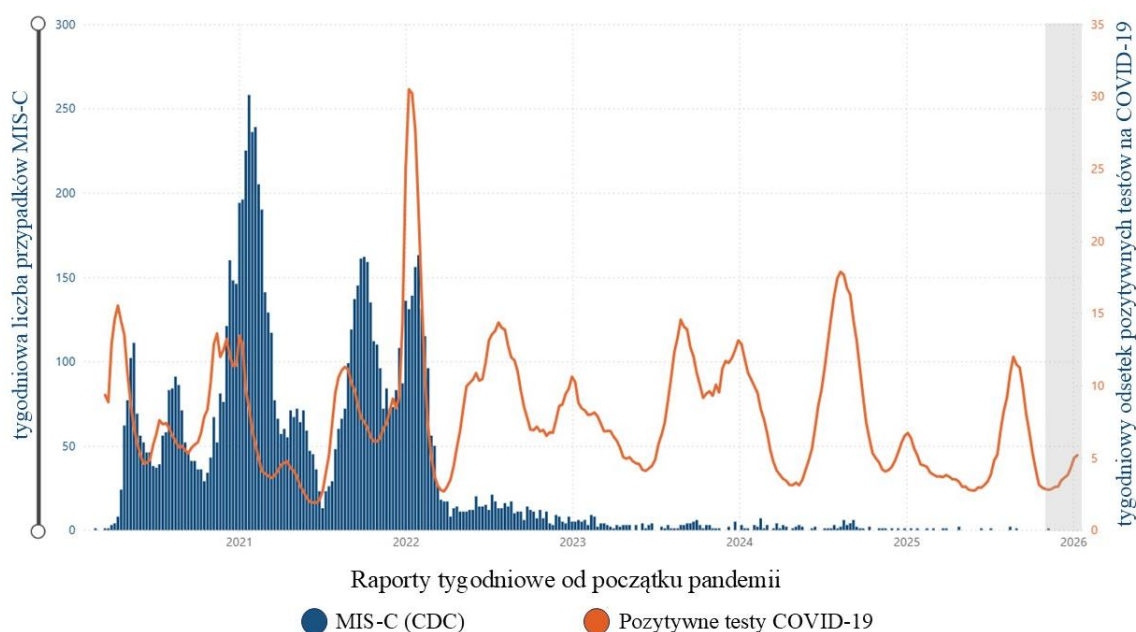
Choroba rozwijała się 4-6 tygodni po zakażeniu SARS-CoV-2 (95,5% w ciągu 60 dni od zakażenia) [132] lub kontakcie z osobą chorą. Przebieg samego zakażenia najczęściej był bezobjawowy lub o łagodnym przebiegu. Występował u dzieci w wieku 0-18(21) lat (średnia wieku 6,3-10, w polskich publikacjach 6-8,5 lat) z przewagą chłopców (54-70%) [126-128][133][134]. Mimo że dominowali pacjenci pediatryczni, to opisywano podobne objawy u dorosłych (nazwane MIS-A, od Adult). Dla podkreślenia odrębności klinicznej noworodków z tym rozpoznaniem zaproponowano także nazwę MIS-N (od Neonates).

To rzadkie, ale groźne powikłanie o podłożu immunologicznym, z cechami burzy cytokinowej i manifestacją wielonarządową. Pacjenci wymagali hospitalizacji oraz kompleksowej opieki zarówno nad dzieckiem, jak i całą jego rodziną. Zapaadalność obliczono w USA na ok 2,1 na 100 tysięcy osób <21 roku życia [132][135][136],

w Niemczech oszacowano 1 na 1 tysięcy [137], w Danii 1 na 3 tysiące [88]. Śmiertelność wynosiła 1,1-1,4% [132][135][136] (wg niektórych meta-analiz nawet do 4% [138]) i zmieniała się w czasie [139].

Wg danych zgłaszanych przez Departament Zdrowia w Stanach Zjednoczonych, do 30 kwietnia 2025 r. stwierdzono 9 792 przypadków PIMS-TS/MIS-C, z których 80 zakończyła się zgonem (0,8%). Mediana wieku wynosiła 9 lat, większość (60%) stanowili chłopcy, 56% była pochodzenia hiszpańskiego/latynoamerykańskiego (26,2%) lub były to dzieci czarnoskóre, niebędące Latynosami (30,1%) [139-141].

Rycina 9. Tygodniowa liczba przypadków MIS-C w USA i procent pozytywnych wyników testów na COVID-19 zgłaszanych do CDC.



Ostatnia aktualizacja 17.01.2026 r. Ostatni zgłoszony przypadek MIS-C 08.11.2025 r. na podst. [139]

Choroby współtowarzyszące zarejestrowano u 12-36% pacjentów – najczęściej nadwaga/otyłość, astma, choroby kardiologiczne [128][142][143]. Jednakże w badaniu Selçuk 97,7% dzieci nie miało żadnych istotnych problemów zdrowotnych [144].

Według wytycznych zalecano, aby w każdym przypadku potwierdzić zakażenie lub kontakt z osobą chorą na COVID-19. Jednakże nawet u 30% nie udawało się potwierdzić przechorowania SARS-CoV-2 (negatywne RT-PCR, serologia) [142].

2.7.2. Definicja.

Zespół ten nie miał patognomonicznego objawu ani badania potwierdzającego diagnozę. Rozpoznanie opierało się na współwystępowaniu objawów klinicznych u osób do 18. roku życia (lub 19. wg WHO, lub 21. wg CDC). Klasyczny był przebieg z gorączką przez co najmniej 3 dni, charakterystycznymi zaburzeniami w badaniach laboratoryjnych (m.in. wysokimi wskaźnikami stanu zapalnego, limfopenią, hipoalbuminemią, wysokimi markerami uszkodzenia mięśnia sercowego, hipertriglicerydemią), uszkodzeniem wielonarządowym z lub bez hipotensji, po wykluczeniu innych przyczyn infekcyjnych i chorób autozapalnych oraz po prawdopodobnym lub udokumentowanym kontakcie z COVID-19.

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO), Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób (CDC) i Królewskie Kolegium Pediatrii i Zdrowia Dziecka (RCPCH) zaproponowały kryteria zespołu [145-148] (tab. 2).

Tabela 2. Definicje wieloukładowego zespołu zapalnego związanego z SARS-CoV-2 wg różnych organizacji.

Kryterium	WHO	CDC	RCPCH
Nazwa zespołu	MIS-C	MIS-C	PIMS-TS
Wiek	0–19 lat	<21 lat	0–18 lat
Gorączka	>3 dni	$\geq 38^{\circ}\text{C}$ ≥ 24 h lub gorączka subiektywna ≥ 24 h	Stała gorączka
Objawy kliniczne	ORAZ ≥ 2 z następujących: - zmiany śluzówkowo-skórne lub obustronne nieropne zapalenie spojówek; - niedociśnienie/ wstrząs;	ORAZ: ciężki stan wymagający hospitalizacji	Objawy kliniczne sugerujące uogólniony stan zapalny

	- ostre objawy z przewodu pokarmowego (biegunka, wymioty lub ból brzucha)		
Zajęcie narządów	Dysfunkcja serca, zapalenie osierdzia lub nieprawidłowości naczyń wieńcowych, lub podwyższony poziom troponiny/ NT-proBNP LUB koagulopatia (zaburzenia PT, APTT, D-dimerów)	Zajęcie ≥2 układów (krążenia, moczowego, oddechowego, neurologicznego, krwionośnego, przewodu pokarmowego, skóry)	Dysfunkcja ≥1 narządu (np. serce, płuca, nerki, OUN, przewód pokarmowy) lub wstrząs
Markery zapalne	Podwyższone markery zapalne (np. CRP, OB, PCT)	Podwyższone markery zapalne (np. CRP, PCT, OB, fibrynogen, ferrytyna, D-dimery, LDH, IL-6) ± neutrofilia, limfopenia, hipoalbuminemia	Podwyższone CRP, neutrofilia, limfopenia
Wykluczenie innych przyczyn	Brak innej oczywistej przyczyny zapalenia, w tym posocznicy, zespołów wstrząsu gronkowcowego lub paciorkowcowego	Brak alternatywnej diagnozy	Wykluczenie zakażeń bakteryjnych i innych przyczyn zapalenia
Związek z SARS-CoV-2	Potwierdzone zakażenie lub kontakt	Potwierdzone zakażenie lub	Związek czasowy z pandemią; PCR dodatni lub ujemny

		ekspozycja w ciągu 4 tygodni	
Uwagi	—	Możliwe spełnienie kryteriów choroby Kawasaki. Możliwe MIS-C w niewyjaśnionych zgonach dzieci.	Dopuszcza częściowe kryteria choroby Kawasaki

Skróty: APTT, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (activated partial thromboplastin time); CDC, Centers for Disease Control and Prevention; CRP, białko C-reaktywne (C-reactive protein); IL-6, interleukina 6; LDH, dehydrogenaza mleczanowa (lactate dehydrogenase); MIS-C, Multisystem Inflammatory Syndrome in Children; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide); OB, odczyn Biernackiego; OUN, ośrodkowy układ nerwowy; PCR, reakcja łańcuchowa polimerazy (polymerase chain reaction); PCT, prokalcytonina; PIMS-TS, Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally associated with SARS-CoV-2; PT, czas protrombinowy (prothrombin time); RCPCH, Royal College of Paediatrics and Child Health; SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; WHO, World Health Organization.

W Polsce pierwszy przypadek prawdopodobnego PIMS-TS zgłoszono w marcu 2020 r. – 2-letni chłopiec, u którego choroba była powikłana olbrzymim tętniakiem LADA (ang. left anterior descending artery) z Z-score 13,17; jednak w przeciwieństwie do typowych pacjentów z PIMS-TS nie obserwowano u niego wysokich wartości ferrytyny czy NT-proBNP [149].

Od maja 2020 r. funkcjonował ogólnopolski rejestr pacjentów z PIMS-TS stanowiący część przedsięwzięcia badawczego o nazwie MOIS-CoR. Wg tych danych zespół występował u 1 na 3 000 dzieci w wieku 5-12 lat (średni wiek 8,6 lat); spośród nich 63% stanowili chłopcy. Około 7,7% pacjentów potrzebowało leczenia w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej [150].

Na początku 2023 r. Rada Epidemiologów Stanowych i Terytorialnych CDC (CSTE/CDC) opublikowała nowe wytyczne klasyfikacji pacjentów z PIMS-TS [147] (tab. 3).

Tabela 3. Porównanie definicji MIS-C według CDC (2020) oraz CSTE/CDC (2023).

Kryterium	CDC (2020)	CSTE/CDC (2023)
Wiek pacjenta	<21 lat	<21 lat
Hospitalizacja	Wymagana	Wymagana lub zgon
Inne przyczyny	Brak alternatywnej diagnozy	Brak alternatywnej diagnozy
Gorączka	$\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ przez ≥ 24 h lub gorączka subiektywna ≥ 24 h	Gorączka subiektywna lub udokumentowana $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$
Wskaźniki stanu zapalnego	Podwyższone markery zapalne (np. CRP, OB, PCT, ferrytyna, D-dimery, IL-6) lub zaburzenia morfologii (neutrofilia, limfopenia, hipoalbuminemia)	CRP $\geq 3,0$ mg/dl (≥ 30 mg/l)
Dowody zakażenia lub ekspozycji na SARS-CoV-2	Dodatni RT-PCR, test antygenowy lub serologia lub kontakt z chorym na COVID-19 w ciągu 4 tygodni	Dodatni RT-PCR, test antygenowy lub serologia do 60 dni przed hospitalizacją lub w jej trakcie lub bliski kontakt w ciągu 60 dni
Zajęcie narządów / objawy kliniczne	Zajęcie ≥ 2 układów (sercowo-naczyniowego, oddechowego, nerkowego, hematologicznego, pokarmowego, dermatologicznego lub neurologicznego)	Spełnienie ≥ 2 kryteriów: zajęcie serca, zmiany śluzówkowo-skórne, wstrząs, objawy z przewodu pokarmowego lub zmiany hematologiczne

2.7.3. MIS-N, czyli PIMS-TS u noworodków.

Nie ma konsensusu w zakresie definicji MIS-N (tab. 4). Zaproponowano trzy odrębne ścieżki mogące prowadzić do wielonarządowego zespołu zapalnego u noworodków:

- po zakażeniu SARS-CoV-2 u matki, bez aktywnego zakażenia u noworodka;
- aktywne zakażenie u noworodka prowadzące do pozapłucnego zapalenia wielonarządowego;
- poinfekcyjna, opóźniona odpowiedź hiperzapalna na wczesne lub późne zakażenie SARS-CoV-2 u noworodka [151][152].

2.7.4. MIS-A, czyli PIMS-TS u dorosłych.

Podobnie jak w przypadku choroby Kawasaki [153-155], i w PIMS-TS donoszono o przypadkach tego zespołu u dorosłych (tzw. MIS-A) (tab. 4) [156][157].

Opisano ponad 50 przypadków MIS-A w różnym wieku (najstarszy pacjent miał 70 lat) [158]. Objawy były podobne, jak u dzieci: gorączka z towarzyszącymi objawami z przewodu pokarmowego, skórno-śluzówkowymi, neurologicznymi oraz łagodnymi objawami płucnymi. Mimo to u 62,5% pacjentów stwierdzono zmiany układu oddechowego w badaniach obrazowych o charakterze mleczej szyby, a u 37,5% wysięk opłucnowy (tab. 4) [159].

Patomechanizmy były podobne, jak w PIMS-TS, ale niejednakie u badanych chorych.

Tabela 4. Porównanie kryteriów MIS-C, MIS-A i MIS-N.

Kryterium	MIS-C (CDC)*	MIS-A (CDC)^	MIS-N~
Wiek	<21 lat	≥21 lat	0–28 dni
Gorączka	≥1 dzień	Niewymagana w definicji	Niewymagana
Laboratoryjne wykładniki stanu zapalnego	Wymagane	Wymagane	Wymagane
Hospitalizacja	Wymagana	Wymagana	Nie określono
Zajęcie narządów	≥2 układy	≥1 układ poza oddechowym	≥2 układy
Najczęściej opisywane zajęte narządy/układy	Sercowo-naczyniowy, nerkowy, oddechowy, hematologiczny, pokarmowy, skórny, neurologiczny	Sercowo-naczyniowy, powikłania zakrzepowo-zatorowe, ostre uszkodzenie wątroby, hipotensja/wstrząs	Sercowo-naczyniowy, nerkowy, oddechowy, hematologiczny, pokarmowy, skórny, neurologiczny

Wykluczenie innych przyczyn	Wymagane	Wymagane (w tym wykluczenie ARDS jako jedynej przyczyny)	Wymagane
Dowody zakażenia SARS-CoV-2	Dodatni RT-PCR, test antygenowy lub serologia	Dodatni RT-PCR, test antygenowy lub serologia (zwykle w ciągu 12 tygodni)	Dodatni RT-PCR, NAAT lub test antygenowy (do 60 dni przed objawami lub w ich trakcie) albo obecność przeciwciał po naturalnym zakażeniu
Ekspozycja na SARS-CoV-2	Kontakt w ciągu 4 tygodni	Niewymagana	Kontakt matki z potwierdzonym lub prawdopodobnym COVID-19 w ciągu 60 dni

* wg [160]

^ wg [159]

~ wg [151]

Skróty: ARDS, zespół ostrej niewydolności oddechowej, CDC, Centers for Disease Control and Prevention, NAAT, test amplifikacji kwasu nukleinowego, RT-PCR, reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją.

2.8. Patomechanizm PIMS-TS

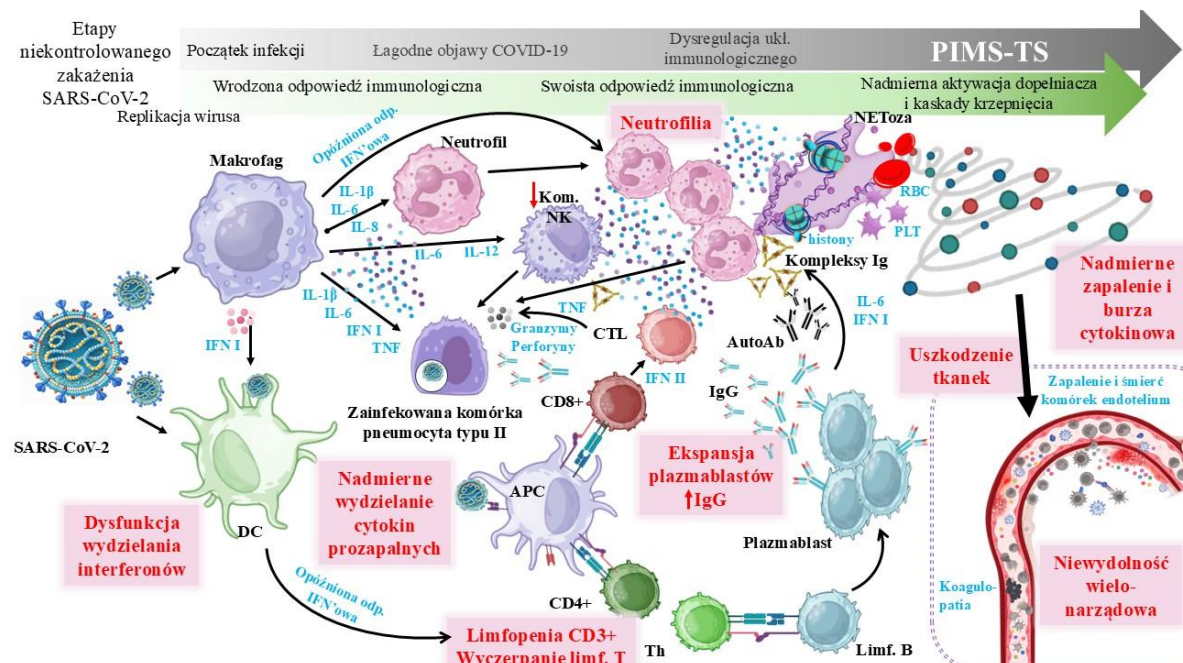
Nie ma PIMS-TS bez SARS-CoV-2.

Podłożem rozwoju choroby wydaje się być nieprawidłowa reakcja na to zakażenie.

U pacjentów obserwowano istotne zaburzenia niemalże każdego szczebla odpowiedzi immunologicznej. Następowła intensywna produkcja cytokin prozapalnych, aktywacja komórek odpowiedzi swoistej i nieswoistej, dysfunkcja narządów, podobnie jak w chorobie Kawasaki, zespole aktywacji makrofagów czy ciężkim COVID-19 [161][162].

Problemem pozostawała także przedłużona wiremia, która podobnie jak w zespole ostrej niewydolności oddechowej wywołanej SARS-CoV-2, doprowadzała do „burzy cytokinowej” (ryc. 10).

Rycina 10. Zaburzona odpowiedź immunologiczna na zakażenie SARS-CoV-2 jako potencjalny patomechanizm rozwoju PIMS-TS.



(opracowanie własne na podst. [80]; utworzono za pomocą BioRender.com)

Nie zrównoważona i zaburzona odpowiedź immunologiczna po zakażeniu wirusem SARS-CoV-2. Opóźnione uwalnianie interferonu powoduje wzrost szczytowego stężenia cytokin. Liczba i funkcja komórek NK (natural killer) są zmniejszone. Aktywowane limfocyty T prowadzą do zaburzeń limfocytów T. Komórki Th

aktywują limfocyty B. NETs wchodzą w interakcje z płytkami krwi i dopełniaczem. Tworzą się kompleksy immunologiczne, a skrzepy hialinowe gromadzą się w mikronaczyniach krwionośnych prowadząc do koagulopatii i niewydolności wielonarządowej.

Skróty: APC, komórka prezentująca antygen; AutoAb, autoprzeciwciało; CTL, cytotoksyczny limfocyt T; CD, ang. cluster of differentiation = antygen różnicowania komórkowego; CD4+, pomocnicze limfocyty T; CD8+, cytotoksyczne limfocyty T; DC, komórka dendrytyczna; IgG, immunoglobulina G; IL, interleukina; IFN, interferon; NET, pozakomórkowe pułapki neutrofilów; PLT, płytki krwi; RBC, retikulocyty; SARS-CoV-2, drugi koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej; Th, limfocyty T pomocnicze; TNF, czynnik martwicy nowotworu.

Nadmiernemu pobudzeniu odpowiedzi wrodzonej, towarzyszyła limfopenia (w zakresie CD4+, CD8+, komórek $\gamma\delta$ T i limfocytów T regulatorowych) [162], która wynikała z bezpośredniego niszczenia komórek T przez wirusa, stanu zapalnego i sekwestracji limfocytów w narządach. Wiadomo, że limfopenia korelowała z ciężkością zakażenia SARS-CoV-2 i śmiertelnością [163].

W badaniach Vella i wsp. stwierdzono u 16 dzieci z PIMS-TS zwiększoną aktywację limfocytów T CX3CR1+ CD8+ [164]. CX3CR1 jest receptorem, który ulega ekspresji w cytotoksycznych, efektorowych limfocytach T CD8+ i komórkach NK. Wiąże się z ligandem CX3CL1 obecnym m.in. na komórkach śródbłonna naczyń pośrednicząc w adhezji leukocytów. Ich zwiększona ekspresja jest stymulowana przez cytokiny zapalne obecne podczas infekcji wirusowych [165]. Ta oś CX3CR1-CX3CL1 odgrywa rolę w chorobach sercowo-naczyniowych i mogła mieć znaczenie dla patologii naczyń obserwowanej u pacjentów z PIMS-TS [164]. Ponadto zaobserwowano obniżenie liczby limfocytów T tzw. double-negative CD3+CD4-CD8- (DNTC), które również biorą udział w rozpoznawaniu epitopów wirusa SARS [166].

Nie ulega wątpliwości, że PIMS-TS powstaje na skutek dysregulacji immunologicznej po kontakcie z SARS-CoV-2. Patogeneza tego zespołu nie została jednoznacznie potwierdzona, ale hipotez jest wiele.

2.8.1. Hipoteza 1 – predyspozycja genetyczna i wrodzone błędy odporności.

Czy samo występowanie wrodzonego błędu odporności predysponuje do cięższego przebiegu COVID-19 i tym samym do rozwinięcia objawów PIMS-TS?

Grupa badawcza COVID Human Genetic Effort przeanalizowała eksomy i genomy 659 pacjentów z ciężkim zapaleniem płuc COVID-19 i 534 z bezobjawowymi lub łagodnymi zakażeniami [167]. Co najmniej 3,5% pacjentów z zagrażającym życiu zapaleniem płuc COVID-19 miało defekty genetyczne zależne od TLR3 i czynnika regulacyjnego interferon 7 (IRF7). Jednakże jedynie deficyt receptorów TLR7 oraz autoprzeciwciała przeciwko IFN typu 1 zostały zaliczone do wrodzonych błędów odporności (tab. 5).

Tabela 5. Zaburzenia szlaku interferonów typu I o udokumentowanym znaczeniu w patogenezie ciężkiego przebiegu COVID-19 w świetle klasyfikacji wrodzonych błędów odporności International Union of Immunological Societies (IUIS, 2024).

Jednostka	Kategoria wg IUIS (2024)	Podłoże molekularne	Charakter zaburzenia	Mechanizm	Znaczenie kliniczne
Niedobór TLR7	Wrodzone błędy odporności – defekty wewnątrz-komórkowego rozpoznawania patogenów i odporności swoistej	Mutacje w genie <i>TLR7</i>	Dziedziczenie sprzężone z chromosomem X	Upośledzone rozpoznawanie wirusowego RNA przez receptor TLR7 i zmniejszona produkcja interferonów typu I	Predyspozycja do ciężkiego przebiegu COVID-19 oraz innych ciężkich zakażeń wirusowych
Auto-przeciwciała przeciw IFN typu I (IFN-α, IFN-ω)	Fenokopie wrodzonych błędów odporności związane z auto-przeciwciałami lub wariantami somatycznymi	Obecność neutralizujących auto-przeciwciał przeciw IFN typu I	Nabyte zaburzenie odporności humoralnej	Neutralizacja interferonów typu I i zahamowanie wczesnej odpowiedzi przeciw-wirusowej	Zwiększone ryzyko ciężkiego lub krytycznego przebiegu COVID-19 oraz innych ciężkich zakażeń wirusowych

Niedobory receptora typu Toll 3 (TLR3) i TLR7 sprzężonego z chromosomem X to wrodzone błędy interferonów typu I, które występują u 1-5% pacjentów poniżej 60. roku

życia z krytycznym zapaleniem płuc – wyjaśnia to, dlaczego młodszy mężczyźni byli bardziej narażeni na rozwój krytycznego przebiegu choroby niż kobiety [168].

Zhang i wsp. wykazali, że autoprzeciwciała przeciwko IFN typu I występowały u 15-20% niezaszczepionych pacjentów z zagrażającym życiu COVID-19 [169], a Bastard i wsp. odkryli, że istniały już przed zakażeniem, chociaż przebadano tylko kilku pacjentów. Oznaczało to, że zakażenie nie wywoływało pojawienia się autoprzeciwciał; raczej ich obecność doprowadziła do ciężkiej choroby [170]. Co więcej, przeciwciała te mogą osłabiać skuteczność szczepionek [170].

Takie obserwacje nie przełożyły się na populację pediatryczną, co wynika z wieloośrodkowego badania Kołtan i wsp. [171]. Podobne dane przedstawiła Meyts i wsp. – 30% pacjentów z niedoborami odporności miało łagodne objawy infekcji, ale nie opisywano wśród nich pacjentów z PIMS-TS/MIS-A [172].

Z drugiej strony, po przebadaniu pacjentów z PIMS-TS, wykryto różne warianty genów różniące się od tych w ciężkim COVID-19. W niezależnie prowadzonych badaniach, stwierdzono obecność wielu zaburzeń (u dotychczas zdrowych dzieci) znanych jako wrodzone błędy odporności [173]: defekty genetyczne związanego z chromosomem X inhibitora apoptozy (XIAP), cytochromu b beta (CYBB) czy SOCS1 (Suppressor of Cytokine Signaling 1) [174][175].

Natomiast częste występowanie PIMS-TS w Europie, USA i Indiach, ale rzadkie np. w Japonii dało podstawy do wysunięcia przypuszczeń o zależności od HLA. Połączenie trzech alleli antygenów ludzkich leukocytów klasy I (HLA-I), konkretnie HLA-A*02, B*35 i C*04 uznano za zwiększające ryzyko PIMS-TS [176].

2.8.2. Hipoteza 2 – interferon.

IFN- γ został zidentyfikowany jako kluczowa cytokina w PIMS-TS, a podwyższony jego poziom wiązał się z ciężkością choroby i zajęciem narządów [166][177]. Był najważniejszym czynnikiem determinującym ciężkość przebiegu choroby COVID-19 i mógł tłumaczyć wystąpienie powikłań [178].

Jeśli z jakiegoś powodu następowało opóźnione uwalnianie interferonu z komórek dendrytycznych czy makrofagów, to przyczyniało się to do zachwiania równowagi pro-

i przeciwzapalnej [72]. Pobudzone monocyty i neutrofile wywoływały „burzę cytokinową” i uszkadzały płuca [179][180].

Wydzielane przez komórki NK enzymy cytolityczne, takie jak perforyna, granzymy A i H, odpowiadały za uszkodzenie tkanek [78]. Nadmierne ich wydzielanie doprowadzało ostatecznie do limfopenii w zakresie komórek CD3⁺ i tzw. „wyczerpania” limfocytów T. Komórki T_{fh} aktywowały naiwne komórki B i zwiększały produkcję zarówno przeciwciał przeciwko wirusowi, które tworzyły kompleksy immunologiczne, jak i autoprzeciwciała.

Nadmierna aktywacja inflamasomu poprzez szlak NLRP3 i NF- κ B wywoływał także pyroptozę. [181-183]. Powstałe otwory pyroptotyczne w błonie komórkowej napędzały dalsze uwalnianie cytokin do przestrzeni pozakomórkowej i koło się zamykało (ryc. 10) [184].

2.8.3. Hipoteza 3 – odpowiedź komórkowa.

U pacjentów z PIMS-TS obserwowano się zwiększoną liczbę neutrofili i monocytów.

Szczególną rolę odgrywały neutrofile, a przede wszystkim formowana przez nie NEToza, która działała prozakrzepowo (ryc. 10) [185].

Nieprawidłowo niska liczba komórek NK i limfocytów cytotoksycznych CD8⁺ w krążeniu, w połączeniu ze zwiększoną aktywacją cytotoksyczną tych komórek, przyczyniały się do utrzymywania stanu zapalnego i rozwoju autoreaktywności [186]. Limfopenia w zakresie pomocniczych komórek T_{fh} (follicular T helper) dodatkowo wpływała niekorzystnie na dojrzewanie limfocytów B [187][188].

W zakresie limfocytów B obserwowano obniżenie liczby wielu ich subpopulacji – limfocytów B efektorowych (plazmocytowy) i B pamięci po przełączeniu klas (czyli dojrzałych form), a jednocześnie podwyższenie plazmablastów – krótko żyjących, ale intensywnie produkujących autoprzeciwciała [162]. Powodowało to wzmożoną produkcję IgG, które aktywowały monocyty [189], a pik ich stężenia występował w momencie rozwoju objawów PIMS-TS.

Wg Kumara i wsp. również tropizm aktywowanych komórek T najprawdopodobniej był inny u pacjentów z PIMS-TS, COVID-19 czy HLH. W przypadku HLH – skierowany w stronę szpiku kostnego, wątroby i narządów limfatycznych, co prowadzi do

pancytopenii, dysfunkcji wątroby i organomegalii, podczas gdy w PIMS-TS w stronę serca, przewodu pokarmowego i naczyń krwionośnych [190].

Kumar i wsp. wykonali immunofenotypowanie limfocytów T oraz profilowanie multipleksowe cytokin i chemokin u pacjentów z PIMS-TS (dla porównania z COVID-19 i HLH). Stwierdzili, że szczególnie w PIMS-TS aktywacja komórek T CD8+ korelowała z parametrami dysfunkcji serca, takimi jak NT-proBNP i troponina, a odwrotnie proporcjonalna do liczby płytek krwi [190].

2.8.4. Hipoteza 4 – układ dopełniacza.

Podobnie jak w chorobie Kawasaki, również w COVID-19 i PIMS-TS udowodniono związek pobudzenia alternatywnej i lektynowej drogi dopełniacza z mikroangiopatią, co wiązało się z podwyższonym stężeniem końcowych produktów kaskady (C5b-C9) [191-193].

Dysregulacja szlaku dopełniacza doprowadzała także do wzrostu stężenia PDGF, aktywacji i agregacji PLT, co mogłoby tłumaczyć nie tylko objawy mikroangiopatii, ale także trombocytopenię [194].

2.8.5. Hipoteza 5 – przeciwciała i autoprzeciwciała.

Znanymi cechami ciężkiego PIMS-TS były zwiększona liczba plazmablastów i IgG reaktywnych wobec śródbłónka [195].

Najbardziej cytotoksyczne dla epi- i endotelium wydawały się być przeciwciała skierowane przeciwko domenie S2 kolca [196]. Dodatkowym problemem stały się krążące kompleksy białka S z ich przeciwciałami, które blokowały mikrokążenie i nasilały stan zapalny [197].

Nieprawidłowa odpowiedź humoralna wiązała się z powstaniem przeciwciał przeciwko IFN typu I i przetrwała wiremią [198-200].

Dodatkowo stwierdzono obecność autoprzeciwciał przeciwko antygenom tkankowym takim jak endogлина (białko kluczowe dla integralności strukturalnej tętnic), antagonisty receptora IL-1 (IL-1RA) i RBPJ (białko wiążące sygnał rekombinacji dla regionu J immunoglobuliny kappa, ang. Recombination Signal Binding Protein for Immunoglobulin

Kappa J Region) w układzie krążenia, które mogły być odpowiedzią na odsłonięcie autoantygenów w czasie uszkodzenia narządowego [163][187][196].

Na potwierdzenie tego była nadzwyczaj szybka odpowiedź na dożylną immunoglobulinę (IVIG) w dawce immunosupresyjnej, które przyspieszają usuwanie autoprzeciwciał, hamują depozycję składowych dopełniacza, podwyższają liczbę limfocytów T [201].

2.8.6. Hipoteza 6 – przetrwała wiremia.

Tolerancja na chorobę to strategia obrony immunologicznej stosowana, gdy odpowiedź immunologiczna na patogen jest bardziej szkodliwa niż sam czynnik zakaźny [202].

Decyzja o walce lub tolerowaniu drobnoustroju jest inna u osób w różnym wieku. Brodin postawił hipotezę, że rosnące dzieci częściej wybierają tolerancję na chorobę, aby uniknąć ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, kiedy tylko jest to możliwe [203]. Chętniej ukierunkowują energię na dojrzewanie niż walkę z infekcją. Tłumaczy to, dlaczego osoby młode, o największym zapotrzebowaniu na energię miały większą skłonność do zakażeń bezobjawowych COVID-19, mniej skutecznie usuwały wirusa, były podatne na przetrwałą wiremię i miały najwyższą częstość występowania PIMS-TS (uzasadnia to również predyspozycję chłopców) [203].

2.8.7. Hipoteza 7 – superantygen.

Białko kolca SARS-CoV-2 w pobliżu miejsca rozszczepienia S1/S2 ma motyw sekwencji podobny do fragmentu superantygenowej enterotoksyny gronkowcowej B, który to wiąże się z TCR oraz CD28 i wywołuje zespół wstrząsu toksycznego [204]. Ekspansja komórek T z identycznymi genami TCR-V β była skorelowana z ciężkością choroby i burzą cytokinową, co wskazuje, że był to ważny mechanizm leżący u podłoża powikłanego PIMS-TS [176]. Opóźnienie w rozwoju zaburzeń w PIMS-TS prawdopodobnie wynikało z tego, że wirus potrafił przetrwać dłuższy czas m.in. w przewodzie pokarmowym dzieci – średni czas do oczyszczenia dróg oddechowych z wirusa wynosił 9 dni, w przypadku próbek kału – 34 dni [205], a śródtkankowo nawet 3 miesiące [206].

2.8.8. Hipoteza 8 - dysbioza.

Kolejną przyczynę rozwoju PIMS-TS upatrywano w uszkodzeniu bariery jelit i dysbiozie, które pobudzając Th17 indukowały stan hiperzapalny i autoimmunizację [207]. Szczególną rolę przypisywano zonulinie, jako białku integralnemu komórek nabłonka jelitowego. Wg badaczy przewlekła wiremia SARS-CoV-2 w przewodzie pokarmowym prowadziła do zwiększenia przepuszczalności międzykomórkowej poprzez zmniejszenie stężenia zonuliny, a to z kolei do wtargnięcia nie tylko SARS-CoV-2, ale i innych patogenów, które dodatkowo mogły pełnić rolę superantygenów i dalej aktywować stan zapalny [208].

2.8.9. Inne hipotezy.

Niektórzy autorzy sugerowali, że pewną rolę w ciężkości przebiegu COVID-19 odgrywały hormony płciowe [209]. Biorąc pod uwagę wiek, w którym najczęściej występował PIMS-TS (wiek przed- i pokwitaniowy), mogło to potwierdzać teorię hormonalną.

Kolejne pytanie dotyczyło inwolucji grasicy. Wiadomym jest, że z wiekiem gruczoł ten się zmniejsza, u mężczyzn szybciej. Mogłoby to tłumaczyć dlaczego starsi chorowali intensywniej, zarówno na COVID-19, jak i PIMS-TS [210].

2.9. Objawy narządowe i powikłania PIMS-TS

Przebieg kliniczny PIMS-TS był zróżnicowany, jednak analiza dostępnych badań wskazywał na powtarzalny wzorzec objawów obejmujących gorączkę, zajęcie wielu układów oraz laboratoryjne cechy nasilonego stanu zapalnego.

U niemal wszystkich opisanych pacjentów obserwowano wystąpienie gorączki (zwykle 3-5 dni), której towarzyszyły objawy z co najmniej dwóch układów: skórno-śluzówkowego (wysypka w 81%, przekrwienie spojówek 76%, język „truskawkowy”, zapalenie gardła), żołądkowo-jelitowego (ból brzucha 82%, biegunka 60%, nudności i/lub wymioty 61%), nerwowego (zawroty głowy, osłabienie i senność jako wynik hipotensji), limfadenopatia, duszność, obrzęki obwodowe. U podgrupy pacjentów obserwowano ciężkie niedociśnienie/objawy wstrząsu, cechy zapalenia mięśnia sercowego i zmiany w tętnicach wieńcowych. Wyniki badań laboratoryjnych wykazywały obecność nasilonego stanu zapalnego. Leczenie immunosupresyjne w większości przypadków prowadziło do szybkiego ustąpienia nieprawidłowości. Większość dzieci powróciła do pełni zdrowia.

Wg dużego badania dzieci polskich Ludwikowskiej i wsp. zmiany skórno-śluzówkowe obserwowano u 96%, objawy neurologiczne u 91%, z przewodu pokarmowego u 89%, z górnych dróg oddechowych u 37%, a dolnych – 34%, z układu kostno-stawowego i mięśniowego u 37%, a obrzęki u 2% [211].

2.9.1. Układ krążenia.

Najczęściej opisywane powikłania u dzieci z PIMS-TS dotyczyły układu sercowo-naczyniowego. Obraz kliniczny obejmował objawy ogólne, takie jak osłabienie czy zawroty głowy, a także nieprawidłowości ze strony układu krążenia, w tym tachykardię, hipotensję oraz cechy zaburzeń perfuzji obwodowej [212].

W badaniach dodatkowych stwierdzano przede wszystkim zaburzenia funkcji skurczowej lewej komory [213-217], nieprawidłowości w obrębie tętnic wieńcowych, wysięk w worku osierdziowym oraz zaburzenia rytmu serca [215][216][218-220]. U części pacjentów obserwowano również niedomykalność zastawek oraz inne cechy zajęcia mięśnia sercowego [215][216]. W nielicznych badaniach z zastosowaniem rezonansu magnetycznego serca (CMR) uwidoczniono subtelne zmiany niewidoczne w badaniu

echokardiograficznym, jednak badanie to wykonywano stosunkowo rzadko, a w niektórych obserwacjach kontrolnych nie stwierdzano utrwalonych nieprawidłowości [215][221][222].

Zauważono natomiast, że zajęcie układu sercowo-naczyniowego częściej występowało u starszych dzieci i młodzieży oraz wiązało się z cięższym przebiegiem choroby, większym zapotrzebowaniem na wsparcie oddechowe i krążeniowe oraz częstszą hospitalizacją w oddziałach intensywnej terapii [132][135][223]. W badaniu Belay i wsp. najwyższy odsetek zapalenia mięśnia sercowego obserwowano u pacjentów w wieku 18-20 lat, natomiast najmłodsze dzieci rzadziej prezentowały ciężkie objawy. Znaczny odsetek wymagał leczenia w warunkach OIOM [132].

Częstsze nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym obserwowano także u pacjentów z wysokimi stężeniami CRP i ferrytyny oraz u chorych z obrazem klinicznym przypominającym chorobę Kawasaki [134][224][225], natomiast nie wykazano takiej zależności dla liczby leukocytów ani wartości OB [224].

Nie ulega wątpliwości, że w przeważającej części przypadków zmiany w układzie sercowo-naczyniowym miały charakter przemijający, jednak ich obecność wymaga nadal dużej czujności, systematycznej oceny i obserwacji w czasie.

Z uwagi na częstość zajęcia układu sercowo-naczyniowego oraz jego znaczenie dla przebiegu choroby, szczegółowa ocena parametrów klinicznych, laboratoryjnych i echokardiograficznych stanowiła jeden z istotnych elementów niniejszego badania. Wyniki tej analizy w badanej populacji przedstawiono w dalszej części pracy.

2.9.2. Układ krzepnięcia.

Część ciężkich lub krytycznych objawów w PIMS-TS tłumaczono aktywacją układu krzepnięcia w wyniku ogólnoustrojowej reakcji zapalnej. Skutkowało to rozwojem zakrzepowej mikroangiopatii (TMA) [193].

W okresie przedpandemicznym najistotniejszym czynnikiem powodującym uszkodzenie śródbłónka była dysregulacja i aktywacja dopełniacza, wyzwalana przez różne infekcje i toksyny (np. toksyna Shiga, neuraminidaza).

TMA samo w sobie jest następstwem uszkodzenia komórek śródbłónka małych naczyń krwionośnych, co prowadzi do niedokrwistości hemolitycznej, trombocytopenii,

a w niektórych przypadkach do uszkodzenia narządów. Mimo że dotyczy głównie mikrokrążenia nerkowego, u 20% pacjentów obserwuje się także objawy pozanerkowe, w tym z ośrodkowego układu nerwowego, sercowo-naczyniowego, płuc, skóry, mięśni szkieletowych i przewodu pokarmowego [226].

Przypadki TMA w PIMS-TS mogły być związane zarówno z ostrym, jak i przetrwałym zakażeniem SARS-CoV-2 [227]. W badaniu Diorio i wsp. wykazano, że stężenie kompleksu C5b9 było podwyższone nawet u pacjentów ze skąpoobjawowym zakażeniem SARS-CoV-2 (średnio 392 ng/ml przy normie do 247 ng/ml), natomiast u chorych z PIMS-TS było istotnie wyższe (średnio 630 ng/ml) i korelowało ze stężeniem kreatyniny, co wskazywało na związek aktywacji dopełniacza z uszkodzeniem narządowym [193].

Kolejnym groźnym powikłaniem w niewydolności wielonarządowej pozostaje rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC), będące zespołem wtórnym do wielu stanów klinicznych, którego istota polega na uogólnionej aktywacji procesu krzepnięcia połączonej z zaburzeniami fibrynolizy.

W przebiegu PIMS-TS, podobnie jak w DIC towarzyszącym posocznicy, obserwowano małopłytkowość, hipofibrynogenię oraz zwiększone stężenia markerów degradacji fibryny, w tym D-dimerów.

Do rozpoznania DIC wymagane jest spełnienie kryteriów przedstawionych w tabeli 6. Należy też wziąć pod uwagę różnicowanie z koagulopatią wywołaną posocznicą (SIC).

Tabela 6. Porównanie kryteriów punktowych i parametrów laboratoryjnych w skalach DIC (2021, 2025) oraz SIC.

Parametr	DIC 2021		DIC 2025	SIC
	punkty	zakres	zakres	zakres
Płytki krwi (tys/ μ l)	2	<50	<50	<100
	1	$\geq$ 50, <100	$\geq$ 50, <100	$\geq$ 100, <150
D-dimery	3	znacznie podwyższone	> $\times$ 7 powyżej ggn	–
	2	umiarkowanie podwyższone	> $\times$ 3 powyżej ggn	–
	1	–	–	–

PT-INR	2	≥ 6 s	≥ 6 s	>1.4
	1	≥ 3 s, <6 s	≥ 3 s, <6 s	$>1.2, \leq 1.4$ (PT-INR)
Fibrynogen (mg/dl)	1	<100	<100	–
Skala SOFA	2	–	–	≥ 2
	1	–	–	1
Suma punktów do rozpoznania DIC:	≥ 5		≥ 5	≥ 4

Na podstawie Międzynarodowego Towarzystwa ds. Zakrzepicy i Hemostazy.

Skróty: DIC, rozsiarne wykrzepianie wewnątrznaczyniowe; ggn, górna granica normy, INR, międzynarodowy współczynnik znormalizowany; PT-INR, badanie czasu protrombinowego-INR; SIC, koagulopatia wywołana posocznicą; SOFA, sekwencyjna ocena niewydolności narządów.

Ze względu na podobieństwo objawów klinicznych, szczególnie we wczesnej fazie choroby, różnicowanie PIMS-TS z posocznicą oraz powikłaniami koagulopatycznymi, takimi jak TMA i DIC, było trudne. W praktyce klinicznej pomocna była ocena niewydolności narządowej, m.in. z zastosowaniem skali SOFA (ang. sequential organ failure assessment score), uwzględniającej funkcję układu oddechowego, krążenia, krzepnięcia, układu nerwowego, wątroby i nerek (tab. 7).

Tabela 7. Skala niewydolności narządów związanej z sepsą (SOFA)

Narząd lub układ:	Punkty				
	0	1	2	3	4
układ oddechowy					
PaO ₂ /FiO ₂ , mm Hg (kPa)	≥ 400 (53,3)	<400 (53,3)	<300 (40)	<200 (26,7) ^a	<100 (13,3) ^a
krzepnięcie krwi					
liczba płytek, (tys/ μ l)	≥ 150	<150	<100	<50	<20

wątroba					
bilirubinemia, μmol/l (mg/dl)	<20 (1,2)	20–32 (1,2–1,9)	33–101 (2,0–5,9)	102–204 (6,0–11,9)	>204 (12)
układ krążenia					
	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	dobutamina (jakakolwiek dawka) lub dopamina <5 ^b	noradrenalina ≤0,1 lub adrenalina ≤0,1, lub dopamina 5,1–15 ^b	noradrenalina >0,1 lub adrenalina >0,1, lub dopamina >15 ^b
układ nerwowy					
skala śpiączki Glasgow	15	13–14	10–12	6–9	<6
układ moczowy					
kreatyninemia, μmol/l (mg/dl)	<110 (1,2)	110–170 (1,2–1,9)	171–299 (2,0–3,4)	300–440 (3,5–4,9)	>440 (5,0)
diureza, ml/d				lub <500	lub <200

^a podczas mechanicznego wspomaganie wentylacji

^b dawki katecholamin wyrażone w μg/kg/min i podawane przez ≥1 h

Skróty: FiO₂ – zawartość tlenu w mieszaninie wdechowej wyrażona w postaci ułamka dziesiętnego, MAP – średnie ciśnienie tętnicze, PaO₂ – ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej

(na podstawie: [229])

Jednocześnie istotne znaczenie miało nie tylko rozpoznanie lub wykluczenie DIC i TMA, ale również ich wzajemne różnicowanie, ponieważ mechanizmy patofizjologiczne, rokowanie i postępowanie terapeutyczne w tych stanach się różnią (tab. 8).

Tabela 8. Porównanie obrazu klinicznego, badań laboratoryjnych i leczenia w ciężkim DIC i ciężkich TMA.

		Ciężki DIC	Ciężkie TMA
Objawy	Niewydolność narządów	Często (płuca, nerki, wstrząs)	Zwykle (nerki, ośrodkowy układ nerwowy)
	Krwawienie i skłonność do krwawienia	Częste	Częste
	Ciśnienie krwi	Niskie	Wysokie
	Krwiomocz	Czasami	Często
	Niedokrwistość	Często	Zazwyczaj
Dane laboratoryjne	Liczba płytek krwi	Niska	Niska
	Hemoglobina	Często niska	Niska
	D-dimery	Wysokie	Podwyższone
	Czas protrombinowy	Często przedłużony	W normie
	Antytrombina	Często niska	W normie
	Albumina	Często niska	W normie
	Kreatynina	Często wysoka	Wysoka
	Całkowita bilirubina, LDH	Często wysokie	Wysokie
Leczenie	Terapia wspomagająca	Zalecana	Zalecana
	Preparaty krwiopochodne (KKCz, FFP)	Zalecana	Zalecana
	Antykoagulanty	Polecane (Japonia)	Nie wspomniano
	Dodatkowe działania	AT, rhTM (Japonia)	Hemodializa (HUS), Ekulizumab (aHUS), Rytuksymab (TTP)

(na podst. [229])

Skróty: aHUS, atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy; AT, antytrombina; FFP, świeżo mrożone osocze; HUS, zespół hemolityczno-mocznicowy; KKCz, koncentrat krwinek czerwonych; rhTM, rekombinowana ludzka trombomodulina; TTP, zakrzepowa plamica małopłytkowa.

2.9.3. Układ oddechowy.

W ostrej infekcji SARS-CoV-2 jednym z najczęściej zajmowanych układów był układ oddechowy z charakterystyczną anosmią i zaburzeniami smaku, przede wszystkim w czasie I fali pandemii. Zaburzenia węchu wynikały z tropizmu SARS-CoV-2 do nabłonka jamy nosa, gdzie ekspresja receptorów ACE2 jest duża.

Objawy z górnych dróg oddechowych nie były eksponowane w ostrym okresie PIMS-TS. W jednośrodkowym badaniu przeprowadzonym w Anglii wykazano, że objawy otorynolaryngologiczne występowały stosunkowo często. Najczęściej zgłaszano duszność (do 76%), dysfagię (56%) oraz dysfonię (50%). Obserwowano również bóle głowy i karku, chrapanie, a także objawy zapalenia gardła i migdałków podniebiennych oraz zaburzenia węchu pod postacią anosmii lub hipoosmii [230].

Patomechanizm zmian płucnych jest podobny do obserwowanych w innych narządach – bezpośrednie uszkodzenie pneumocytów przez wirusa (zarówno w fazie ostrej, jak i w przetrwałym zakażeniu), aktywacja układu immunologicznego (w tym układu dopełniacza) i krzepnięcia, uszkodzenie endotelium i zakrzepy.

Objawy ze strony układu oddechowego u dzieci z PIMS-TS występowały rzadziej i były zwykle mniej nasilone niż w ostrym COVID-19. Obraz kliniczny często pozostawał skąpy, mimo obecności nieprawidłowości w badaniach obrazowych, zwłaszcza w ultrasonografii płuc [231][232].

W badaniach dodatkowych obserwowano niejednorodne wyniki dotyczące częstości zmian płucnych – od stosunkowo rzadkich w tomografii komputerowej do częstszych w badaniach ultrasonograficznych [212][231]. Zmiany te mogły mieć znaczenie prognostyczne oraz korelować z ciężkością przebiegu choroby [233].

Powikłania pulmonologiczne występowały rzadziej niż sercowe, jednak stanowiły jedną z częstszych przyczyn hospitalizacji w oddziałach intensywnej terapii, choć potrzeba wentylacji mechanicznej była niższa niż w przebiegu ostrego COVID-19 [234][235]. Zajęcie płuc opisywano również u noworodków (MIS-N) [236].

Dostępne dane wskazują, że zmiany w obrębie układu oddechowego miały najczęściej charakter odwracalny i ustępowały w obserwacji odległej [237][238], jednak ich obecność wymagała uwzględnienia w całościowej ocenie pacjenta.

Z uwagi na niejednoznaczność obrazu klinicznego oraz potencjalne znaczenie zmian w badaniach obrazowych, szczegółowa analiza zajęcia układu oddechowego stanowiła jeden z elementów niniejszego badania. Wyniki tej oceny przedstawiono w dalszej części pracy.

2.9.4. Przewód pokarmowy.

W ostrym zakażeniu SARS-CoV-2 przewód pokarmowy był drugim, po układzie oddechowym, najczęściej zajmowanym narządem. Objawy najczęściej obejmowały bóle brzucha i nieżyt żołądkowo-jelitowy, jednak opisywano również cięższe powikłania, takie jak ostre zapalenie trzustki, perforację żołądka czy zapalenie jelit [239]. Postępowanie chirurgiczne u tych pacjentów stanowiło istotne wyzwanie, a śmiertelność śródoperacyjna u dorosłych chorych z COVID-19 sięgała 20,5% [240].

W przypadku PIMS-TS objawy ze strony przewodu pokarmowego występowały jeszcze częściej – według różnych metaanaliz u 60–100% pacjentów – i obejmowały bóle brzucha, objawy ostrego brzucha, nudności, wymioty, biegunkę, wodobrzusze, a także krwawienia z przewodu pokarmowego [126][127][241].

W badaniach obrazowych opisywano zapalenie węzłów chłonnych krezkowych, nefromegalię, obrzęk ściany pęcherzyka żółciowego lub bezkamicze zapalenie pęcherzyka żółciowego, płyn w jamie otrzewnowej, pogrubienie ścian jelita, obrzęk tkanki tłuszczowej, hiperechogeniczny obraz jelit, hepato- i/lub splenomegalię [242]. Jednakże nawet u 1/5 pacjentów wyniki badań obrazowych pozostawały prawidłowe [241].

Objawy ze strony jamy brzusznej często imitowały ostre stany chirurgiczne. W literaturze opisano, że laparotomię wykonano u niemal połowy dzieci z PIMS-TS oraz objawami ostrego brzucha, i aż w około połowie przypadków zabieg okazywał się niepotrzebny. Rzeczywiste wskazania chirurgiczne potwierdzano u niespełna jednej czwartej pacjentów [243]. Opisywano również przypadki zapalenia wyrostka robaczkowego, zapalenia węzłów chłonnych krezki oraz niedrożności przewodu pokarmowego [244-246]. W części przypadków konieczna była resekcja jelita z powodu martwicy [247][248].

Interwencje chirurgiczne nie zawsze przynosiły zadowalającą poprawę. W tych przypadkach dopiero leczenie immunosupresyjne przynosiło regresję markerów stanu zapalnego, ustąpienie gorączki i poprawę kliniczną [245][246][249][250].

Badanie ultrasonograficzne i tomografia komputerowa nie zawsze pozwalały jednoznacznie rozróżnić PIMS-TS od innych ostrych stanów chirurgicznych [242][251].

Opisywano także zajęcie wątroby. W badaniu Cantor i wsp. zapalenie wątroby wiązało się z cięższym przebiegiem choroby i częstszą hospitalizacją w oddziale intensywnej terapii [252]. Hipertransaminazemię stwierdzano u ponad połowy pacjentów [241], a jej nasilenie korelowało ze wzrostem ferrytyny, co wskazuje na związek z reakcją zapalną [190].

2.9.5. Układ moczowy.

Nerki były kolejnym narządem, który ulegał uszkodzeniu w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2. Dostępne dane wskazują, że poprzez uszkodzenie naczyń krwionośnych wirus powodował u dorosłych poważne, trwałe i postępujące pogorszenie funkcji nerek, a osoby po przebyciu COVID-19 były o 35% bardziej narażone na rozwój niewydolności nerek lub pogorszenie ich funkcji.

Ostre uszkodzenie nerek (ang. acute kidney injury, AKI) obserwowano u około połowy dorosłych pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 i wiązało się z wysoką śmiertelnością, sięgającą 50-75% (vs 10% u pacjentów bez tego powikłania) [253]. Około jedna piąta chorych wymagała leczenia nerkozastępczego. U większości pacjentów stwierdzano białkomocz, krwimocz oraz leukocyturię (odpowiednio 84, 80 i 60%) [254].

W populacji pediatrycznej uszkodzenie nerek w przebiegu ostrego COVID-19 występowało incydentalnie, a obserwowane nieprawidłowości miały zwykle łagodny i przemijający charakter, zazwyczaj bez progresji do przewlekłej choroby nerek [255]. Pojedyncze przypadki wymagały leczenia nerkozastępczego, które stosowano maksymalnie u około 15% dzieci w analizowanych kohortach [138][241].

Patogeneza uszkodzenia nerek w PIMS-TS była złożona i wieloczynnikowa. Nowy koronawirus wykazywał tropizm do układu moczowego. Opisywano zarówno bezpośrednie działanie cytopatyczne wirusa na podocyty i komórki kanalików nerkowych, jak i mechanizmy pośrednie, związane z nadmierną aktywacją układu immunologicznego,

uszkodzeniem śródbłónka oraz zaburzeniami hemodynamicznymi, prowadzącymi do odwodnienia z komponentą przednerkową [256].

2.9.6. Układ nerwowy.

W patogenezie zaburzeń neurologicznych rozważano kilka mechanizmów, w tym bezpośrednie uszkodzenie neuronów przez wirusa po przekroczeniu bariery krew-mózg, wpływ uogólnionej reakcji zapalnej i burzy cytokinowej [257][258]. Z uwagi na dużą gęstość receptorów cytokinowych w ciele modelowatym, czyniło je to podatnym na mediatory zapalne. Szczególną rolę przypisywano interleukinie 6 [259][260]. Dodatkowo dysfunkcja bariery krew-mózg oraz procesy zapalne, w tym aktywacja limfocytów T, tworzenie NET i pobudzenie układu krzepnięcia, prowadziły do dalszego uszkodzenia tkanki nerwowej [261].

Objawy neurologiczne u dorosłych z COVID-19 występowały głównie w fazie podostrej i obejmowały udar mózgu, zapalenie mózgu i zaburzenia nastroju [262]. Według doniesień światowych oraz Global Consortium Study of Neurologic Dysfunction in COVID-19 (GCS-NeuroCOVID), poważne objawy neurologiczne, takie jak encefalopatia, drgawki, zakrzepica zatok żylnych mózgu czy objawy oponowe występowały u ok. 1-18% dzieci, natomiast przypadki zespołu Guillaina i Barrégo, krwotoków, porażień nerwów czaszkowych, leukoencefalopatii czy udarów należały do rzadkości [263-265].

U dzieci z PIMS-TS objawy neurologiczne obserwowano częściej i miały one zróżnicowany charakter. Opisywano drgawki (głównie w fali Omicron), bóle i zawroty głowy, zmiany zachowania, nadmierną senność, pseudotumor mózgu z objawami wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia (ADEM), zapalenie mózdzku, a także dysfonię i dysfagię [266-270]. Część z tych objawów obserwowano w fazie rekonwalescencji.

Badania obrazowe mózgu wykazywały najczęściej zmiany sygnału w obrębie ciała modelowatego, wzmocnienie korowe, cechy leukoencefalopatii oraz mikro-/udarów. W zapisie EEG – dominowały fale wolne [271].

2.9.7. Zmiany skórne.

Objawy skórno-słuzówkowe nie należały do częstych manifestacji w przebiegu ostrego COVID-19 i obserwowano je u ok. 1-8% pacjentów. U dorosłych najczęściej opisywano pokrzywkę, wysypkę plamisto-grudkową lub pęcherzykową, podczas gdy zmiany przypominające odmrożenia (tzw. „palce kowidowe”) i rumień wielopostaciowy były częstsze u dzieci i młodzieży.

Patogeneza zmian skórnych w PIMS-TS był złożona. Rozważano zarówno bezpośredni cytopatyczny wpływ wirusa na komórki skóry [272], jak i mechanizmy pośrednie związane z hiperzapaleniem, zaburzeniami funkcji śródbłonna oraz zmniejszoną produkcją tlenu azotu, co prowadziło do zwężenia naczyń, upośledzenia perfuzji i niedokrwienia tkanek [273].

W przeciwieństwie do COVID-19, u pacjentów z PIMS-TS zmiany skórne i słuzówkowe należały do najczęstszych objawów klinicznych i występowały u 59–93% chorych [142] [144][212][274]. Obraz kliniczny był zróżnicowany – najczęściej obserwowano wysypki plamisto-grudkowe oraz pokrzywkowe, rzadziej zmiany o charakterze naczyniowym lub krwotocznym, a sporadycznie także nietypowe postaci, w tym zmiany pęcherzowe czy zespoły autozapalne, takie jak zespół SAPHO (zapalenia błony maziowej, trądziku, krostkowicy, hiperostozy i zapalenia kości), czy zaburzenia pigmentacji skóry [275][276]. Zmiany słuzówkowe obejmowały przede wszystkim zapalenie jamy ustnej, przekrwienie spojówek oraz popękane usta [144][277].

2.9.8. Przydatki skóry.

U części pacjentów po zakażeniu SARS-CoV-2 obserwowano także objawy ze strony przydatków skóry. U dorosłych po COVID-19 wypadanie włosów zgłaszała około jedna czwarta chorych, a podobne zaburzenia (najczęściej telogenowe wypadanie włosów) opisywano również u dzieci [278][279].

Analogiczne obserwacje dotyczyły pacjentów z PIMS-TS, u których wypadanie włosów występowało zwykle jako następstwo przebytej choroby, związane z ogólnoustrojową reakcją zapalną oraz stresem metabolicznym towarzyszącym chorobie. Opisywano wypadanie włosów zarówno telogenowe (po 2-4 miesiącach, z utratą do 50% włosów),

jak i anagenowe (po 1-4 tygodniach z utratą do 90% włosów) oraz ogniska łysienia ograniczonego [280].

W pojedynczych doniesieniach zarówno po COVID-19, jak i po PIMS-TS raportowano zmiany paznokci, w tym onychomadesis (spęłzanie płytki paznokcia) oraz złuszczenie okołopaznokciowe, wskazujące na przejściowe zahamowanie proliferacji komórek macierzy paznokcia w okresie ostrej choroby [281][282].

2.9.9. Samoograniczające się PIMS-TS.

Chociaż PIMS-TS najczęściej wymagało intensywnego leczenia immunomodulującego, w literaturze opisano również pojedyncze przypadki o samoograniczającym się przebiegu, co wskazuje na znaczną heterogenność fenotypu choroby [283][284].

2.10. Długoterminowe skutki PIMS-TS

U większości pacjentów objawy PIMS-TS ustępowały po leczeniu. Jednak u części dzieci utrzymywały się długoterminowe powikłania:

- uszkodzenie mięśnia sercowego i zaburzenia krążenia,
- nieprawidłowości w naczyniach wieńcowych,
- przewlekłe zmęczenie i osłabienie,
- zaburzenia neurologiczne (drażliwość, problemy z koncentracją),
- upośledzenie funkcji nerek i wątroby,
- zwiększone ryzyko zakrzepicy [285-289].

Z tego względu dzieci po przebytych PIMS-TS wymagały długoterminowej obserwacji pediatrycznej i kardiologicznej, ukierunkowanej na monitorowanie odległych następstw choroby oraz wczesne wykrywanie powikłań. Zalecano, aby pacjenci z utrzymującym się obniżeniem frakcji wyrzutowej lewej komory lub nieprawidłowościami w obrębie tętnic wieńcowych pozostawali pod stałą opieką kardiologiczną oraz poddawani byli okresowym badaniom obrazowym, np. rezonansu magnetycznego serca (CMR), umożliwiającym wczesne wykrycie włóknienia mięśnia sercowego [290].

W dużym dwuletnim badaniu Alvarado-Gamarra i wsp. jakiegokolwiek nieprawidłowości narządowe raportowano u ponad 1 na 10 pacjentów (problemy neurologiczne, hematologiczne i skórne). Zgłaszano zachorowania na choroby hematologiczne, oddechowe, neurologiczne i psychiatryczne; pojedynczy pacjent zmarł (opis noworozpoznanej ostrej białaczki limfocytowej). W badaniach polskich stwierdzono, że ponad połowa dzieci miała jakiegokolwiek utrzymujące się problemy zdrowotne, ale najczęstszymi dolegliwościami były łagodne zaburzenia snu, zwiększona męczliwość, bóle głowy, subiektywne uczucie niemiarewej akcji serca, bóle stawowe [291]. Nie raportowano reaktywacji choroby pomimo ponownego zakażenia SARS-CoV-2 [292-294].

Przypuszcza się, że zaburzenia lipidowe przetrwałe po PIMS-TS mogą prowadzić do przedwczesnej miażdżycy i dalszych powikłań. Niektóre badania podnoszą również kwestię zaburzeń odporności/rozchwiania immunologicznego, które zwiększają ryzyko rozwoju chorób autozapalnych i autoimmunizacyjnych w przyszłości [295].

2.11. Diagnostyka różnicowa

PIMS-TS należał do zespołów hiperzapalnych, których obraz kliniczny i laboratoryjny częściowo nakładał się na inne jednostki chorobowe przebiegające z uogólnioną odpowiedzią zapalną. W tabeli 9 przedstawiono porównanie wybranych cech klinicznych, laboratoryjnych i rokowniczych PIMS-TS oraz chorób uwzględnianych w diagnostyce różnicowej.

Tabela 9. Porównanie cech klinicznych, laboratoryjnych i rokowniczych PIMS-TS oraz wybranych jednostek uwzględnianych w diagnostyce różnicowej (ciężki COVID-19, choroba Kawasaki, TSS, HLH/MAS).

Cecha	PIMS-TS	Ciężki COVID-19	Choroba Kawasaki	Zespół wstrząsu toksycznego (TSS)	HLH / MAS
Czynnik etiologiczny	SARS-CoV-2	SARS-CoV-2	Nieustalony	Toksyny <i>Staphylococcus aureus</i>	HLH – różny; MAS – najczęściej w przebiegu MIZS
Wiek chorych	mediana ok. 8 lat	mediana ok. 15 lat	najczęściej <5 r.ż.	najczęściej >10 r.ż.	zróżnicowany
Płeć dominująca	chłopcy	brak przewagi	chłopcy	częściej kobiety	brak przewagi
Zajęcie narządów					
Serce	bardzo częste (zapalenie mięśnia sercowego, osierdzia, zmiany w tętnicach wieńcowych)	rzadkie	częste (tętniaki tętnic wieńcowych)	częste (zapalenie mięśnia sercowego)	rzadkie; możliwy wzrost NT-proBNP i troponin
Objawy wstrząsu	częste	rzadkie	możliwe	częste	rzadkie
Skórna	częste obraz KD-like	rzadkie	typowe	bardzo częste (erytrodermia, osutka płoniczopodobna, złuszczenie)	częste, wysypka różnego typu

Przewód pokarmowy	częste (ból brzucha, biegunka)	możliwe	rzadkie	częste	rzadkie
Płuca	rzadkie	częste	rzadkie	rzadkie	rzadkie
OUN	częste (drażliwość, objawy oponowe)	rzadkie	częste	częste	częste, często ciężkie
Nerki	możliwe AKI	rzadkie	rzadkie	częste	rzadkie
Hepato- i/lub spleno-megalia	częsta	rzadka	możliwa	rzadka	bardzo częsta
Limfadenopatia	możliwa	rzadka	bardzo częsta	rzadka	bardzo częsta
Badania laboratoryjne					
CRP	wysokie lub bardzo wysokie	wysokie lub bardzo wysokie	wysokie	wysokie	wysokie lub bardzo wysokie
Ferrytyna	wysoka lub bardzo wysoka	prawidłowa lub podwyższona	prawidłowa lub podwyższona	podwyższona	bardzo wysoka
Limfocyty	obniżone lub prawidłowe	obniżone	prawidłowe	prawidłowe lub podwyższone	prawidłowe lub obniżone
Płytki krwi	obniżone lub prawidłowe	prawidłowe lub obniżone	prawidłowe lub podwyższone	często obniżone	obniżone
Fibrynogen	obniżony lub prawidłowy	prawidłowy lub obniżony	prawidłowy lub podwyższony	prawidłowy lub podwyższony	obniżony
Triglicerydy	prawidłowe lub podwyższone	prawidłowe lub podwyższone	prawidłowe	prawidłowe	podwyższone

Skróty: AKI, ostre uszkodzenie nerek (acute kidney injury); ALT, aminotransferaza alaninowa; AST, aminotransferaza asparaginianowa; COVID-19, choroba koronawirusowa (coronavirus disease 2019); CRP, białko C-reaktywne; HLH, zespół hemofagocytarny (hemophagocytic lymphohistiocytosis); KD, choroba Kawasaki (Kawasaki disease); MAS, zespół aktywacji makrofagów (macrophage activation syndrome); MIZS, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; OUN, ośrodkowy układ nerwowy; PIMS-TS, wieloukładowy zespół zapalny u dzieci związany czasowo z zakażeniem SARS-CoV-2 (paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2); SARS-CoV-2, drugi koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2); TSS, zespół wstrząsu toksycznego (toxic shock syndrome)

2.11.1. PIMS-TS vs krytyczny COVID-19.

Różnicowanie PIMS-TS i ciężkiego COVID-19 opierało się przede wszystkim na ocenie fazy zakażenia SARS-CoV-2 oraz dominującego obrazu klinicznego. Potwierdzenie aktywnego zakażenia w badaniu antygenowym lub metodą RT-PCR przemawiało za ostrą postacią COVID-19. Natomiast PIMS-TS rozwijało się po przebyciu zakażenia, ale wyniki badań serologicznych nie zawsze były jednoznaczne.

W obrazie klinicznym ciężkiego COVID-19 dominowały objawy ze strony układu oddechowego i zajęcie dolnych dróg oddechowych, podczas gdy w PIMS-TS częściej obserwowano objawy uogólnionej odpowiedzi zapalnej, ze strony przewodu pokarmowego, ośrodkowego układu nerwowego oraz cechy wstrząsu, co odzwierciedlało bardziej wielonarządowy charakter procesu chorobowego [296]. W badaniach laboratoryjnych PIMS-TS częściej towarzyszyło znaczne zwiększenie stężenia ferrytyny oraz zaburzenia parametrów krzepnięcia i liczby płytek krwi, podczas gdy w ciężkim COVID-19 obraz laboratoryjny bywał mniej nasilony poza wykładnikami stanu zapalnego. Nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym, w tym cechy zapalenia mięśnia sercowego lub dysfunkcji serca, występowały istotnie częściej u pacjentów z PIMS-TS niż w ciężkim COVID-19, co stanowiło istotny element diagnostyki różnicowej (tab. 10) [297].

2.11.2. PIMS-TS vs choroba Kawasaki.

W porównaniu z PIMS-TS, choroba Kawasaki (KD) dotyczyła zwykle młodszych dzieci, a objawy ze strony przewodu pokarmowego oraz cechy wstrząsu z hipotensją obserwowano rzadziej [298]. Ponadto pacjenci z KD rzadziej wymagali intensywnej terapii, w tym leczenia steroidami [127][299]. Zajęcie serca w KD miało najczęściej charakter zapalenia mięśnia sercowego o stosunkowo łagodniejszym przebiegu, bez wyraźnych cech niedokrwienia i martwicy kardiomiocytów, co znajdowało odzwierciedlenie w zwykle umiarkowanym wzroście stężenia troponin [300].

Istotną różnicą między tymi jednostkami wydawało się tło epidemiologiczne i genetyczne. W przypadku KD opisano wyraźnie zwiększone ryzyko zachorowania wśród rodzeństwa, sięgające nawet dziesięciokrotności [301-303], czego nie obserwowano w PIMS-TS, gdzie występowanie rodzinne opisano jedynie sporadycznie [304].

Obraz kliniczny PIMS-TS wykazywał natomiast pewne podobieństwo do zespołu wstrząsu w przebiegu choroby Kawasaki (KDSS), w którym chorowały starsze dzieci, częściej

występowały objawy wstrząsu, zaburzenia krzepnięcia oraz oporność na leczenie immunoglobulinami [305][306]. Warto podkreślić, że choć PIMS-TS ściśle związane z zakażeniem SARS-CoV-2, udział innych koronawirusów w patogenezie klasycznej choroby Kawasaki również był sugerowany wcześniej, m.in. w badaniu Esper i wsp., w którym materiał genetyczny koronawirusa wykryto u większości badanych pacjentów z KD [307].

Pomimo różnic klinicznych i epidemiologicznych, oba zespoły wykazywały częściowo wspólne mechanizmy patofizjologiczne, obejmujące aktywację inflamasomu, zwiększoną produkcję interleukiny 1 (IL-1), pyroptozę oraz tworzenie zewnątrzkomórkowych pułapek neutrofilowych (NET-osis), co potwierdzało istotną rolę zaburzonej odpowiedzi immunologicznej w ich patogenezie [308].

2.11.3. PIMS-TS vs zespół wstrząsu toksycznego (TSS).

Tabela 10. Kryteria diagnostyczne zespołu wstrząsu toksycznego (TSS) wg CDC.

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1) Wysoka gorączka;2) hipotensja zdefiniowane jako ciśnienie skurczowe poniżej 5. percentyla według płci, wieku i wzrostu dla dzieci w wieku <16 lat oraz ≤ 90 mm Hg dla ≥ 16 lat;3) płoniczopodobna osutka na podłożu rumieniowym;4) płatowe złuszczenie skóry w okresie zdrowienia;5) zajęcie/uszkodzenie ≥ 3 narządów/układów:<ol style="list-style-type: none">a. upośledzenie czynności nerek: kreatynina ≥ 2-krotności ggn dla wieku lub ≥ 2 mg/dl (≥ 177 μmol/l) dla dorosłych. U pacjentów z wcześniej istniejącą chorobą nerek, >2-krotne zwiększenie poziomu wyjściowego,b. koagulopatia: małopłytkowość $\leq 100\ 000/\mu$l lub rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC),c. zajęcie wątroby: ALT, AST lub poziom całkowitej bilirubiny ≥ 2-krotności ggn dla wieku. U pacjentów z wcześniej istniejącą chorobą wątroby, wzrost >2-krotny w stosunku do poziomu wyjściowego,d. ostry zespół niewydolności oddechowej (ARDS): ostry początek rozproszonych nacieków płucnych i niedotlenienia przy braku niewydolności serca,e. objawy przesieków naczyniowych: ostry początek uogólnionego obrzęku lub wysięków opłucnowych lub otrzewnowych z hipoalbuminemią, |
|---|

f. a także ze strony OUN, błon śluzowych, układu mięśniowego, 6) wykluczenie innych przyczyn objawów; 7) niestwierdzenie u chorego zakażenia innymi drobnoustrojami niż <i>S. aureus</i> .
Interpretacja:
spełnione wszystkie ww. kryteria – potwierdzony gronkowcowy TSS; nie jest spełnione 1 z ww. kryteriów – prawdopodobny gronkowcowy TSS; nie jest spełnione >1 z ww. kryteriów – choroba wywołana przez toksyny gronkowcowe.

W różnicowaniu PIMS-TS i zespołu wstrząsu toksycznego (TSS) kluczowe znaczenie miał wywiad, w tym obecność ogniska zakażenia bakteryjnego, stosowania tamponów lub zakażeń skóry i tkanek miękkich, które przemawiały za TSS (tab. 10) [309][310].

W badaniu przedmiotowym w obu jednostkach występowała hipotensja i wstrząs, jednak u pacjentów z TSS rzadziej stwierdzano nieprawidłowości w badaniach obrazowych serca, takich jak zapalenie mięśnia sercowego, niedomykalność zastawek czy zmiany w tętnicach wieńcowych, które były typowe dla PIMS-TS. Objawy ze strony układu oddechowego również występowały w TSS stosunkowo rzadko [296].

Ponadto w TSS bardziej wyrażone były cechy ostrego uszkodzenia nerek oraz charakterystyczne zmiany skórne, takie jak uogólniona erythrodermia i następne złuszczenie naskórka, podczas gdy w PIMS-TS częściej obserwowano raczej zajęcie wielu narządów, nasilone wykładniki stanu zapalnego oraz częstsze nieprawidłowości w badaniach kardiologicznych.

2.11.4. PIMS-TS vs zespół hemofagocytarny (HLH) i zespół aktywacji makrofagów (MAS).

Tabela 11. Kryteria diagnostyczne zespołu hemofagocytarnego (HLH) według protokołu HLH-2004.

Rozpoznanie molekularne (stwierdzenie odpowiedniej mutacji) LUB spełnienie ≥ 5 z 8 kryteriów: 1) gorączka $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$; 2) powiększenie śledziony;
--

3) cytopenia krwi obwodowej ≥ 2 z 3 linii (hemoglobina < 9 g/dl, płytki krwi < 100 tys/ μ l, neutrofile $< 1000/\mu$ l);
4) hipertriglicerydemia (na czczo ≥ 3 mmol/l [265 mg/dl]) i/lub hipofibrynogenemia ($< 1,5$ g/l);
5) hiperferrytynemia ≥ 500 μ g/l (najbardziej charakterystyczny objaw; osiąga wartości 70 000 μ g/l i większe; niskie stężenie ferrytyny wyklucza rozpoznanie HLH);
6) hemofagocyty w szpiku, PMR lub węzłach chłonnych;
7) zmniejszona aktywność komórek NK lub jej brak*;
8) stężenie sCD25 (łańcuch α receptora interleukiny 2) ≥ 2400 U/ml.
Wydaje się, że jeżeli stężenie ferrytyny wynosi > 2000 ng/ml, za wystarczające można uznać spełnienie 4 z 6 powszechnie dostępnych kryteriów (pkt 1–6).
* kryterium nieobecne w definicji z 2024 roku

(na podstawie [311-313])

Tabela 12. Kryteria diagnostyczne zespołu aktywacji makrofagów (MAS) – opracowanie własne na podstawie Crayne i Crona [314][315].

Kryteria kliniczne	Gorączka ($> 38^{\circ}\text{C}$)
	Hepatomegalia (≥ 3 cm poniżej łuku żebrowego)
	Splenomegalia (≥ 3 cm poniżej łuku żebrowego)
	Objawy krwotoczne (plamica, łatwe powstawanie siniaków lub krwawienie z błon śluzowych)
	Dysfunkcja ośrodkowego układu nerwowego (drażliwość, dezorientacja, letarg, ból głowy, drgawki lub śpiączka)
Kryteria laboratoryjne	2 z 3: liczba białych krwinek ≤ 4 tys/ μ l hemoglobina $\leq 9,0$ g/dl płytki krwi ≤ 150 tys/ μ l
	Aminotransferaza asparaginianowa (AST) > 40 U/l
	Dehydrogenaza mleczanowa (LDH) > 567 U/l
	Fibrynogen $\leq 1,5$ g/l
	Triglicerydy > 178 mg/dl
	Ferrytyna > 500 μ g/l

Rozpoznanie MAS, jeżeli 1 badanie kliniczne + 2 badania laboratoryjne LUB	
Kryteria histopatologiczne	Dowód hemofagocytozy makrofagów w aspiracie szpiku kostnego

PIMS-TS oraz HLH/MAS to zespoły hiperzapalne o częściowo nakładającym się obrazie klinicznym i laboratoryjnym, jednak różniące się częstością występowania poszczególnych objawów oraz nasileniem zaburzeń immunologicznych. Na podstawie obserwacji i danych literaturowych można zauważyć, że w PIMS-TS częściej obserwowano zajęcie układu sercowo-naczyniowego, objawy ze strony przewodu pokarmowego oraz cechy wstrząsu, natomiast w HLH/MAS bardziej typowe były hepatosplenomegalia, limfadenopatia oraz ciężkie cytopenie [311-315] (tab. 11 i 12). Szczególnie charakterystyczna dla MAS splenomegalia rzadko występowała w PIMS-TS, co stanowiło użyteczną cechę różnicującą.

Odmienności dotyczące badań laboratoryjnych bywały niewielkie. Zarówno w PIMS-TS, jak i w HLH/MAS typowe były bardzo wysokie stężenia ferrytyny, hipertriglicydemia oraz hipofibrynogenemia. Natomiast w PIMS-TS dominowały wysokie markery uszkodzenia mięśnia sercowego. Podkreślano również, że burza cytokinowa obserwowana w MAS miała odmienny profil immunologiczny niż w PIMS-TS, co odzwierciedlało różnice w patogenezie obu zespołów [316].

Zwrócono ponadto uwagę, że wraz z wiekiem pacjentów z PIMS-TS wzrastał odsetek dzieci spełniających kryteria HLH/MAS, sięgając w niektórych analizach nawet około 25%, co wskazywało na częściowe nakładanie się fenotypów klinicznych i laboratoryjnych zespołów [149][317]. W związku z tym podejmowano próby opracowania narzędzi ułatwiających różnicowanie tych jednostek; Gotfred-Cato i wsp., na podstawie wybranych parametrów klinicznych i laboratoryjnych, zaproponowali skale diagnostyczne pomocne w odróżnianiu PIMS-TS od innych zespołów hiperzapalnych (tab. 13) [296].

Tabela 13. Cechy kliniczne i laboratoryjne pomocne w rozpoznaniu PIMS-TS.

PIMS-TS vs COVID-19		PIMS-TS vs KD		PIMS-TS vs TSS		PIMS-TS vs COVID-19, KD i TSS	
Kryteria i punktacja		Kryteria i punktacja		Kryteria i punktacja		Kryteria i punktacja	
Zapalenie spojówek	3	Bóle brzucha	1	Zapalenie spojówek	1	Wysięk w osierdziu	2
Bóle brzucha	2	Bóle głowy	1	Obniżenie LVEF	1	Bóle brzucha	1
Hypotensja / wstrząs	2	Wysięk w osierdziu	1	Wysięk w osierdziu	1	Obniżenie LVEF	1
Wysięk w osierdziu	2	PLT <150 tys/ μ l	2	ARDS	-2	Niedomykalność zastawki mitralnej	1
CRP >10 mg/dl	1	CRP >10 mg/dl	1	Wysypka	-2	Wysięk w opłucnej	1
NT-proBNP >1500 ng/l	1	Wysypka	-1	Hypotensja / wstrząs	-2	CRP >10 mg/dl	1
Objawy zapalenia płuc	-2	Zmiany na błonie śluzowej	-2			PLT <150 tys/ μ l	1
Interpretacja		Interpretacja		Interpretacja		Interpretacja	
Liczba punktów – prawdopodobieństwo PIMS-TS		Liczba punktów – prawdopodobieństwo PIMS-TS		Liczba punktów – prawdopodobieństwo PIMS-TS		Liczba punktów – prawdopodobieństwo PIMS-TS	
8-11 pkt	100%	5-6 pkt	100%	1-3 pkt	100%	8 pkt	99
7	99	4	99	0	98	7	97
6	97	3	97	-1	86	6	93
5	90	2	92	-2	50	5	85
4	75	1	77	-6 – -3	≤ 14	4	70
3	50	0	50			3	50
-2 – 2	≤ 25	-3 – -1	≤ 23			0 – 2	≤ 30

Skróty: ARDS, zespół ostrej niewydolności oddechowej; COVID-19, choroba koronawirusowa 2019; CRP, białko C-reaktywne; KD, choroba Kawasaki; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; PIMS-TS, pediatryczny wieloukładowy zespół zapalny związany czasowo z zakażeniem SARS-CoV-2; PLT, liczba płytek krwi; TSS, zespół wstrząsu toksycznego.

Każdorazowo w procesie diagnostycznym należało wziąć pod uwagę inne choroby infekcyjne oraz wybrane ciężkie reakcje polekowe, w zależności od dominującego obrazu klinicznego: przebiegające ze zmianami skórnymi (m.in. SSSS, płonica, zakażenia enterowirusowe, adenowirusowe, parwowirusem B19, świnką), z zapaleniem spojówek (adenowirusy, różyczka, świnka, hantawirusy), z objawami ze strony przewodu pokarmowego (adenowirusy, enterowirusy, rotawirusy, norowirusy) oraz z zajęciem mięśnia sercowego lub obrazem wielonarządowym (m.in. adenowirusy, enterowirusy, parwowirus B19, wirus grypy, Cocksackie, EBV, CMV, HIV). Należało uwzględnić również ciężkie reakcje polekowe i dermatozy pęcherzowe, takie jak zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczna nekroliza naskórka (TEN) oraz zespół DRESS, przebiegające z gorączką, wysypką, limfadenopatią i zajęciem narządów wewnętrznych, stanowiące potencjalne zagrożenie życia.

2.12. Leczenie

Opierając się na doświadczeniach z chorobą Kawasaki American College of Rheumatology zaproponowało w październiku 2020 r. algorytm postępowania terapeutycznego u dzieci z PIMS-TS (z późniejszymi zmianami; wersja 1-3) [290][318] [319]. Leczenie opierało się głównie na terapii immunomodulacyjnej w postaci dożylnych infuzji ludzkich immunoglobulin i dożylnych glikokortykosteroidów.

Zalecenia polskie z 2020 r. odwzorowały te propozycje (tab. 14) [148][320].

Tabela 14. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w PIMS-TS – porównanie rekomendacji polskich i American College of Rheumatology (ACR).

Element postępowania	Rekomendacje polskie	Rekomendacje ACR
Hospitalizacja	Wszyscy pacjenci; preferowany ośrodek z OIT i konsultacją kardiologiczną	Możliwa diagnostyka ambulatoryjna u pacjentów w dobrym stanie ogólnym, przy ścisłej obserwacji
Antybiotykoterapia	Empiryczna do czasu wykluczenia zakażenia bakteryjnego	Brak jednoznacznego zalecenia
IVIG – druga dawka	Można rozważyć przy utrzymującej się gorączce >36 godz. po I wlewie	Nie zaleca się rutynowo (ryzyko przeciążenia objętościowego i hemolizy)
GKS	Preferowane pulsy metyloprednizolonu 10–30 mg/kg mc./dobę ×3 dni (maks. 1000 mg/24 h) lub 2 mg/kg mc./dobę	Metyloprednizolon 1–2 mg/kg mc./dobę; w razie nieskuteczności zwiększenie dawki do 10–30 mg/kg mc
Leczenie biologiczne	Preferowany infliksymab (szczególnie w fenotypie KD)	Preferowana anakinra

ASA	Fenotyp KD lub z CAA: 30–50 mg/kg mc./dobę w 4 dawkach → po 48 godz. od ustąpienia gorączki: 3–5 mg/kg mc./1x na dobę; pozostali: 3–5 mg/kg mc./dobę ≥6 tyg.	3–5 mg/kg mc./dobę (maks. 81 mg) do normalizacji PLT i kontroli tętnic wieńcowych ≥4 tyg.
------------	--	--

(na podst. [320])

Skróty: ACR, American College of Rheumatology; ASA, kwas acetylosalicylowy; CAA, anomalie tętnic wieńcowych (ang. Coronary Artery Anomalies); GKS, glikokortykosteroidy; IVIG, immunoglobuliny dożylnie; KD, choroba Kawasaki; OIOM, oddział intensywnej opieki medycznej; PIMS-TS, wieloukładowy zespół zapalny u dzieci.

Leczenie I rzutu.

Dożylny wlew immunoglobulin (IVIG) w pojedynczej dawce przez 10-12 godz. lub w dawkach podzielonych w zależności od stanu ogólnego, wydolności krążenia i tolerancji leku – 2 g/kg należnej masy ciała (ideal body weight – IBW), gdzie:

IBW u dziewcząt [kg] = (wzrost [cm] - 100) - 10% tej wartości,

IBW u chłopców [kg] = (wzrost [cm] - 100) - 5% tej wartości.

U młodszych otyłych/obrzękniętych dzieci IBW wyznaczano poprzez określenie centyla wzrostu i następnie masy ciała odpowiadającej temu samemu centylowi dla wieku.

W przypadku utrzymywania się gorączki po upływie 24-36 godzin od zakończenia wlewu IVIG można było rozważyć podanie drugiego wlewu IVIG i/lub glikokortykosteroidów (GKS).

Leczenie II rzutu.

Glikokortykosteroidy (GKS) w przypadku:

- ciężkiego lub pogarszającego się stanu ogólnego dziecka;
- cech wstrząsu;
- braku poprawy, w szczególności utrzymywania się gorączki, po upływie 24 godzin od zakończenia wlewu IVIG;
- wieku <12 miesięcy;

- obecności tętniaków tętnic wieńcowych;
- reakcji anafilaktycznej po zastosowaniu IVIG;
- braku dostępu do IVIG.

Zalecano pulsy z metylprednizolonu w dawce 10-30 mg/kg mc/dawkę (maksymalna dawka dobową 1000 mg) w 1-godzinny wlew przez 3 kolejne dni.

Następnie kontynuacja leczenia metylprednizolonem w dawce 2 x 1 mg/kg mc lub równoważną dawką innego GKS do czasu normalizacji CRP, a w kolejnych dniach zmiana steroidu na doustny i stopniowe zmniejszanie w okresie 2-3 tygodni.

Alternatywnie – od początku metylprednizolon w dawce 2 x 1 mg/kg mc.

Leczenie III rzutu.

Leki biologiczne:

- anakinra (inhibitor receptora dla IL-1) w dawce [321]:
 - młodzież i dzieci w wieku co najmniej 4 tygodni (o masie ciała co najmniej 3 kg, ale mniej niż 40 kg) w I dniu 5 mg/kg mc, w II i kolejnych 2,5 mg/kg mc 1x na dobę;
 - osoby o masie ciała co najmniej 40 kg w I dniu 200 mg, w II i kolejnych 100 mg 1x na dobę;

według zaleceń polskich : 4-10 mg/kg mc/dobę iv. lub s.c. w dawkach podzielonych co 6-12 godz. przez 2-3 tygodnie, stopniowo redukując dawkę [320];

 - w czasie leczenia konieczne monitorowanie ALT, AST;
- tocilizumab (inhibitor receptora dla IL-6), w dawce [322]:
 - 8 mg/kg mc, podawany raz na dwa tygodnie u pacjentów o masie ciała ≥ 30 kg (dawka maksymalna 800 mg),
 - 12 mg/kg mc, podawana raz na dwa tygodnie u pacjentów o masie ciała < 30 kg; we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę;
 - w czasie leczenia konieczne monitorowanie ALT, AST, trójglicerydów;
- infliksymab (inhibitor TNF-alfa), u dzieci > 6 . roku życia w dawce [323]:
 - 5-10 mg/kg mc w 2-godzinny wlew dożylny ;
 - wskazany u pacjentów o fenotypie choroby Kawasaki w pierwszej kolejności.

Leczenie wspomagające:

- kwas acetylosalicylowy (ASA) u pacjentów z:
 - fenotypem choroby Kawasaki,
 - z obecnymi zmianami w obrębie tętnic wieńcowych,
 - zawsze po wykluczeniu grypy,w początkowej dawce 30-50 mg/kg mc/dobę w 4 dawkach podzielonych, zredukowanej po 48 godz. od ustąpienia gorączki do dawki 3-5 mg/kg mc/dobę w pojedynczej dawce.

Pozostali pacjenci w dawce przeciwplatek 3-5 mg/kg mc przez minimum 6 tygodni (do czasu wykluczenia zmian w tętnicach wieńcowych w kontrolnym echo).

Należało unikać leczenia aspiryną u pacjentów z czynnym krwawieniem, znacznym ryzykiem krwawienia i/lub liczbą płytek krwi $\leq 80\ 000/\mu\text{l}$,
- płynoterapia – włączana ostrożnie u osób z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory z uwagi na ryzyko obrzęku płuc,
- antybiotykoterapia – kontynuowana do czasu uzyskania ujemnych wyników badań mikrobiologicznych. W przypadku podejrzenia zespołu wstrząsu toksycznego zalecano ceftriakson z klindamycyną,
- leczenie przeciwwirusowe remdesiwirem do rozważenia u pacjentów z PIMS-TS z dodatnim wynikiem PCR w kierunku SARS-CoV-2 [320].

Wypis ze szpitala był możliwy, gdy uzyskano:

- ustąpienie gorączki przez minimum 24 godzin oraz nawrotu/braku nowych objawów, takich jak wysypka, zapalenie spojówek, dolegliwości ze strony innych tkanek i narządów;
- ustąpienie objawów niewydolności narządów wewnętrznych;
- znaczne obniżanie się stężenia wykładników stanu zapalnego;
- tendencję do normalizacji wyjściowo nieprawidłowych wartości wyników badań laboratoryjnych, w tym stężenia albumin, D-dimerów, liczby płytek krwi i innych.

Szczepienie przeciwko COVID-19 zalecano po ≥ 3 miesiącach od PIMS-TS [324].

Zaktualizowane w roku 2022 r. zalecenia ogólnoświatowe odchodziły od podawania drugiej dawki IVIG ze względu na ryzyko niedokrwistości hemolitycznej i przeciążenia objętościowego układu sercowo-naczyniowego (szczególnie u pacjentów z upośledzoną funkcją lewej komory). Podkreślały rolę inhibitora interleukiny-1 jako ważnego leku w ciężkim PIMS-TS z zajęciem układu krążenia [320][325].

Rezygnacja z II dawki IVIG wynikała zarówno z globalnego niedoboru preparatów IVIG, jak i wzrastającej oporności na to leczenie.

2.13. PIMS-TS w kolejnych falach

Zapadalność na PIMS-TS w kolejnych falach zmniejszała się – w porównaniu z wariantem Alpha była o 56% niższa w okresie Delta przed szczepieniem, o 66% po szczepieniu oraz o 95% niższa w okresie Omicron [326][327]. Najpewniej w wyniku nie tylko samych mutacji wirusa, ale i uodpornienia społeczeństwa poprzez wcześniejszy kontakt z patogenem lub/i immunizację.

Wg badaczy, nie było istotnych różnic w występowaniu konfiguracji objawów i wyników badań laboratoryjnych pacjentów z PIMS-TS w poszczególnych falach COVID-19, jednak zmieniała się intensywność objawów [328-334].

Wg obserwacji niemieckich podczas fali szczepu dzikiego Wuhan i wariantu Alpha częstość występowania PIMS-TS oszacowano na 2,49 przypadków na 10 000 zakażeń SARS-CoV-2. Z każdą kolejną falą nastąpił znaczny spadek – w czasie fali Delta 4-krotny, fali Omicron BA.2 i kolejnych wariantów 20-krotny [137].

Inna wieloośrodkowa praca z Niemiec wykazała, że ok. 46,7% pacjentów z PIMS-TS wymagała leczenia na OIOM [325], a z Anglii – 43,8% i zmieniała się w czasie: 58,8% w czasie fali wariantu dzikiego, 51,8% – Alpha, 45,3% – Delta i 31,1% – Omicron [336].

Częstotliwość najcięższych objawów, powikłań czy potrzeba eskalacji leczenia zwiększała się z wiekiem (np. objawy niewydolności serca najczęściej w wieku 6-11 lat – 45,4% do >50,8% w wieku >11 lat), ale malała z każdą kolejną falą (np. niewydolność serca w fali wariantu dzikiego 47,5%, Alpha 35,8%, Delta 45,1%, Omicron 27,8%, a wysięk w opłucnej odpowiednio: 51,3%, 32,1%, 35,4%, 24,8%) z największym nasileniem w czasie fali dzikiego wariantu Wuhan. W każdej kolejnej fali obserwowano rzadsze występowanie powikłania w postaci tętniaków tętnic wieńcowych, ale nadal była najczęstsza u najmłodszych (16% u <1. rż. vs 3,7% u >11. rż.) i u nich też częściej były nieodwracalne pomimo leczenia [335]. Co ciekawe, z biegiem czasu wzrosło zużycie GKS vs samych IVIG [337]. Nie można wykluczyć, że było to spowodowane zmniejszoną dostępnością do nich.

2.14. PIMS-TS i szczepienia

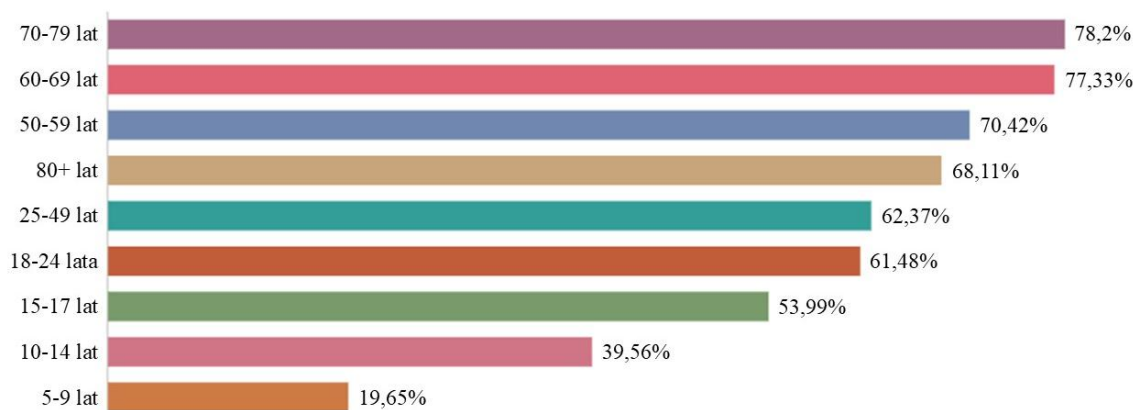
Wprowadzenie do użytku szczepionek przeciwko COVID-19 zmieniło istotnie przebieg zakażeń w populacji światowej. Miało też korzystny wpływ na częstość występowania PIMS-TS [338]. Bardzo skrupulatne dane na temat wyszczepialności można było śledzić do 2 grudnia 2022 r. na stronie www.covid19.trackvaccines.org [339].

Wyszczepialność na świecie przeciwko COVID-19 (liczone jako udział osób, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki) na dzień 12 października 2024 r. wynosiła 70,70%. W Europie – 70,09%, UE 75,43%, a w Polsce 59,88% populacji. Dla porównania Nauru (Oceania) i Wyspy Cooka 100%, Brunei 99,08%, Katar 98,61%, Tuvalu (Oceania) 97,94%, Zjednoczone Emiraty Arabskie 97,55%, Tokelau (terytorium zależne od Nowej Zelandii) 96,62% [340].

W Polsce szczepienia przeciw COVID-19 wprowadzano stopniowo, rozszerzając uprawnione grupy wiekowe. Początkowo objęły one osoby dorosłe (grudzień 2020 r.), następnie od maja 2021 r. młodzież w wieku 16-18 lat, od czerwca 2021 r. dzieci w wieku 12-15 lat, a od grudnia 2021 r. również dzieci w wieku 5-11 lat. Od 12 grudnia 2022 r. możliwość szczepienia rozszerzono na dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat [komunikaty Ministra Zdrowia: nr 10/2021 – dzieci i młodzież 12-18 lat; nr 15/2021 – dzieci 5-11 lat; nr 30/2022 – dzieci 6 miesięcy-4 lata].

Według danych serwisu Our World in Data do marca 2024 r. odsetek zaszczepionych dzieci w Polsce pozostawał stosunkowo niski i wynosił poniżej 20% w grupie 5-9 lat oraz około 52% w grupie 10-18 lat (ryc. 11) [340]. Łącznie do 3 czerwca 2025 r. w Polsce wykonano 59 091 583 szczepienia przeciw COVID-19, przy czym najwyższy odsetek zaszczepionych odnotowano wśród osób powyżej 70. roku życia [65].

Rycina 11. Odsetek osób, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki przeciw COVID-19, według grup wieku w Polsce.



Dane z 29 września 2023 r. Źródło: opracowanie własne na podstawie [340].

Na całym świecie zatwierdzono do użytku awaryjnego 50 różnych rodzajów szczepionek (podjednostkowych 19, z cząsteczkami wiruso-podobnymi [VLP] 1, DNA 1, RNA 9, wektorowych 9, inaktywowanych 11), a kolejnych 93 jest w III fazie badań klinicznych [339]. Światowa Organizacja Zdrowia zatwierdziła 12 z nich (m.in. Spikevax = mRNA-1273, Comirnaty = BNT162b2, JNJ-78436735, Ad5-nCoV, AZD1222, BBV152, NVX-CoV2373, GBP510), a w Polsce zaaprobowano 11 rodzajów; głównie mRNA [341].

CDC zaleca zastosowanie jednej z 3 rodzajów szczepionek:

- Moderna dla dorosłych i dzieci od 6. miesiąca życia;
- Pfizer-BioNTech dla dorosłych i dzieci od 6. miesiąca życia;
- Novavax dla dzieci powyżej 12 lat.

W Unii Europejskiej aktualnie zarejestrowano do użytku (w standardowej procedurze) 5 szczepionek przeciwko COVID-19 [342]:

- **szczepionki mRNA:** ComirnatyTM (firmy Pfizer), SpikevaxTM (firmy Moderna) oraz typu self-amplifying mRNA: KostaiveTM (firmy Arcturus Therapeutics);
- **szczepionki podjednostkowe:** zawierająca rekombinowane białko S oraz adiuwant Matrix-M – szczepionka NuvaxovidTM (firmy Novavax) lub adiuwant SQBA – szczepionka BimervaxTM (firmy Hipra Human Health).

Badania o reaktogenności, immunogenności szczepionek przeciwko SARS-CoV-2 wskazują, że ochrona po pierwszej dawce szczepienia pojawia się po 14 dniach od podania, a po kolejnych – po 7 dniach [343].

2.15. Podsumowanie i uzasadnienie podjęcia badań

Pediatryczny wieloukładowy zespół zapalny związany z zakażeniem SARS-CoV-2 (PIMS-TS, MIS-C) był ciężkim powikłaniem poinfekcyjnym, ujawniającym się zwykle po 2–6 tygodniach od zakażenia. Częstość jego występowania zmieniała się w czasie trwania pandemii i różniła w zależności od regionu świata oraz dominujących wariantów wirusa. Pomimo stosunkowo niskiej śmiertelności, wynoszącej około 1–4%, przebieg choroby był ciężki, z koniecznością leczenia w warunkach oddziału intensywnej terapii, wsparcia oddechowego lub krążeniowego oraz ryzykiem powikłań narządowych.

Rozpoznanie PIMS-TS pozostało rozpoznaniem klinicznym, opartym na współwystępowaniu objawów ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, zaburzeń laboratoryjnych i cech uszkodzenia wielu narządów, po wykluczeniu innych przyczyn infekcyjnych i chorób autozapalnych oraz przy potwierdzonym lub prawdopodobnym kontakcie z SARS-CoV-2. Brak rozstrzygającego testu diagnostycznego, a także podobieństwo obrazu klinicznego do innych zespołów hiperzapalnych wieku dziecięcego powodowało, że proces diagnostyczny był złożony i wymagał szerokiej oceny klinicznej oraz laboratoryjnej.

Dotychczasowe badania wskazywały, że PIMS-TS to choroba o zróżnicowanym obrazie klinicznym i wielonarządowym charakterze. Najczęściej opisywane powikłania dotyczyły układu sercowo-naczyniowego, jednak ciężkie zaburzenia dotyczyły także układu oddechowego, pokarmowego, nerwowego, moczowego, skóry oraz układu krzepnięcia. Wczesne rozpoznanie i szybkie wdrożenie leczenia immunomodulującego miały istotne znaczenie dla ograniczenia ryzyka najpoważniejszych powikłań, jednak odpowiedź na terapię bywała zróżnicowana, a część pacjentów wymagała eskalacji leczenia.

Pomimo bardzo dużej liczby publikacji dotyczących SARS-CoV-2, COVID-19 i PIMS-TS, patofizjologia zespołu nie została dotychczas jednoznacznie wyjaśniona. Podkreśla się rolę dysregulacji odpowiedzi immunologicznej, nadmiernej produkcji cytokin oraz uszkodzenia śródbłonna. Nie zidentyfikowano jednego, powtarzalnego mechanizmu prowadzącego do rozwoju choroby ani jednoznacznych czynników predysponujących do jej wystąpienia czy ciężkiego przebiegu. Wskazuje to na heterogenność tego zespołu i potrzebę dalszych badań obejmujących zarówno ocenę kliniczną, jak i pogłębioną diagnostykę laboratoryjną oraz immunologiczną.

Istotnym zagadnieniem pozostały również następstwa odległe. Chociaż pierwsze obserwacje kilkuletnie są względnie optymistyczne, u części pacjentów utrzymywały się różnego rodzaju dolegliwości lub nieprawidłowości narządowe. Ponadto można przypuszczać, że skutki przebytego zespołu mogły wykraczać poza układ sercowo-naczyniowy, co wymaga dalszej, wielokierunkowej obserwacji tej grupy chorych. Dotychczasowe badania często koncentrowały się na wybranych układach lub narządach, podczas gdy kompleksowa ocena pacjenta po przebyciu PIMS-TS pozostawała nadal niedostatecznie opisana.

Wobec powyższego zasadne było podjęcie badań własnych obejmujących pacjentów hospitalizowanych w naszym ośrodku w latach 2020-2024, których celem była szczegółowa, wielokierunkowa ocena przebiegu klinicznego PIMS-TS, ze szczególnym uwzględnieniem wyników badań laboratoryjnych, immunologicznych, kardiologicznych oraz badań obrazowych i czynnościowych różnych narządów. Systematyczna analiza tak szerokiego zakresu parametrów pozwoliła nie tylko na dokładniejszą charakterystykę przebiegu choroby i jej powikłań, lecz także na lepszą identyfikację czynników rokowniczych oraz optymalizację postępowania diagnostycznego i monitorowania pacjentów w kolejnych latach obserwacji.

III.

Cel badania

Celem badania była ocena przebiegu klinicznego pediatrycznego wieloukładowego zespołu zapalnego związanego z zakażeniem SARS-CoV-2 (PIMS-TS) u dzieci hospitalizowanych w referencyjnym ośrodku pediatrycznym w okresie od 1 listopada 2020 r. do 30 kwietnia 2024 r.

Za cele drugorzędowe przyjęto:

1. ocenę częstości wystąpienia powikłań wczesnych, w szczególności niewydolności krążenia, niewydolności oddechowej;
2. ocenę ciężkości przebiegu choroby, w tym konieczności leczenia w OIOM, stosowania wentylacji mechanicznej, ECMO oraz dializoterapii;
3. ocenę przebiegu okresu rekonwalescencji oraz częstości powikłań późnych;
4. ocenę wczesnego ryzyka wystąpienia zaburzeń immunologicznych – cech obniżonej odporności i/lub autoimmunizacji;
5. identyfikację czynników ryzyka ciężkiego przebiegu choroby i oporności na leczenie wstępne immunoglobulinami;
6. ocenę zmienności obrazu PIMS-TS w czasie pandemii;
7. opracowanie algorytmu wczesnej stratyfikacji ryzyka ciężkiego przebiegu choroby;
8. opracowanie narzędzi wspomagających ocenę ciężkości choroby – opracowanie i wstępna walidacja autorskiej skali ciężkości PIMS-TS.

IV.

Materialy i metody

Badanie zaplanowano jako prospektywną ocenę pacjentów z rozpoznaniem PIMS-TS, kwalifikowanych do badania na zakończenie leczenia szpitalnego i obserwowanych przez 12 miesięcy (w 1., 3., 6. i 12. miesiącu od rozpoznania choroby).

4.1. Badana populacja pacjentów

Badaną grupę stanowiło 58 pacjentów w wieku od 4 miesięcy do 17 lat hospitalizowanych w Klinice Pediatrii, Immunologii i Nefrologii Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi w okresie od listopada 2020 r. do kwietnia 2024 r., spełniających kryteria rozpoznania PIMS-TS na podstawie objawów klinicznych i wyników badań laboratoryjnych opracowanych przez zespoły ekspertów polskich na podstawie definicji międzynarodowych, po wykluczeniu innych zakaźnych i niezakaźnych przyczyn mogących odpowiadać za prezentowane nieprawidłowości (tab. 2) [320].

Rozpoznanie nie było uzależnione od laboratoryjnego potwierdzenia zakażenia SARS-CoV-2 – wyniki badań RT-PCR, testów antygenowych lub serologicznych, jak również dane z wywiadu epidemiologicznego uwzględniano jako elementy wspierające proces diagnostyczny.

W momencie przyjmowania do Kliniki u wszystkich pacjentów przeprowadzono badanie RT-PCR lub test antygenowy.

Pacjenci i/lub ich prawni opiekunowie wyrazili zgodę na udział w badaniu po zapoznaniu się z jego protokołem.

Na realizację badań będących przedmiotem pracy uzyskano opinię Komisji Bioetycznej przy Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki Nr 80/2020 z dnia 22 grudnia 2020 r.

Badanie finansowano z funduszy statutowych Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi. Grant 2021.1/4/4-GW.

4.2. Przebieg badania, zaplanowane procedury

Badanie miało charakter obserwacyjny i obejmowało pacjentów hospitalizowanych z powodu PIMS-TS. Procedury diagnostyczne i monitorujące opracowano na podstawie doświadczeń własnych oraz zaleceń polskich i American College of Rheumatology [290][318-320].

Oceny klinicznej, laboratoryjnej i obrazowej dokonywano w ustalonych punktach czasowych: przy przyjęciu, w trakcie hospitalizacji, we wczesnym okresie rekonwalescencji oraz w odległej obserwacji ambulatoryjnej (tab. 15).

Zakres wykonywanych badań był dostosowany do stanu klinicznego pacjenta oraz wcześniejszych nieprawidłowości, a część badań wykonywano zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Tabela 15. Harmonogram badań i procedur diagnostycznych u pacjentów z PIMS-TS.

Zakres procedur	Przy przyjęciu	2–3 doba po IVIG	7–8 doba po IVIG	4–6 tygodni	3, 6, 12 miesięcy
Wywiad osobniczy i rodzinny	✓	–	–	–	–
Badanie przedmiotowe i antropometria	✓	✓	✓	✓	✓
Parametry życiowe	✓	✓	✓	✓	✓
Morfologia, markery zapalne, koagulogram, jonogram	✓	✓	✓	✓	✓
Badanie ogólne moczu, ACR	✓	✓	✓	✓	✓
IL-6	✓	–	✓	wg wskazań	wg wskazań
Badania immunologiczne	✓	–	–	✓	✓
Markery nerkowe	✓	–	–	✓	✓

Kalprotektyna w kale	✓	–	–	✓	–
EKG i echokardiografia	✓	✓	✓	✓	✓
USG płuc	✓	✓	✓	✓	✓
USG jamy brzusznej	✓	wg wskazań	wg wskazań	✓	wg wskazań
RTG / TK	wg wskazań	wg wskazań	wg wskazań	wg wskazań	wg wskazań
Spirometria (>6. r.ż.) / oscylometria (<6. r.ż.)	–	–	wg stanu	✓	✓
Holter RR i EKG	–	wg wskazań	wg wskazań	✓	wg wskazań
Konsultacje specjalistyczne	wg wskazań	wg wskazań	wg wskazań	wg wskazań	wg wskazań

Skróty: ACR, wskaźnik albumina/kreatynina w moczu; EKG, elektrokardiografia; IL-6, interleukina 6; IVIG, dożylnie immunoglobuliny; RTG, radiografia (badanie rentgenowskie); TK, tomografia komputerowa; USG, ultrasonografia; RR, ciśnienie tętnicze krwi; r.ż., rok życia.

W ostrej fazie choroby monitorowano parametry życiowe co najmniej trzykrotnie na dobę, a do analiz statystycznych wykorzystywano wartości skrajne (minimalne i maksymalne) z danego dnia hospitalizacji.

Zakres badań w kolejnych punktach kontrolnych był dostosowany do wcześniejszych nieprawidłowości oraz objawów klinicznych pacjentów (tab. 16).

Tabela 16. Zakres oceny narządowej w badaniu.

Układ	Metody oceny
Sercowo-naczyniowy	NT-proBNP, Z-log NT-proBNP, TnT, EKG, echokardiografia, ABPM, tonometria
Oddechowy	gazometria, USG płuc, spirometria/oscylometria, ew. RTG/TK
Nerwowy	badanie neurologiczne, AVPU, TK/MR, PMR wg wskazań
Moczowy	kreatynina, eGFR, ACR, USG
Pokarmowy	kalprotektyna, USG jamy brzusznej

Immunologiczny	immunoglobuliny, subpopulacje limfocytów, dopełniacz, a-HBs
Skóra i błony śluzowe	ocena kliniczna

Skróty: ABPM, całodobowe monitorowanie ciśnienia tętniczego; ACR, wskaźnik albumina/kreatynina w moczu; a-HBs, przeciwciała przeciw antygenowi powierzchniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B; AVPU, skala oceny przytomności (Alert, Verbal, Pain, Unresponsive); EKG, elektrokardiografia; eGFR, szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; MR, rezonans magnetyczny; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; PMR, płyn mózgowo-rdzeniowy; RTG, radiografia (badanie rentgenowskie); TK, tomografia komputerowa; TnT, troponina T; USG, ultrasonografia; Z-log NT-proBNP, standaryzowany wynik NT-proBNP odniesiony do norm wiekowych.

Liczbę potwierdzonych przypadków COVID-19 w województwie łódzkim w okresie objętym badaniem pobrano ze strony <https://koronawirusunas.pl/wojewodztwo-lodzkie> [67].

Związek pomiędzy wariantami SARS-CoV-2 a kohortami PIMS-TS przyjęto na podstawie sekwencjonowanych danych ze strony <https://covariants.org/> dla Polski [117].

4.3. Sposoby oceny narządowej, definiowanie nieprawidłowości, opisy techniczne

Do rozpoznania zespołu PIMS-TS użyto kryteriów polskich opartych na zaleceniach Królewskiego Kolegium Pediatrii i Zdrowia Dziecka (RCPCH) (tab. 2, tab. 9).

Chcąc ocenić status zakaźny pacjenta, używano dostępnych testów: RT-PCR (GeneXpert wykorzystujący technikę amplifikacji kwasów nukleinowych [NAAT]), test antygenowy firm Abbott® i Roche® lub przeciwciał TrimericS IgG.

Ciężkie PIMS-TS definiowano podobnie, jak w innych polskich doniesieniach [344], jako:

- konieczność przeniesienia na oddział intensywnej terapii;
- obecność niedociśnienia definiowanego na podstawie skurczowego i/lub rozkurczowego ciśnienia krwi poniżej 5. percentyla dla płci, wieku i wzrostu;
- znaczna dysfunkcja serca (LVEF <30%);
- wstrząs.

Zgodnie z polityką szpitala, na oddział intensywnej opieki medycznej kierowano pacjentów wymagających leczenia inotropowego, stosowania wentylacji mechanicznej lub z istotną niestabilnością hemodynamiczną.

Kategorie pochodzenia etnicznego ustalano na podstawie danych uzyskanych z wywiadu. Ze względu na charakter badanej populacji zastosowano uproszczony podział na osoby pochodzenia europejskiego, azjatyckiego, afrykańskiego lub mieszanego, z wyszczególnieniem narodowości niepolskiej.

Należy podkreślić, że w warunkach populacji polskiej analiza pochodzenia etnicznego ma ograniczoną wartość epidemiologiczną ze względu na dużą jednorodność demograficzną badanej grupy oraz niewielką liczebność pacjentów o odmiennym pochodzeniu, dlatego uzyskane wyniki w tym zakresie interpretowano ostrożnie. Dane te uwzględniono jednak w analizie jako potencjalne czynniki mogące wpływać na przebieg kliniczny i odpowiedź na leczenie PIMS-TS, zgodnie z metodologią stosowaną w badaniach epidemiologicznych tej choroby [142][143][345][346].

Określono wartości norm parametrów życiowych na podstawie standardów wiekowych.

Wskaźnik masy ciała (BMI) pacjentów przekształcono na centyle dostosowane do wieku i płci, korzystając z aktualnych populacyjnych układów odniesienia przedstawionych w badaniu OLAF (PL0080) dla dzieci i młodzieży w wieku 3-18 lat, a dla młodszych według WHO [347][348].

Wartości referencyjne ciśnienia tętniczego dzieci oceniono w odniesieniu do wyników badania OLA/OLAF [349].

4.3.1. Ocena sercowo-naczyniowa pacjentów.

Podmiotowo klasyfikowano pacjentów jako bezobjawowych lub objawowych (mających ból w klatce piersiowej, subiektywne uczucie niemiarowości akcji serca, znacznego osłabienia, obrzęków), a przedmiotowo – na podstawie patologicznych szmerów osłuchowych nad sercem, czasu powrotu włóścikowego, objawów centralizacji krążenia, rozległości obrzęków.

Zapis krzywej ekg analizowali pediatrzy, a w przypadkach wątpliwych konsultowano się z kardiologiem. Dla celów badania klasyfikowano nieprawidłowości głównie jako: arytmie, bloki przedsionkowo-komorowe, nieprawidłowości osi serca, odcinków ST-T, wydłużenie odstępu QT i wskaźnika QTc.

Hipotensję, czyli niedociśnienie skurczowe, analizowano na podstawie norm dla wieku przyjmując wartości:

- niemowlęta w wieku 0-28 dni, <60 mm Hg;
- niemowlęta w wieku 1-12 miesięcy, <70 mm Hg;
- dzieci w wieku 1-10 lat, $<70 + [2 \times \text{wiek}]$ mm Hg;
- młodzież w wieku >10 lat, ≤ 90 mm Hg

LUB spadek skurczowego ciśnienia krwi od wartości wyjściowych o $\geq 20\%$,

LUB objawy kliniczne słabego ukrwienia (tachykardia, wydłużony powrót włóścikowy, chłodne kończyny, osłabione tętno, skąpomocz lub zmiany stanu psychicznego nieobjęte innymi warunkami, takimi jak gorączka lub temperatura otoczenia) niezależnie od zmierzonego ciśnienia krwi.

Podwyższony poziom NT-proBNP uznawano za >150 pg/ml wg normy laboratoryjnej.

A w celu oceny precyzyjniejszych wartości (NT-proBNP zależne od wieku), posłużono się następującym wzorem [350]:

$$Z_{\log \text{NT-proBNP}} = \frac{\log x + 0.512 \cdot \log t - 3.417}{1.489 + 0.014 \cdot \log t} \cdot 3.92$$

gdzie:

- x – zmierzone stężenie NT-proBNP w pg/ml;
- t – wiek w dniach.

Standardową dwuwymiarową echokardiografię wykonywało troje kardiologów na aparacie Philips® Affinity 70G z przetwornikiem sektorowym S12-4 i konweksowym C8-5 zgodnie z wytycznymi American Society of Echocardiography [351].

Nieprawidłowości naczyń wieńcowych klasyfikowano na podstawie wytycznych AHA/ACC dotyczących leczenia pacjentów z chorobą Kawasaki [300]:

- prawidłowe naczynia wieńcowe, widoczne bez poszerzeń – Z-score w zakresie <2;
- poszerzenie – wynik Z-score 2-2,5;
- łagodny tętniak – wynik Z-score >2,5-5;
- umiarkowany tętniak – wynik Z-score 5-10;
- olbrzymi tętniak – wynik Z-score >10 lub pomiar bezwzględny ≥ 8 mm.

Niewydolność serca klasyfikowano na podstawie wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF – left ventricular ejection fraction) ocenianej wg metody Simpsona w prezentacji 2D w projekcji koniuszkowej, cztero- i dwujamowej:

- bez niewydolności serca, prawidłowa frakcja wyrzutowa lewej komory – LVEF $\geq 55\%$;
- niewydolność serca z niewielkim obniżeniem frakcji wyrzutowej lewej komory – LVEF 41-55%;
- niewydolność serca z umiarkowaną redukcją frakcji wyrzutowej lewej komory – LVEF 31-40%;

- niewydolność serca ze znacznie obniżoną frakcją wyrzutowej lewej komory – LVEF $\leq 30\%$.

Stopień niewydolności serca u dzieci określono na podstawie zmodyfikowanej skali Rossa (tab. 17) [352].

Tabela 17. Zmodyfikowana skala Rossa do oceny niewydolności serca u dzieci – kryteria punktacji w zależności od wieku.

Grupa wiekowa 0-3 miesiące			
Parametr:	0 pkt	1 pkt	2 pkt
Karmienie (ml)	>100	75-100	<75
Czas karmienia (min)	<20	20-40	>40
Oddychanie	prawidłowe	tachypnoe	wciąganie między-/podżebrzy
Liczba oddechów/min	<50	50-60	>60
Akcja serca/min	<160	160-170	>170
Perfuzja obwodowa	prawidłowa	zmniejszona	wstrząs
Hepatomegalia (cm)	<2	2-3	>3
NT-proBNP (pg/ml)	<450 (> 4 dni)	450-1700	>1700
EF%	>50	30-50	<30
Niedomykalność zastawek	brak	łagodna	umiarkowana/ciężka
Grupa wiekowa 4-12 miesięcy			
Karmienie	prawidłowe	zmniejszone	przez sondę
Spadek masy ciała	brak	≥ 1 przedział centylowy	≥ 2 przedziały centylowe
Oddychanie	prawidłowe	tachypnoe	wciąganie między-/podżebrzy

Liczba oddechów/min	<40	40-50	>50
Akcja serca/min	<120	120-130	>130
Perfuzja obwodowa	prawidłowa	zmniejszona	wstrząs
Hepatomegalia (cm)	<2	2-3	>3
NT-proBNP (pg/ml)	<450	450-1700	>1700
EF%	>50	30-50	<30
Niedomykalność zastawek	brak	łagodna	umiarkowana/ciężka
Grupa wiekowa 1-3 lata			
Karmienie	prawidłowe	zmniejszone	przez sondę
Rozwój	prawidłowy	zmniejszenie m.c.	kachexia
Oddychanie	prawidłowe	tachypnoe	Wciąganie między-/podżebrzy
Liczba oddechów/min	<30	30-40	>40
Akcja serca/min	<110	110-120	>120
Perfuzja obwodowa	prawidłowa	zmniejszona	Wstrząs
Hepatomegalia (cm)	<2	2-3	>3
NT-proBNP (pg/ml)	<450 (> 4 dni)	450-1700	>1700
EF%	>50	30-50	<30
Niedomykalność zastawek	brak	łagodna	Umiarkowana/ciężka
Grupa wiekowa 4-8 lat			
Nudności/wymioty	brak	okresowe	częste
Rozwój	prawidłowy	zmniejszenie m.c.	kachexia

Oddychanie	prawidłowe	tachypnoe	wciąganie między- /podżebrzy
Liczba oddechów/min	<25	25-35	>35
Akcja serca/min	<90	90-100	>100
Perfuzja obwodowa	prawidłowa	zmniejszona	wstrząs
Hepatomegalia (cm)	<2	2-3	>3
NT-proBNP (pg/ml)	<300	300-1500	>1500
EF%	>50	30-50	<30
Niedomykalność zastawek	brak	łagodna	umiarkowana/ciężka
Grupa wiekowa 8-18 lat			
Nudności/wymioty	brak	okresowe	częste
Oddychanie	prawidłowe	tachypnoe	wciąganie między- /podżebrzy
Liczba oddechów/min	<20	20-30	>30
Akcja serca/min	<90	90-100	>100
Perfuzja obwodowa	prawidłowa	zmniejszona	wstrząs
Hepatomegalia (cm)	<2	2-3	>3
NT-proBNP (pg/ml)	<300	300-1500	>1500
EF%	>50	30-50	<30
Niedomykalność zastawek	brak	łagodna	umiarkowana/ciężka
% wartości należnej VO₂max (dla wieku i płci)	>80	60-80	<60

Stopień niewydolności:

I° = 0–5 pkt; brak niewydolności serca;

II° = 6–10 pkt; łagodna niewydolność serca;

III° = 11–15 pkt; umiarkowana niewydolność serca;

IV° = 16–20 pkt; ciężka niewydolność serca.

Skróty: EF, frakcja wyrzutowa; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; VO₂max, przewidywany maksymalny pobór tlenu.

Wysięk osierdziowy klasyfikowano jako:

- brak;
- śladowy (<3 mm);
- łagodny (3-10 mm);
- umiarkowany (10-20 mm);
- duży (>20 mm).

Stadium wstrząsu kardiogennego oceniano wg zmodyfikowanej definicji Towarzystwa Angiografii i Interwencji Sercowo-Naczyniowych (ang. Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, SCAI) (tab. 18) [253].

Tabela 18. Klasyfikacja stadium wstrząsu kardiogennego u dzieci według zmodyfikowanej skali SCAI.

Stadium	Charakterystyka kliniczna
A – zagrożony (at risk)	Ostra niewydolność serca, stabilność hemodynamiczna, prawidłowa perfuzja; obecne czynniki ryzyka rozwoju wstrząsu.
B – początkowy (beginning)	Niedociśnienie lub konieczność stosowania leków wazoaktywnych przy zachowanej perfuzji narządowej.
C – klasyczny (classic)	Wstrząs kardiogenny z niedociśnieniem wymagający leczenia lekami wazoaktywnymi lub obecne cechy hipoperfuzji (np. chłodne kończyny, mleczany >2 mmol/l).

D – pogarszający się (deteriorating)	Postępująca niestabilność hemodynamiczna pomimo leczenia; konieczność stosowania ≥ 2 leków wazoaktywnych lub mechanicznego wspomagania krążenia.
E – skrajny (extremis)	Zapaść krążeniowa wymagająca resuscytacji krążeniowo- oddechowej.

Dobowe monitorowanie rytmu serca metodą Holtera wykonywano przy użyciu rejestratorów Oxford® DMS300-3A oraz Schiller® Medilog FD12plus. Zapisy analizowano w sposób standaryzowany, a ich interpretacji dokonywał lekarz kardiolog. Oceniano minimalną, maksymalną i średnią częstość rytmu serca, obciążenie pobudzeniami ektopowymi oraz obecność zaburzeń rytmu i pauz.

Dobowe monitorowanie ciśnienia tętniczego (ABPM) przeprowadzano z zastosowaniem oscylometrycznych rejestratorów BTL® CardioPoint-ABPM oraz SunTech Medical® Oscar 2™. Do badania kwalifikowano pacjentów ≥ 120 cm wzrostu. W analizie uwzględniano średnie wartości ciśnienia skurczowego, rozkurczowego i średniego w całym okresie rejestracji oraz w podziale na okres dzienny i nocny, a także ładunek ciśnienia skurczowego oraz nocny spadek ciśnienia tętniczego.

Wynik katalogowano następująco:

- prawidłowy, gdy wartość ciśnienia skurczowego < 95 . centyla dla wieku, płci i wzrostu i ładunek SBP $< 25\%$;
- nieprawidłowy z podziałem na:
 - nadciśnienie zamaskowane, gdy wartość ciśnienia skurczowego ≥ 95 . centyla dla wieku, płci i wzrostu i ładunek $> 25\%$;
 - ciśnienie wysokie prawidłowe, gdy wartość ciśnienia skurczowego < 95 . centyla dla wieku, płci i wzrostu i ładunek SBP 25-50%;
 - nadciśnienie I/II stopnia, gdy wartość ciśnienia skurczowego były odpowiednio ≥ 95 . centyla + ≤ 5 mmHg powyżej 99. centyla dla wieku, płci i wzrostu / ≥ 99 . centyla + > 5 mmHg i ładunek $> 25/50\%$.

Spadek nocny ciśnienia uznawano za prawidłowy, gdy wynosił > 10 mmHg [354].

Na podstawie trzech niezależnych pomiarów nadciśnienie tętnicze stwierdzano, gdy ciśnienie tętnicze u dzieci <16 lat wynosiło >99. centyla dla wieku, płci i wzrostu, a ≥ 16 lat ≥ 140 mm Hg skurczowe lub 90 mm Hg rozkurczowe.

Tonometrię aplanacyjną wykonywano na aparacie SphygmoCor® EM4C i oceniano PWV (prędkość fali tętna) w centylach wg norm opracowanych przez Reusz i wsp. z 2010 r. Do badania kwalifikowano chłopców od 7 lat i/lub > 120 cm wzrostu oraz dziewczynki od 7 lat i/lub 115 cm wzrostu [355].

4.3.2. Ocena pulmonologiczna pacjentów.

Pacjentów klasyfikowano podmiotowo jako bezobjawowych lub objawowych, przy czym do objawów zaliczano duszność, kaszel oraz ból w klatce piersiowej. Oceny przedmiotowej dokonywano na podstawie badania fizykalnego, uwzględniając obecność patologicznych szmerów osłuchowych.

Saturację krwi tętniczej monitorowano z wykorzystaniem kardiomonitora Philips® IntelliVue X2.

Przezskłatkowe badanie ultrasonograficzne płuc (PBUP) wykonywano przy użyciu aparatu Philips® Affinity 70, z zastosowaniem głowicy konweksowej C5-1 oraz liniowej eL18-4. W ostrym okresie choroby badania były przeprowadzane przez lekarzy o największym doświadczeniu w ultrasonografii płuc w danym ośrodku (łącznie pięć osób).

Do scharakteryzowania wzorców PBUP zastosowano następujące definicje [356][357]:

- linie A: poziome, równoległe artefakty występujące w regularnych odstępach od linii opłucnej (opłucna trzewna i ścienna);
- objaw „ślizgania” (sliding sign) to dynamiczny artefakt powstający na linii opłucnej, w wyniku przemieszczania się zgodnie z akcją oddechową i zmianą objętości płuca, opłucnej płucnej względem nieruchomej opłucnej ściennej;
- linie B: hiperechogeniczne linie opłucnej, rozciągające się do dołu ekranu bez zanikania i poruszające się synchronicznie z oddychaniem;

- zespół śródmiąższowy: ≥ 3 artefakty linii B w jednej przestrzeni międzyżebrowej ocenianej przy podłużnym (względem długiej osi ciała) ustawieniu głowicy USG, pomiędzy którymi odległość jest nie mniejsza niż 7 mm;
- zespół śródmiąższowo-pęcherzykowy: liczne, ułożone w odległości mniejszej niż 3 mm lub zlewające się ze sobą artefakty linii B. Mogą tworzyć obraz tzw. białego płuca.
Określenia „zespół śródmiąższowy”, „zespół śródmiąższowo-pęcherzykowy” oraz „objaw białego płuca” używano w celu oceny różnego stopnia nasilenia zmian śródmiąższowych występujących w przebiegu kardiogennego obrzęku płuc (coraz większe uwodnienie miąższu płucnego z równoczesnym zmniejszeniem jego upowietrznienia);
- konsolidacja podopłucnowa: mały, trójkątny lub owalny, hipoechogeniczny obszar sąsiadujący z opłucną bez wzoru przypominającego tkankę;
- konsolidacja płatowa: duży, hipoechogeniczny obszar sąsiadujący z opłucną ze wzorem przypominającym tkankę i nieregularną granicą opłucnej;
- wysięk opłucnowy: płyn bezechowy lub hipoechogeniczny na zewnątrz miąższu płucnego. Ilość płynu w jamie opłucnowej oceniano na podstawie pomiaru grubości jego warstwy między linią opłucnej a powierzchnią płuca (próba oceny na wydechu);
- niedodma stwierdzana, gdy:
 - brak objawu „ślizgania” opłucnej;
 - brak typowego objawu „plaży”, ale obecne linie „T”;
 - zanika prawidłowa ruchomość przepony;
 - możliwe wystąpienie objawu „balotowania” płuca;
 - w fazie późnej niedodmy możliwe wystąpienie objawu „zwątrobiania płuc”.

Badania spirometryczne wykonywano używając MES Lungtest® 1000 u dzieci ≥ 6 lat.

Interpretacja wyniku badania spirometrycznego obejmowała analizę VC, FEV1 i FVC oraz wskaźnika Tiffeneau. Wynik uznawano za prawidłowy, jeśli mieścił się w przedziale od 5. do 95. centyla dla płci, wieku i wzrostu [358][359] i katalogowano go jako prawidłowy, obturację lub restrykcję.

Nieinwazyjną ocenę właściwości mechanicznych układu oddechowego techniką oscylacji wymuszonych wykonywano na aparacie Resmon PRO® u dzieci w wieku <6 lat lub ≥ 6 , które miały trudności z wykonaniem standardowej spirometrii.

Badania czynnościowe płuc wykonywały 3 przeszkolone osoby, a interpretację wykonywał specjalista chorób płuc dzieci według standardów European Respiratory Society [360]. Wyniki porównano z normatywnymi danymi dotyczącymi czynności płuc [361][362].

Niewydolność oddechową rozpoznawano na podstawie obecności w gazometrii krwi włosniczkowej hipoksemii z lub bez hiperkapnii ocenianej wg norm podanych w tabeli 19, przy braku wady serca z przeciekiem prawo-lewym lub naczyń krwionośnych, przy oddychaniu 21% tlenem ($FiO_2 = 0,21$) [363].

Tabela 19. Prawidłowe wartości gazometryczne krwi tętniczej, włosniczkowej i żyłnej.

	Krew tętnicza	Krew włosniczkowa	Krew żylna
pH	7,35 – 7,45	7,3 – 7,35	7,25 – 7,3
pCO₂ (mmHg)	35 – 45	40 – 45	45 – 50
pO₂ (mmHg)	> 60	40 – 60	30 – 45

Skróty: pH, wykładnik stężenia jonów wodorowych (odczyn kwasowo-zasadowy); pCO₂, prężność parcjalna dwutlenku węgla; pO₂, prężność parcjalna tlenu; mmHg, milimetry słupa rtęci.

4.3.3. Ocena nefrologiczna pacjentów.

Podmiotowo klasyfikowano pacjentów jako bezobjawowych lub objawowych (ból w okolicy lędźwiowej, objawy dyzuryczne, subiektywna ocena zmniejszenia diurezy). W Klinice oceniano diurezę dzieląc ją na prawidłową, oligurię, anurię lub poliurię wg ogólnie przyjętych zasad.

Funkcję nerek oceniano na podstawie szacowanego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR), obliczanego według zmodyfikowanego wzoru Schwartz na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy oraz wysokości ciała pacjenta [364][365].

Albuminurię zdefiniowano jako stosunek albuminy do kreatyniny w porcji moczu (ACR) ≥ 22 mg/g dla chłopców i ≥ 31 mg/g dla dziewcząt; leukocyturię jako >5 komórek w polu widzenia (w p.w.), a erytrocyturię jako >3 komórki w p.w.

Ocenę ultrasonograficzną nerek z przepływem przez naczynia nerkowe metodą Color Doppler przeprowadzało dwóch doświadczonych specjalistów w Pracowni Ultrasonografii Instytutu.

Ostre uszkodzenie nerek (acute kidney injury – AKI) rozpoznawano wg Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 (tab. 20) [366].

Tabela 20. Klasyfikacja ciężkości ostrego uszkodzenia nerek wg KDIGO 2012.

Stopień	Stężenie kreatyniny w surowicy	Diureza
1	wzrost 1,5–1,9× w stosunku do stężenia wyjściowego lub o $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ μ mol/l)	<0,5 ml/kg mc/h przez 6–12 h
2	wzrost 2,0–2,9× w stosunku do stężenia wyjściowego	<0,5 ml/kg mc/h przez ≥ 12 h
3	wzrost 3× w stosunku do stężenia wyjściowego lub kreatynina $\geq 4,0$ mg/dl ($\geq 353,6$ μ mol/l) lub rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego	<0,3 ml/kg mc/h przez ≥ 24 h lub bezmocz przez ≥ 12 h

4.3.4. Ocena gastroenterologiczna pacjentów.

Podmiotowo klasyfikowano pacjentów jako bezobjawowych lub objawowych (ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, brak apetytu, ubytek masy ciała; u niemowląt ponadto ocena długości karmienia/przyjmowanych objętości pokarmów), a przedmiotowo – na podstawie objawów otrzewnowych. Prowadzono bilans płynów przyjętych i wydalonych oraz ocenę kaloryczności posiłków przy dłuższym głodzeniu.

Dysfunkcję wątroby rozpoznawano, gdy poziom bilirubiny był >2 razy wyższe od górnej granicy normy dla danego wieku i/lub stężenie aminotransferazy alaninowej (ALT) >40 IU/ml i/lub aminotransferazy asparaginianowej (AST) >50 IU/ml. Wartości te przyjęto, ponieważ mieszczą się powyżej 97. centyla dla wszystkich grup wiekowych i obu płci, zgodnie z definicją Bussler i wsp. [367].

Obrazowanie ultrasonograficzne narządów jamy brzusznej wykonywali specjaliści z Pracowni Ultrasonografii. Oceniano wielkość narządów mięsaszowych zgodnie z wiekiem i wzrostem dziecka.

4.3.5. Ocena hematologiczna.

Podmiotowo i przedmiotowo klasyfikowano pacjentów jako bezobjawowych lub objawowych (bładość, osłabienie, wybroczyny, siniaczenie, krwawienia).

Limfopenię zdefiniowano jako liczbę limfocytów niższą niż norma, wg wieku:

- **u noworodków** <2 tysięcy/ μ l;
- **u niemowląt** (1-11 miesięcy) <4 tysięcy/ μ l;
- **u dzieci ≥ 1 roku** <1,5 tysiąca/ μ l.

Neutropenię jako wartości niższe niż:

- **u noworodków** <6 tysięcy/ μ l;
- **u niemowląt** (1-11 miesięcy) <1 tysięcy/ μ l;
- **u dzieci 1-8 lat** <1,5 tysiąca/ μ l;
- **u dzieci ≥ 8 lat** <1,8 tys/ μ l.

Niedokrwistość – według norm dla wieku, a trombocytopenię jako liczbę płytek krwi <150 tysięcy/ μ l.

4.3.6. Ocena neurologiczna.

Podmiotowo klasyfikowano pacjentów jako bezobjawowych lub objawowych (ból głowy, zawroty głowy, przeczulica, foto-/fonofobia, osłabienie, drażliwość, senność, apatia, zaburzenia świadomości, drgawki), a przedmiotowo – na podstawie objawów oponowych.

Świadomość oceniano wg skali AVPU:

- **A (Alert)** – przytomne: dziecko świadome, skupia uwagę i reaguje na bodźce odpowiednio do wieku, odpowiada na pytania;
- **V (Verbal)** – reagujące na głos: reaguje na bodźce głosowe, choć może nie być całkowicie przytomne;
- **P (Pain)** – reagujące na ból, np. delikatne dotknięcie;
- **U (Unresponsive)** – nieprzytomne: nie reaguje na żadne bodźce, nie ma reakcji na dotyk, dźwięk czy ból (np. w trakcie pobierania krwi).

W przypadkach wątpliwych pacjent konsultowany był przez specjalistę z Kliniki Neurologii i Epileptologii Instytutu. Jeśli sytuacja tego wymagała wykonywano punkcję lędźwiową z pobraniem płynu mózgowo-rdzeniowego na badanie ogólne, posiew, mleczany.

4.3.7. Ocena dermatologiczna.

Podmiotowo i przedmiotowo klasyfikowano pacjentów jako bezobjawowych lub objawowych (zmiany skórne, śluzówkowe, spojówkowe).

4.4. Zastosowane leczenie

Postępowanie terapeutyczne prowadzono zgodnie z aktualnymi w danym okresie zaleceniami eksperckimi dotyczącymi leczenia PIMS-TS, które ulegały modyfikacjom wraz z postępem wiedzy i publikacją kolejnych rekomendacji.

W analizie uwzględniono stosowane leczenie immunomodulujące, objawowe oraz przeciwinfekcyjne. Ocenie poddano w szczególności dawki stosowanych immunoglobulin dożylnych, stosowanie glikokortykosteroidów oraz leczenia wspomagającego, a także występowanie powikłań terapii i skuteczność leczenia, definiowaną na podstawie przebiegu klinicznego oraz zmian parametrów laboratoryjnych i obrazowych.

U chorych stosowano schemat leczenia indukcyjnego oparty na podaniu immunoglobulin dożylnych z lub bez glikokortykosteroidów, z jednoczesnym leczeniem objawowym i przeciwinfekcyjnym prowadzonym według wskazań klinicznych. W przypadku objawów niewydolności serca lub nerek dawkę immunoglobulin podawano w dawkach podzielonych. Wlew poprzedzano premedykacją. Szczegółowe schematy leczenia oraz odpowiedź na terapię przedstawiono w rozdziale Wyniki.

Na potrzeby analizy przyjęto następujące definicje stosowanych dawek glikokortykosteroidów: niską do umiarkowanej dawkę definiowano jako metylprednizolon w dawce 1-2 mg/kg mc/dobę, natomiast terapię pulsową jako podanie metylprednizolonu w dawce 10-30 mg/kg mc/dobę przez 3-5 dni.

Oporność na IVIG porównano wg różnych skal stosowanych w chorobie Kawasaki:

- Kobayashi [368];
- Sano [369];
- Egami [370];
- formosa score [371];
- San Diego [372].

4.5. Metody statystyczne

Analizę statystyczną przeprowadzono w celu charakterystyki badanej populacji, oceny różnic pomiędzy wyodrębnionymi grupami pacjentów, identyfikacji czynników związanych z ciężkim przebiegiem choroby oraz oceny wartości prognostycznej wybranych parametrów klinicznych, laboratoryjnych i obrazowych. Ze względu na obserwacyjny charakter badania oraz ograniczoną liczebność części analizowanych podgrup, część wyników miała charakter eksploracyjny i hipotezotwórczy.

Zmienne ciągłe przedstawiano jako średnią i odchylenie standardowe (SD) w przypadku rozkładu zbliżonego do normalnego lub jako medianę wraz z rozstępem międzykwartylowym (IQR) oraz wartościami skrajnymi (min–max) w przypadku rozkładów odbiegających od normalnego. Zmienne jakościowe prezentowano jako liczebności i odsetki.

Normalność rozkładów oceniano na podstawie analizy rozkładu danych oraz charakteru zmiennych. Ze względu na niespełnienie założeń rozkładu normalnego dla większości analizowanych parametrów oraz niewielką liczebność części podgrup, w analizach porównawczych stosowano głównie metody nieparametryczne.

Do porównań dwóch grup dla zmiennych ciągłych wykorzystywano test U Manna-Whitneya, natomiast dla zmiennych jakościowych test χ^2 Pearsona lub – w przypadku niespełnienia założeń tego testu – dokładny test Fishera. W analizach obejmujących więcej niż dwie grupy stosowano test Kruskala-Wallisa dla zmiennych ciągłych oraz test χ^2 lub dokładny test Fishera dla zmiennych jakościowych, zależnie od liczebności podgrup i liczby obserwacji w poszczególnych komórkach tabel kontyngencji.

Oprócz wartości p raportowano miary wielkości efektu, umożliwiające ocenę znaczenia klinicznego obserwowanych różnic. W zależności od charakteru analizowanych zmiennych stosowano współczynnik d Cohena, współczynnik V Craméra, współczynnik r dla testów nieparametrycznych oraz współczynnik Cliffa (Cliff's delta). Ewaluacji wielkości efektu przeprowadzano zgodnie z przyjętymi kryteriami interpretacyjnymi.

Identyfikację czynników związanych z ciężkim przebiegiem choroby przeprowadzono z wykorzystaniem modeli regresji logistycznej. W pierwszym etapie wykonywano analizy jednoczynnikowe, a następnie budowano modele wieloczynnikowe. Ze względu na niewielką liczbę zdarzeń oraz możliwość wystąpienia (quasi-)pełnej separacji danych

zastosowano penalizowaną regresję logistyczną Firtha, pozwalającą na uzyskanie stabilnych i nieobciążonych estymacji parametrów modelu. Wyniki przedstawiano jako ilorazy szans (OR) wraz z 95% przedziałami ufności (95% CI).

W celu oceny wartości diagnostycznej i prognostycznej wybranych parametrów klinicznych i laboratoryjnych przeprowadzono analizę krzywych ROC (Receiver Operating Characteristic). Zdolność dyskryminacyjną oceniano na podstawie pola pod krzywą (AUC), a optymalne punkty odcięcia wyznaczano z wykorzystaniem indeksu Youdena. Dodatkowo analizowano czułość i swoistość parametrów dla wybranych wartości granicznych, z uwzględnieniem ich potencjalnej użyteczności klinicznej.

Porównania modeli predykcyjnych przeprowadzano z wykorzystaniem kryterium informacyjnego Akaike (AIC) oraz współczynnika pseudo- R^2 Nagelkerke'a, co umożliwiało ocenę jakości dopasowania modeli oraz ich zdolności wyjaśniania zmienności zmiennej zależnej.

W celu identyfikacji podgrup pacjentów o podobnych profilach kliniczno-laboratoryjnych zastosowano analizę latentnych klas (Latent Class Analysis, LCA), stanowiącą metodę eksploracyjną umożliwiającą obiektywizację wyodrębnionych fenotypów klinicznych.

Analizy zmian w czasie oraz trendów, w tym oceny zmian częstości wybranych zjawisk w kolejnych okresach obserwacji, przeprowadzano z wykorzystaniem metod nieparametrycznych oraz testów trendu dla zmiennych jakościowych, w tym testu Cochran-Armitage.

Wszystkie testy statystyczne były dwustronne, a za poziom istotności statystycznej przyjęto wartość $p < 0,05$. W interpretacji wyników szczególny nacisk położono nie tylko na istotność statystyczną, lecz również na wielkość efektu oraz znaczenie kliniczne obserwowanych zależności. Przy analizie wyników uwzględniano fakt, że w badaniach klinicznych o ograniczonej liczebności brak istotności statystycznej nie wyklucza istnienia zależności o potencjalnym znaczeniu praktycznym. Z tego względu interpretacja rezultatów opierała się na łącznej ocenie wartości p , miar wielkości efektu oraz spójności obserwowanych zależności z obrazem klinicznym i aktualną wiedzą medyczną.

Analizy statystyczne przeprowadzono z wykorzystaniem oprogramowania Statistica (TIBCO Software Inc., USA), Jamovi (The Jamovi Project), MedCalc Statistical Software (MedCalc Software Ltd., Ostenda, Belgia) oraz środowiska R (R Foundation for Statistical Computing, Wiedeń, Austria).

V.

Wyniki i interpretacja

5.1. Charakterystyka populacji, wywiad osobniczy i rodzinny

W okresie od 1 listopada 2020 r. do 30 kwietnia 2024 r. w Klinice Pediatrii, Immunologii i Nefrologii Instytutu „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi hospitalizowano 104 dzieci z podejrzeniem zespołu PIMS-TS, ale jedynie 58 spełniało kryteria rozpoznania choroby. U 54 rozpoznanie postawiono w ICZMP. Czworo pacjentów zostało przekierowanych z innych ośrodków po fazie ostrych objawów celem oceny powikłań wczesnych i późnych (11-miesięczna pacjentka przekazana w 13. dobie choroby w stanie dobrym, 4-letnia pacjentka po 3 miesiącach od zachorowania z utrzymującymi się objawami centralnego porażenia n. VII, IX i XII, 7-letnia pacjentka po 4 miesiącach od zachorowania z poszerzeniem RCA Z-score 2,7 oraz 15-letni pacjent po 3 miesiącach od zachorowania z utrzymującym się tętniakiem RCA Z-score 4,18). U tych pacjentów wszelkie dane kliniczne oraz wyniki badań uzupełniono na podstawie wywiadu i dokumentacji medycznej.

Badana populacja była w wieku od 4 miesięcy do 17 lat i 4 miesięcy (średnia 6 lat i 10 miesięcy, mediana 6 lat), większość stanowili chłopcy (38/58; 66%). Wśród dziewczynek średni wiek zachorowania wynosił 5 lat i 9 miesięcy, a chłopców 7 lat i 5 miesięcy. Jedynie dwójka pacjentów była narodowości niepolskiej (1 romskiej, 1 ukraińskiej). Trzydzieścioro siedmioro mieszkało w miastach, a 21 na wsi.

W celach analitycznych pacjentów podzielono na dwie grupy wiekowe: <5. roku życia ($n = 20$) i ≥ 5 . roku życia ($n = 38$) z uwagi na istotne różnice rozwojowe i kliniczne pomiędzy badanymi grupami (tab. 21).

Tabela 21. Charakterystyka socjodemograficzna badanej populacji oraz analiza porównawcza grup wiekowych.

Zmienna	<5 lat ($n = 20$)	≥ 5 lat ($n = 38$)	Test statystyczny	p	Wielkość efektu
Wiek (miesiące)	$33,4 \pm 9,1$	$108,0 \pm 21,5$	t-Studenta	$< 0,001$	$d = 4,2$

Płeć – chłopcy, <i>n</i> (%)	12 (60,0)	26 (68,4)	χ^2 Pearsona	0,72	$V = 0,05$
Płeć – dziewczęta, <i>n</i> (%)	8 (40,0)	12 (31,6)			
Miejsce zamieszkania – miasto, <i>n</i> (%)	12 (60,0)	25 (65,8)	χ^2 Pearsona	0,88	$V = 0,02$
Miejsce zamieszkania – wieś, <i>n</i> (%)	8 (40,0)	13 (34,2)			
Narodowość – polska, <i>n</i> (%)	20 (100)	36 (94,7)	Fishera*	0,54	—
Przechorowanie COVID-19 – tak, <i>n</i> (%)	3 (15,0)	12 (31,6)	Fishera	0,21	OR = 2,6
Przechorowanie COVID-19 – nie, <i>n</i> (%)	7 (35,0)	17 (44,7)			
Brak danych dot. COVID-19, <i>n</i> (%)	10 (50,0)	9 (23,7)			

Dane przedstawiono jako średnia $\pm$ SD lub liczebność (odsetek).

d – współczynnik Cohena; V – współczynnik Craméra; OR – iloraz szans.

* test Fishera zastosowano ze względu na małe liczebności.

Analiza porównawcza wykazała istotną statystycznie różnicę wieku pomiędzy grupami (<5 lat vs ≥ 5 lat) z bardzo dużą wielkością efektu ($d = 4,2$), co potwierdza zasadność przyjętego podziału badanej populacji.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami wiekowymi w zakresie płci ani miejsca zamieszkania (test χ^2 Pearsona, $p > 0,05$). Niskie wartości współczynnika V Craméra ($< 0,1$) wskazują na bardzo małą siłę efektu, co świadczy o wysokiej jednorodności badanej próby.

W obu grupach dominowała narodowość polska, a niska liczebność dzieci innej narodowości uniemożliwiała przeprowadzenie wiarygodnych analiz porównawczych.

U 57 dzieci udało się ustalić wywiad zakaźny; 16 miało jakiegokolwiek objawy COVID-19 (8 przebieg skąpoobjawowy pod postacią nieżytu górnych dróg oddechowych lub zapalenia krtani; 8 – pełnoobjawowy z gorączką, osłabieniem i bólami mięśni) – średnio

40,5 dnia przed zachorowaniem na PIMS-TS (min 14, max 139 dni wcześniej).

Dwudziestoro jeden pacjentów miało bliski kontakt z osobą chorą na COVID-19 – najczęściej rodzicem/dziadkami średnio 41,3 dnia wcześniej (min 14, max 72 dni),

1 dziecko bez objawów chorobowych przebywało 4 tygodnie wcześniej na kwarantannie, a u 2 pacjentów potwierdzono infekcję SARS-CoV-2 testem antygenowym lub RT-PCR z powodów środowiskowych pomimo braku objawów. U 18 osób wywiad nie wskazywał na możliwość zakażenia wirusem.

W odniesieniu do przechorowania COVID-19 zaobserwowano tendencję do częstszego występowania/potwierdzenia zakażenia w grupie dzieci ≥ 5 lat (OR = 2,6), co wynikało z powszechniejszych badań w tej grupie wiekowej. Jednak zależność ta nie osiągnęła istotności statystycznej ($p = 0,21$).

W badanej populacji 52 pacjentów miało dodatnie jakiekolwiek przeciwciała p/SARS-CoV-2 (w klasie IgG – 48, w klasie IgM – 14 i w IgA – 14). Nie stwierdzono obecności jedynie IgA i/lub IgM bez IgG.

U 4 dzieci w pierwszych dniach hospitalizacji nie stwierdzono obecności przeciwciał w żadnej z klas, jednak wobec typowych objawów zastosowano dedykowane dla PIMS-TS leczenie – u nich przeciwciała wykryto w kontroli (po 4-90 dniach).

Spośród 25 dzieci, u których występowały choroby współistniejące, 4 było otyłych, 1 miało nadwagę, a 6 niedobór masy ciała. U 6 stwierdzono atopię (astmę u 1, AZS u 1, ABMK u 1, pyłkowicę u 3), dwoje miało stwierdzoną niedoczynność tarczycy, 2 padaczkę, 2 nawracające infekcje dróg oddechowych, 2 urodzonych było przedwcześnie. Pozostałe obciążenia u pojedynczych pacjentów: stan po częściowej resekcji guza OUN, autyzm, zespół Angelmana, mikrodelecja 1q44, niedokrwistość, stan po nefrektomii i lobektomii z powodu torbieli, stan po operacji wodogłowia w niemowlęctwie. Jedna pacjentka była w trakcie leczenia propranololem z powodu naczyńniaka jamistego. Troje pochodziło z ciąży bliźniaczej; nie obserwowano występowania rodzinnego PIMS-TS.

Jedna pacjentka otrzymała wcześniej dwie dawki szczepionki p/SARS-CoV-2 (Comirnaty®), w tym II dawkę na dobę przed wystąpieniem objawów PIMS-TS. Drugi pacjent – pojedynczą dawkę (Comirnaty®) ok. miesiąc przed zachorowaniem.

Obciążony wywiad rodzinny obejmujący wstępnych w linii prostej do 2 pokoleń (rodzice i dziadkowie), krewnych w drugim (rodzeństwo) i w trzecim stopniu pokrewieństwa (rodzeństwo rodziców), stwierdzono u 18 dzieci. Najczęściej występowała choroba Hashimoto u matki (4) lub babci (1), atopia u rodziców (4) lub babci (1) i rodzeństwa (1), choroby onkologiczne (3), łuszczyca u rodziców (2), a z pozostałych wymieniano bielactwo (1), stwardnienie rozsiane (1), padaczkę (1), SLA/RZS (1), kardiomiopatię, mutację V Leiden, dnę moczanową (1) i kamicę układu moczowego (1). U 4 osób obciążenie pochodziło z co najmniej dwóch linii.

5.2. Nieprawidłowości w badaniu podmiotowym, przedmiotowym oraz w badaniach laboratoryjnych i obrazowych w ostrej fazie choroby

5.2.1. Zgłaszane objawy.

Pacjenci byli przyjmowani do Kliniki po średnio 4,8 dniach trwania objawów (1-13 dni).

Przy przyjęciu wszyscy gorączkowali (min 38°C, max 41°C, średnia = mediana 40°C).

Objawy ze strony przewodu pokarmowego były zgłaszane przez 52 dzieci (90%), z układu nerwowego przez 46 (79%), sercowo-naczyniowego przez 40 (69%), moczowo-płciowego przez 24 (36%) i oddechowego przez 13 (22%).

Do najczęstszych odnotowanych pojedynczych objawów należały: znaczne osłabienie (58/100%), zmiany skórne (48/83%) (zdz. 1-4), nieropne zapalenie spojówek (43/74%), wylew podspojówkowy (zdz. 5, 6), obrzęki (39/67%), bóle brzucha (37/64%), wymioty (36/62%) i biegunka (19/33%) oraz zmniejszenie diurezy (21/36%) (ryc. 12).

Zdjęcie 1. Gruboplamista wysypka na kończynie górnej.



Źródło: dokumentacja fotograficzna własna, wykorzystana za pisemną zgodą rodziców/opiekunów prawnych.

Zdjęcie 2. Wysypka o charakterze plamisto-siateczkowatym.



Źródło: dokumentacja fotograficzna własna, wykorzystana za pisemną zgodą rodziców/opiekunów prawnych.

Zdjęcie 3. Dobrze odgraniczone, nieregularne, różowo-czerwone plamy na tułowi, bez wyraźnego złuszczenia i pęcherzy.



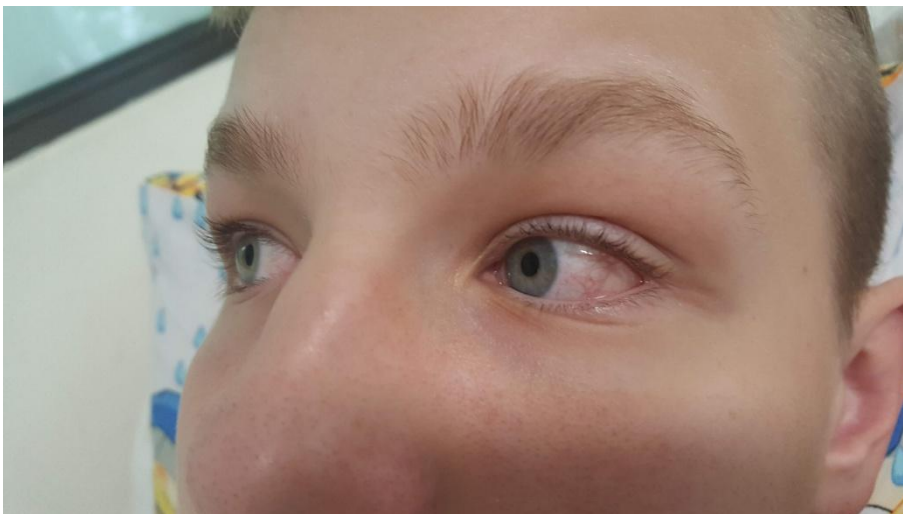
Źródło: dokumentacja fotograficzna własna, wykorzystana za pisemną zgodą rodziców/opiekunów prawnych.

Zdjęcie 4. Drobnoplamisto-grudkowe zmiany symetrycznie rozmieszczone na obu dłoniach, obejmujące powierzchnie dłoniowe i palce.



Źródło: dokumentacja fotograficzna własna, wykorzystana za pisemną zgodą rodziców/opiekunów prawnych.

Zdjęcie 5. Nieropne zapalenie spojówek z łagodnym nastrzyknięciem.



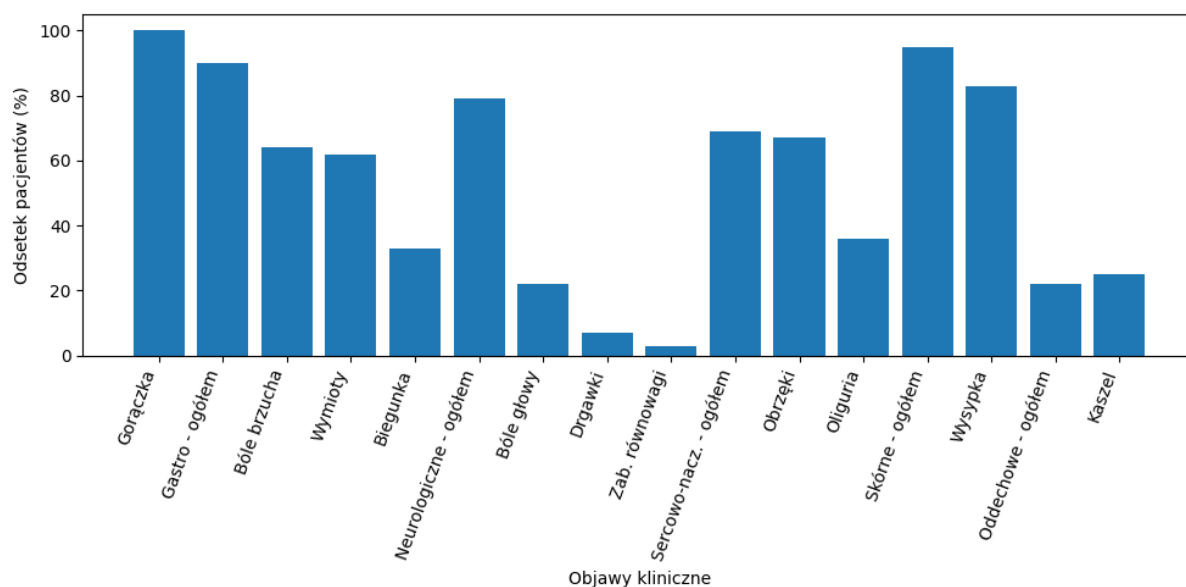
Źródło: dokumentacja fotograficzna własna, wykorzystana za pisemną zgodą rodziców/opiekunów prawnych.

Zdjęcie 6. Nieropne zapalenie spojówek z wylewem podspojówkowym.



Źródło: dokumentacja fotograficzna własna, wykorzystana za pisemną zgodą rodziców/opiekunów prawnych.

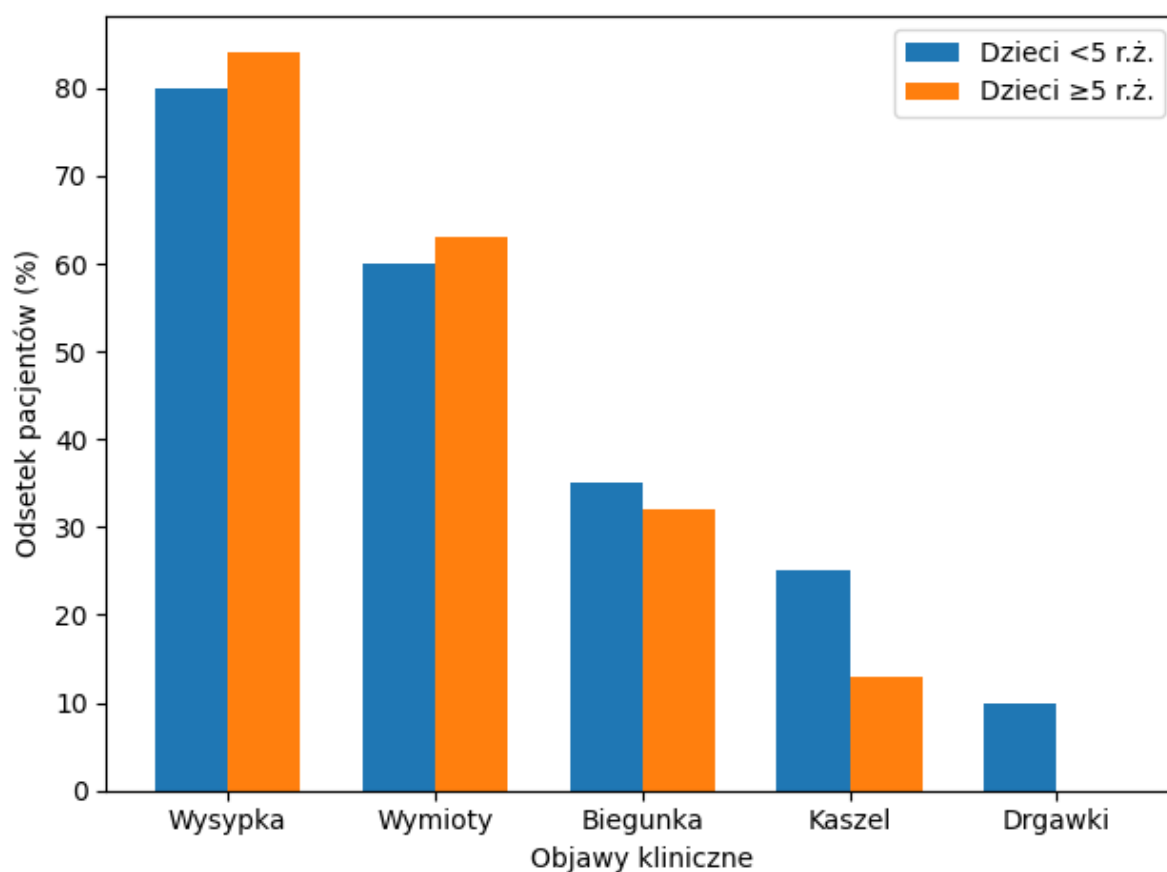
Rycina 12. Częstość objawów klinicznych przy przyjęciu u dzieci z PIMS-TS.



W grupie młodszych pacjentów, tzn. <5 . r.ż., najczęściej opiekunowie raportowali zmiany skórno-słuzówkowe: wysypkę, obrzęki, zapalenie spojówek (odpowiednio u 16/80%, 14/70% i 13/65%) oraz objawy nieżytu żołądkowo-jelitowego (wymioty 12/60%, biegunka 7/35%) z oligurią (8/40%). W tej grupie, w porównaniu z dziećmi ≥ 5 . r.ż., obserwowano częściej kaszel (25 vs 13%), drgawki (10 vs 0%) i zaburzenia równowagi (5 vs 0%).

Wśród starszych dzieci (≥ 5 . r.ż.) dominowały objawy skórne (wysypka 32/84%, zapalenie spojówek 30/79%, obrzęki 25/66%) i ze strony przewodu pokarmowego (ból brzucha 30/79%, wymioty 24/63%, biegunka 12/32%) ze zmniejszoną diurezą (13/34%). Tutaj częściej zgłaszano światłowstręt, zaburzenia widzenia czy szczękoscisk (21 vs 10%), bóle głowy (13 vs 0%), ból i obrzęk prącia i moszny (21 vs 10%), a także zaparcia (3 vs 0%). Część z tych różnic wynikała najprawdopodobniej z umiejętności zwerbalizowania problemu przez starsze dzieci (ryc. 13).

Rycina 13. Porównanie częstości wybranych objawów klinicznych u dzieci <5 r.ż. i ≥ 5 r.ż. z PIMS-TS.



5.2.2. Badanie przedmiotowe.

W badaniu przedmiotowym przy przyjęciu zwracały uwagę: nadmiernie ucieplone powłoki skórne (temp. $\geq 39^{\circ}\text{C}$ u 91% dzieci; częściej starszych 92 vs 85%), tachykardia (79%), hipotensja (52%; częściej u starszych 61 vs 35%), oliguria (33%), patologiczne szmery

oddechowe ze ściszeniem i asymetrią (odpowiednio 28, 14 i 9%) oraz spadkami saturacji (14%; u 1/5 młodszych pacjentów), a także objawy oponowe (19%, ale u niemal ¼ dzieci ≥ 5 . rż.).

Średnia akcja serca wynosiła 140 ud./min (max 280 ud./min), u dwojga obserwowano przejściową bradykardię do 40 ud./min. Niższe desaturacje występowały u młodszych dzieci (min. 70% u pacjenta, który rozwinął ARDS), a głębsze hipotensje u starszych (tab. 22).

Tabela 22. Wybrane parametry kliniczne przy przyjęciu w zależności od grupy wiekowej.

Parametr	<5 lat (<i>n</i> = 20)	≥ 5 lat (<i>n</i> = 38)	Test*	<i>p</i>	Wielkość efektu
Częstość akcji serca (ud./min)	132 (110–160)	102 (80–140)	U Manna–Whitneya	< 0,001	<i>r</i> = 0,62
Częstość oddechów (/min)	32 (24–48)	20 (14–30)	U Manna–Whitneya	< 0,001	<i>r</i> = 0,58
Saturacja O ₂ (%)	96 (90–99)	97 (92–100)	U Manna–Whitneya	0,18	<i>r</i> = 0,17
Tachykardia, <i>n</i> (%)	14 (70,0)	15 (39,5)	χ^2	0,03	<i>V</i> = 0,31
Tachypnoe, <i>n</i> (%)	13 (65,0)	11 (28,9)	χ^2	0,01	<i>V</i> = 0,36
Temperatura ciała (°C)	38,2 (37,0–40,1)	38,0 (36,8–39,8)	U Manna–Whitneya	0,41	<i>r</i> = 0,09

Dane przedstawiono jako mediana (min–max) lub *n* (%).

r – miara wielkości efektu dla testów nieparametrycznych; *V* – współczynnik Craméra.

* Zastosowano test U Manna–Whitneya ze względu na brak normalności rozkładów.

Częstość występowania tachykardii i tachypnoe była istotnie wyższa w grupie młodszej (*p* = 0,03 oraz *p* = 0,01), z umiarkowaną do dużej siły efektu (*V* = 0,31–0,36). Wyniki te są zgodne z fizjologicznymi różnicami rozwojowymi, ale mogą również odzwierciedlać większą podatność młodszych dzieci na dynamiczną odpowiedź układu krążeniowo-oddechowego w przebiegu ostrej choroby.

5.2.3. Badania laboratoryjne.

Spośród nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych w ostrej fazie choroby przeważała leukocytoza (max 43,93 tys/ μ l, mediana 11,02 tys/ μ l), przy czym ≥ 30 tys/ μ l obserwowano tylko w starszej grupie dzieci (8%). Leukopenia była rzadkością (5%), ale limfopenię odnotowano w 78% przypadków – głównie u starszych (89 vs 55%). Neutropenia wystąpiła tylko u 1 pacjenta, nie stwierdzono żadnej agranulocytozy. Średnia liczba płytek krwi wynosiła 186 tys/ μ l i była niższa u dzieci starszych (148 vs 245 tys/ μ l).

Trombocytopenię obserwowano u 57% pacjentów, nieco częściej u młodszych (65 vs 53%), a ciężką małopłytkowość, tzn. < 50 tys/ μ l, łącznie u 3 chłopców w wieku 3, 4,5 oraz 10 lat. Znacząco wysokie wskaźniki zapalne (CRP, PCT, ferrytyna, IL-6) były częstsze u młodzieży. U wszystkich podopiecznych były poza wartościami referencyjnymi, poza jedną pacjentką przyjętą w 12. dobie choroby.

Wysokie wskaźniki uszkodzenia mięśnia sercowego stwierdzono u 57 z 58 pacjentów (mediana NT-proBNP 5 252 pg/ml, przy stosunkowo niskiej TnT 13,4 pg/ml).

Hipoalbuminemia (< 3 g/l) i hipertriglicerydemia (> 199 mg/dl) wystąpiły odpowiednio w 85% i 50% przypadków.

Ponad połowa pacjentów miała znacząco podwyższone transaminazy (ALT > 40 IU/ml 55%, AST > 50 IU/ml 57%; max wartości odpowiednio 3 087 i 6 997 IU/ml u pacjenta z ciężką niewydolnością krążenia). Tylko u 4 wystąpiły laboratoryjne cechy ostrego uszkodzenia trzustki.

Średnie stężenie kreatyniny w całej grupie wynosiło 0,79 mg/dl, a eGFR 11,35 ml/min/1,73 m². Stężenie kreatyniny powyżej normy odnotowano u 17% pacjentów (u nich średnia wynosiła 2,42 mg/dl, a eGFR 34,6 ml/min/1,73 m²), częściej u starszych dzieci. Kryteria ostrego uszkodzenia nerek wg KDIGO w stadium 3 spełniały 2 osoby: niespełna 10-letni chłopiec (kreatynina 7,15 mg/dl, eGFR 8,2 ml/min/1,73 m²) oraz 14-letnia dziewczynka (kreatynina 4,17 mg/dl, eGFR 17 ml/min/1,73 m²).

Nieprawidłowości w badaniu ogólnym moczu pod postacią leuko-, erytrocyturii, białko- i wałeczkomoczu stwierdzono odpowiednio w 81%, 62%, 59% oraz 29%. Natomiast wolna od zajęcia układu moczowego była 1/3 badanej populacji (19 dzieci, 33%).

Porównanie wybranych parametrów laboratoryjnych i czynnościowych przedstawiono w tabeli 23.

Tabela 23. Porównanie wybranych parametrów laboratoryjnych między grupami wiekowymi.

Parametr	< 5 lat	≥ 5 lat	<i>p</i>	Wielkość efektu
WBC (tys/ μ l)	10,59 (4,93–22,43)	7,92 (3,31–43,93)	0,126	<i>r</i> = 0,20
Limfocyty (tys/ μ l)	1,31 (0,46–7,49)	0,81 (0,00–2,53)	0,001	<i>r</i> = 0,52
PLT (tys/ μ l)	102 (20–1123)	138 (42–412)	0,634	<i>r</i> = 0,06
CRP (mg/l)	15,76 (0,5–42,27)	20,92 (4,8–42,96)	0,100	<i>r</i> = 0,22
PCT (ng/ml)	4,66 (0,07–40,81)	5,87 (0,45–100,0)	0,488	<i>r</i> = 0,10
Ferrytyna (μ g/l)	469,8 (112,1–1287,0)	627,1 (151,2–2239,0)	0,168	<i>r</i> = 0,22
LDH (mg/l)	318 (141–404)	293 (196–4985)	0,856	<i>r</i> = 0,03
D-dimery (mg/l)	5500 (1404–129423)	4830 (810–63618)	0,388	<i>r</i> = 0,12
Albumina (g/l)	2,6 (1,9–3,5)	2,6 (1,0–4,1)	0,753	<i>r</i> = 0,05
Kreatynina (mg/dl)	0,31 (0,19–1,02)	0,57 (0,21–7,15)	< 0,001	<i>r</i> = 0,60
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	145,0 (41,3–176,0)	103,3 (8,2–265,5)	0,090	<i>r</i> = 0,30
NT-proBNP (ng/l)	5383 (98–35 000)	5120 (422–70 000)	0,993	<i>r</i> = 0,01
Z-log NT-proBNP	4,35 (-0,32–6,94)	5,29 (2,40–8,23)	0,113	<i>r</i> = 0,27
EF (%)	66 (24–81)	61 (28–78)	0,123	<i>r</i> = 0,26

Dane przedstawiono jako medianę (min–max). W przypadku pacjentów z wieloma pomiarami analizie podlegały wartości skrajne (minimalne lub maksymalne) dla każdego pacjenta. Do porównań między grupami wiekowymi zastosowano test U Manna–Whitneya. Wielkość efektu oszacowano przy użyciu współczynnika *r* (rank-biserial correlation), interpretowanego zgodnie z kryteriami Cohena.

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami wiekowymi w zakresie wartości WBC, liczby płytek krwi, stężenia CRP ani D-dimerów. Pomimo że w grupie dzieci starszych wartości wskaźników zapalnych osiągały wyższe maksima, to wielkości efektu były małe lub znikome, co wskazuje na podobny profil nieswoistej odpowiedzi zapalnej

niezależnie od wieku. Kluczowe różnice dotyczyły raczej odpowiedzi komórkowej (głębsze limfopenie u starszych) i nerkowej (częstsze objawy AKI u starszych). Odpowiedź sercowa (NT-proBNP, EF, skala Rossa) była względnie niezależna od wieku.

Pomimo szerokiej diagnostyki różnicowej (posiewy krwi, moczu, kału, badania serologiczne w kierunku m.in. EBV, HSV, CMV, Mycoplasma pneumoniae oraz testy antygenowe w kierunku rota-, adeno-, norowirusów w kale i RSV, grypy A i B w drogach oddechowych), jedynie u 6 dzieci stwierdzono dodatkowy czynnik mikrobiologiczny (1x Mycoplasma pneumoniae IgM, 1x EBV IgM, 1x Ag norowirusów w kale, 1x Staphylococcus aureus w kale, 1x Staphylococcus epidermidis w PMR /uznane za zanieczyszczenie z uwagi na prawidłowy wynik badania ogólnego PMR/, 1x Candida parapsilosis w rurce intubacyjnej).

Podstawowy profil immunologiczny (immunoglobuliny A i M oraz G, a także składowe C3 i C4 dopełniacza) badano w ostrej fazie u odpowiednio: 38, 39, 44 i 36 pacjentów, przed rozpoczęciem leczenia. W pozostałych przypadkach albo zdecydowano o odstąpieniu od badań z uwagi na ciężki stan kliniczny i niedokrwistość, albo opiekunowie nie wyrazili zgody na pobranie nadliczbowych próbek krwi w ostrej fazie choroby. Dodatkowe parametry pod postacią subpopulacji limfocytów zbadano u 16 dzieci, podklas IgG u 13, a anty-HBs u 22.

Wyniki wykazały hipogammaglobulinemię u 45% badanych, najczęściej w zakresie IgG1, obniżone poszczególne subpopulacje limfocytów u 50 do 81% (jednoczesne obniżenie wszystkich subpopulacji u 35%), a niewystarczającą ilość anty-HBs u 9% (tab. 24).

Tabela 24. Częstość obniżenia parametrów immunologicznych oraz wartości IL-6 w zależności od wieku.

Parametr	<5 lat	≥5 lat	OR	<i>p</i>
IgG	2 / 16	18 / 28	0,08	<0,001
IgA	0 / 12	2 / 26	0,00	0,49
IgM	0 / 14	2 / 25	0,00	0,48
C3 dopełniacza	2 / 12	4 / 24	1,00	1,00

C4 dopełniacza	0 / 12	0 / 24	—	1,00
CD3+	4 / 6	8 / 10	0,50	0,604
CD3+, CD4+	4 / 6	7 / 10	0,86	1,000
CD3+, CD8+	5 / 6	8 / 10	1,25	1,000
Limfocyty B	3 / 6	5 / 10	1,00	1,000
NK	4 / 6	6 / 10	1,33	1,000
IgG1	0 / 3	3 / 10	0,00	0,528
IgG4	0 / 3	2 / 10	0,00	1,000
anty-HBs*	1 / 9	1 / 13	1,50	1,000
IL-6[^] [pg/ml]	11; 8,65 (4,92–74,40)	23; 111,1 (24,89–358,4)	—	0,002

* anty-HBs jako miernik odpowiedzi na szczepienie p/HBV.

[^] Dane przedstawiono jako liczba oznaczeń oraz mediana (zakres międzykwartylowy, IQR).

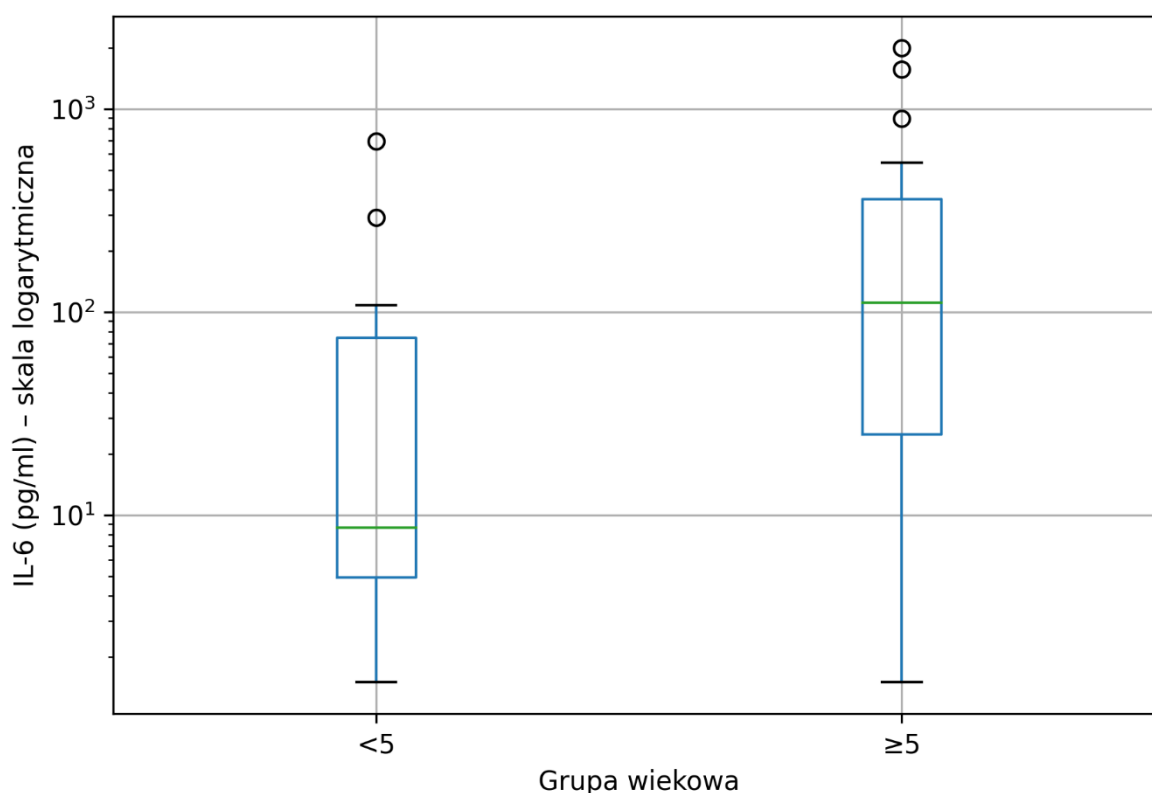
Skróty: anty-HBs; przeciwciała przeciwko antygenowi powierzchniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B, C3, C4; składnik C3 lub C4 układu dopełniacza, CD; cluster of differentiation, CD3+; limfocyty T (marker CD3), CD4+; limfocyty T pomocnicze (T helper), CD8+; limfocyty T cytotoksyczne, IgA, IgM, IgG; immunoglobulina A, M lub G, IgG1, IgG4; podklasa immunoglobuliny G1 lub G4, IL-6; interleukina 6, NK; komórki natural killer, OR; iloraz szans (odds ratio), *p*; poziom istotności statystycznej.

Do porównań między grupami zastosowano test χ^2 lub dokładny test Fishera dla zmiennych jakościowych oraz test U Manna-Whitneya dla zmiennych ilościowych. Wartości $p < 0,05$ uznano za istotne statystycznie.

U nielicznych dzieci hospitalizowanych w ostrym okresie PIMS-TS, u których oceniono parametry immunologiczne, obserwowano zaburzenia odporności komórkowej (najczęściej pod postacią limfopenii CD8+) i humoralnej, jednak częstość tych niedoborów nie różniła się istotnie pomiędzy grupami wiekowymi. Jedynie obniżone stężenie IgG występowało istotnie rzadziej u dzieci <5. roku życia w porównaniu do starszych pacjentów (2/16 vs 18/28; OR = 0,08; $p < 0,001$).

Analiza stężeń IL-6, uwzględniająca maksymalne wartości oznaczone w trakcie hospitalizacji, wykazała znaczne zróżnicowanie odpowiedzi zapalnej pomiędzy pacjentami. U pacjentów w wieku ≥ 5 lat stężenia były istotnie wyższe niż u młodszych dzieci (<5 lat) (111,1 vs 8,65 pg/ml; $p = 0,002$), co wskazywało na bardziej nasiloną odpowiedź zapalną w starszej grupie wiekowej (ryc. 14).

Rycina 14. Stężenie IL-6 w zależności od wieku (maksimum per pacjent).



Przedstawiono maksymalne wartości IL-6 oznaczone w trakcie hospitalizacji dla każdego pacjenta.

Dane zaprezentowano w skali logarytmicznej jako medianę oraz rozstęp międzykwartylowy.

5.2.4. Badania obrazowe.

W celu wstępnej oceny zaawansowania procesu zapalnego i zajęcia narządowego, przeprowadzono u każdego pacjenta badania obrazowe (usg płuc, jamy brzusznej, echo serca, rzadziej rtg lub TK klatki piersiowej, brzucha lub głowy) oraz czynnościowe (ekg).

U 41 dzieci (71%) stwierdzono jakiekolwiek patologiczne zmiany w przezklatkowym badaniu **ultrasonograficznym płuc**: zespoły śródmiąższowe, śródmiąższowo-pęcherzykowe, konsolidacje zapalne, niedodmę i/lub obecność płynu w jamach opłucnowych; jedynie u 6 (10%) zobrazowane zmiany były nieistotne klinicznie, a u 3 (5%) usg płuc było prawidłowe. Ośmioro (13%) nie miało wykonywanego badania.

Przezklatkowe badanie ultrasonograficzne płuc często było badaniem rozstrzygającym, potwierdzającym zajęcie wielonarządowe, a co za tym idzie – i rozpoznanie.

W badaniu **echokardiograficznym** stwierdzono najczęściej hiperechogenne osierdzie (97%) oraz płyn w worku osierdziowym (48%; max 9,8 mm). W badanej populacji średnia

LVEF wyniosła 62%, obniżoną frakcję miało 11 osób, a skrajnie – 3 pacjentów (min 24%). Jakiegokolwiek nieprawidłowości tętnic wieńcowych (CAA) uwidocznilo u 5 dzieci (poszerzenie z Z-score <2,5 u 1, łagodne tętniaki z Z-score ≥2,5 u 4) (tab. 25).

W zapisie ekg rejestrowano u pojedynczych pacjentów zaburzenia przewodnictwa śródkomorowego, dodatkowe pobudzenia nad- i komorowe. Średni czas trwania QTc wynosił 409 ms, a jego wydłużenie rozpoznano u 3 podopiecznych.

Tabela 25. Porównanie wybranych parametrów kardiologicznych między grupami wiekowymi.

Parametr	<5 lat (n = 20)	≥5 lat (n = 38)	OR	p
Istotne zaburzenia ekg, n (%):	3 (15)	4 (11)	1,50	0,683
- zaburzenia przewodnictwa śródkomorowego, n (%):	1 (5)	1 (3)	~1,60	>0,99
- dodatkowe pobudzenia nadkomorowe, n (%):	0 (0)	1 (3)	---	>0,99
- dodatkowe pobudzenia komorowe, n (%):	1 (5)	1 (3)	~1,60	>0,99
- inne, n (%):	1 (5)	2 (5)	~0,94	>0,99
QTc, średnia (ms)	430	398	---	---
wydłużone QTc mierzone w zapisie EKG, n (%):	4 (20)	1 (3)	9,25	0,0436
Jakiegokolwiek nieprawidłowości w echokardiografii, n (%):	13 (65)	25 (66)	0,97	1,000
Nieprawidłowości naczyń wieńcowych, n (%):	2 (10)	3 (8)	1,30	1,000
- łagodne poszerzenie – Z-score w zakresie <2, n (%):	1 (5)	0 (0)	∞	0,345
- poszerzenie – wynik Z-score 2–2,5, n (%):	0 (0)	0 (0)	---	---
- łagodny tętniak – wynik Z-score > 2,5–5, n (%):	1 (5)	3 (8)	0,61	1,000
Wysiłek osierdziowy klasyfikowano jako:				
- brak, n (%):	6 (30)	17 (45)	0,52	0,285
- śladowy (< 3 mm) , n (%):	3 (15)	6 (16)	0,94	1,000
- łagodny (3–10 mm), n (%):	8 (40)	11 (29)	1,63	0,405
- umiarkowany i duży (>10 mm), n (%):	0 (0)	0 (0)	---	---
Jakiegokolwiek nieprawidłowości w 24-godzinnym zapisie rytmu serca metodą Holtera, n (%):	0 (0)	3 (8)	0,00	0,544

U hospitalizowanych dzieci z PIMS-TS jakiejkolwiek nieprawidłowości kardiologiczne występowały często (35 osób, 60%), jednak ich charakter nie różnił się istotnie w zależności od wieku.

Jedynie dzieci <5 r.ż. istotnie częściej prezentowały wydłużenie odstępu QTc oraz zachowaną funkcję skurczową lewej komory, mimo ciężkiego obrazu klinicznego choroby. Pozostałe zaburzenia elektrokardiograficzne, nieprawidłowości echokardiograficzne oraz zmiany w tętnicach wieńcowych występowały z podobną częstością w obu grupach wiekowych.

Nieprawidłowości narządów w **usg jamy brzusznej** potwierdzono u 31 (53%) osób (splenomegalia i/lub hepatomegalia u 18 (31%), limfadenopatia u 12 (21%), obrzęk łoża pęcherzyka żółciowego u 6 (10%) – tylko <5. r.ż., złoże w pęcherzyku żółciowym w trakcie hospitalizacji u 6 (10%) – tylko ≥5. r.ż., pogrubienie ścian jelit u 5 (9%), hiperechogeniczną tkankę okołonarządową u 4 (7%) – w 3 (5%) przypadkach połączoną z cechami ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego. Płyn w jamie otrzewnej wykryto u 35 (60%) pacjentów, przy czym u 7 (12%) zobrazowano szerokość warstwy płynu ≥5 cm (max 10 cm u 8-letniej dziewczynki). Nieprawidłowości ultrasonograficzne nerek prezentował tylko 1 pacjent.

Trzydzieścioro czworo (59%) dzieci wymagało poszerzenia diagnostyki obrazowej o rtg klatki piersiowej (zagęszczenia miąższowe, zmiany śródmiąższowe, cechy zapalenia płuc, płyn w jamie opłucnej), 12 (21%) o TK klatki piersiowej (zmiany typu „ground-glass”, konsolidacje, obustronne zmiany zapalne, płyn w jamie opłucnej), 18 (31%) o rtg / TK jamy brzusznej (powiększenie węzłów chłonnych, płyn w jamie otrzewnej, hepatosplenomegalia) i 9 (15%) o TK głowy (najczęściej obraz prawidłowy lub zmiany nieswoiste).

5.3. Przebieg kliniczny ostrej fazy choroby

Ciężkie PIMS-TS definiowano podobnie, jak w innych polskich doniesieniach [344], jako:

- konieczność przeniesienia na oddział intensywnej terapii: 9 (16%) osób;
- obecność niedociśnienia definiowanego na podstawie skurczowego i/lub rozkurczowego ciśnienia krwi poniżej 5. percentyla dla płci, wieku i wzrostu: 30 (52%) osób;
- znaczna dysfunkcja serca; LVEF $<30\%$ u 3 (5%) osób;
- wstrząs: 2 (3%) osób.

Zgodnie z polityką szpitala pacjenci wydolni krążeniowo i oddechowo, bez potrzeby podaży leków inotropowych i wentylacji mechanicznej, pomimo względnej niestabilności hemodynamicznej pozostawali w Klinice macierzystej (bez przenoszenia na OIOM).

Wszystkich podopiecznych oceniano pod kątem niewydolności krążenia wg zmodyfikowanej skali Rossa – łagodny stopień był tylko u 1 chłopca (5 i 2/12 lat). Trzydzieści sześć procent spełniało kryteria umiarkowanej niewydolności, a 62% – ciężkiej, przy czym najwięcej przypadków (75%) odnotowano w grupie dzieci <5 lat.

Skonfrontowano te wyliczenia z cechami niewydolności serca na podstawie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF): bez niewydolności (LVEF $\geq 55\%$) było 46 (79%) pacjentów, a najniższe frakcje wyrzutowe lewej komory (LVEF $\leq 30\%$) odnotowano u 3 chłopców (3, 9 i 15-letni).

Cechy wstrząsu kardiogenego wg zmodyfikowanej definicji Asocjacji Interwencji Sercowo-Naczyniowych w stadium A i B miało większość dzieci (odpowiednio 45 i 40%), a C i D pojedynczy pacjenci (12 i 3%). Żaden z pacjentów nie wymagał resuscytacji krążeniowo-oddechowej w przebiegu skrajnej niewydolności serca, ale czworo można było zakwalifikować jako stadium D/E (dziewczynka 14-letnia oraz chłopcy 3, 9 i 15-letni) (tab. 26).

Tabela 26. Ocena funkcji serca oraz klinicznych cech niewydolności krążenia w poszczególnych grupach wiekowych.

Parametr	<5 lat (n = 20)	≥5 lat (n = 38)	OR	p
Cechy niewydolności serca na podstawie LVEF:				
bez niewydolności serca, prawidłowa frakcja wyrzutowa lewej komory – LVEF ≥ 55%, n (%):	19 (95)	27 (71)	7,92	0,029
niewydolność serca z niewielkim obniżeniem frakcji wyrzutowej lewej komory – LVEF 41-55%, n (%):	1 (5)	6 (16)	0,27	0,238
niewydolność serca z umiarkowaną redukcją frakcji wyrzutowej lewej komory – LVEF 31-40%, n (%):	0 (0)	1 (3)	0,00	1,000
niewydolność serca ze znacznie obniżoną frakcji wyrzutowej lewej komory – LVEF ≤30%, n (%):	1 (5)	2 (5)	0,95	1,000
Stopień niewydolności wg zmodyfikowanej skali Rossa:				
łagodny, n (%):	0 (0)	1 (3)	0,00	1,000
umiarkowany, n (%):	5 (25)	16 (42)	0,46	0,198
ciężki, n (%):	15 (75)	21 (55)	2,46	0,154
Cechy wstrząsu kardiogenego:				
Stadium A, n (%):	12 (60)	14 (37)	2,63	0,113
Stadium B, n (%):	6 (30)	17 (45)	0,52	0,267
Stadium C, n (%):	1 (5)	6 (16)	0,27	0,405
Stadium D, n (%):	1 (5)	1 (3)	1,95	1,000
Stadium E, n (%):	0 (0)	0 (0)	—	—

Analiza na podstawie dokładnego testu Fishera, OR dla wieku <5 lat (grupa referencyjna: ≥5 lat)

Dzieci <5 r.ż. istotnie częściej miały zachowaną funkcję skurczową lewej komory pomimo trendu do wyższego stopnia niewydolności serca wg zmodyfikowanej skali Rossa.

Stadium wstrząsu kardiogenego nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupami wiekowymi, choć zauważalne było częstsze występowanie stadium B i C u starszych pacjentów.

5.3.1. Problemy chirurgiczne.

Pięcioro pacjentów wymagało interwencji chirurgicznej (dodatkowo objawy otrzewnowe, cechy zapalenia wyrostka robaczkowego w USG). W badaniach mikroskopowych stwierdzono m.in. węzły chłonne z odczynowym rozrostem grudkowym oraz obecnością ziarninaków nabłonkowych z martwicą skrzepową. Profil immunohistochemiczny był zróżnicowany, m.in. obecne komórki CD20+, CD3+, CD30-, CD138-, CD5+, CD68+, BCL2+, BCL6+, Ki67+.

5.4. Fenotypy PIMS-TS

Na podstawie analizy zgłaszanych symptomów, wyników badań laboratoryjnych, obrazowych i czynnościowych wyodrębniono trzy fenotypy kliniczne PIMS-TS, istotnie różniące się obrazem klinicznym, profilem zapalnym oraz zajęciem narządowym (tab. 27).

Tabela 27. Rozkład fenotypów klinicznych w badanej kohorcie.

Fenotyp	<i>n</i> (%)
Kardiologiczny	21 (36)
Mieszany	34 (59)
Zapalno-oddechowy	3 (5)

W całej kohorcie dominował fenotyp mieszany. Fenotyp kardiologiczny stanowił ponad 1/3 przypadków, a zapalno-oddechowy był rzadki.

Fenotyp mieszany, zapalno-wielonarządowy, obejmował dzieci w młodszym wieku, z wysokimi parametrami zapalnymi, częstym zajęciem przewodu pokarmowego i skóry, częstymi zmianami kardiologicznymi. Hospitalizacja w OIOM występowała rzadziej niż w fenotypie kardiologicznym.

To fenotyp o dużej aktywności zapalnej i heterogennym przebiegu. Klinicznie najbardziej odpowiadał „pełnoobjawowemu” PIMS-TS z pierwszych publikacji (tab. 28 i 29).

Fenotyp kardiologiczny charakteryzował się pośrednim wiekiem pacjentów, wysoką częstością nieprawidłowości w echo serca (szczególnie obniżeniem EF, ale nie zawsze), najwyższymi wartościami Z-log NT-proBNP, stosunkowo rzadkimi objawami oddechowymi. W tej grupie odnotowano najwyższą liczbę punktów w skali Rossa oraz wysoki odsetek hospitalizacji w OIOM.

Był to fenotyp ciężki klinicznie i biochemicznie, czasem jeszcze przed jawną niewydolnością narządową, z dużym ryzykiem dalszego pogorszenia stanu zdrowia (tab. 28 i 29).

Fenotyp zapalno-oddechowy, najrzadszy, obejmował głównie starsze dzieci, u których dominowały objawy ze strony układu oddechowego, wysokie parametry zapalne, o rzadszych nieprawidłowościach w echo serca (choć EF potrafiła być niska). Hospitalizacja w OIOM w tej grupie była najczęstsza, z uwagi na burzliwy obraz kliniczny przy przyjęciu.

To fenotyp „burzliwej fizjologii”, ale bez ciężkiej dysfunkcji wielonarządowej.

Badaną grupę reprezentowało jedynie 3 pacjentów: 2 starsze dziewczynki, wymagające przedłużonej wentylacji mechanicznej z powodu niewydolności oddechowej w przebiegu zapalenia wielonarządowego z dużą, ale nie jedyną, komponentą kardiologiczną, a także 1 młodszy chłopiec, który rozwinął objawy ARDS i wymagał ECMO V-V (tab. 28 i 29).

Tabela 28. Charakterystyka fenotypów klinicznych PIMS-TS z analizą statystyczną.

Cecha	Fenotyp kardiologiczny	Fenotyp mieszany	Fenotyp zapalno-oddechowy	<i>p</i>
Wiek (lata), mediana	pośrednie	młodsze	starsze	0,020
EF (%), min	niskie	pośrednie	pośrednie	0,028
CRP (mg/l), max	wysokie	wysokie	najwyższe	0,056
PCT (ng/ml), max	wysoka	umiark.	umiark.	0,012
Limfopenia, %	najniższa	częsta	najniższa	0,082
NT-proBNP (pg/ml), max	najwyższe	najniższe	pośrednie	<0,001
Z-log NT-proBNP, max	najwyższy	najniższy	pośredni	<0,001
Objawy kardiologiczne, %	dominujące	częste	rzadkie	<0,001

Objawy oddechowe, %	rzadkie	umiark.	dominujące	<0,01
Objawy z przewodu pokarmowego, %	umiark.	częste	częste	<0,05
Zmiany skórno-śluzówkowe, %	rzadkie	umiark.	częste	<0,05
OIOM, %	wysoki	umiark.	wysoki	0,324
Eskalacja leczenia, %	częsta	umiark.	rzadsza	<0,05

Fenotypy zdefiniowano na podstawie dominujących cech klinicznych i laboratoryjnych. Dane przedstawiono jako częstości występowania cech klinicznych. Dla zmiennych ciągłych analizowano wartości skrajne (maksymalne lub minimalne w trakcie ostrej fazy choroby; przed leczeniem), a dla zmiennych jakościowych częstość występowania danej cechy. Porównania pomiędzy trzema fenotypami wykonano z użyciem testów nieparametrycznych (test Kruskala-Wallisa dla zmiennych ciągłych oraz test χ^2 lub dokładny test Fishera dla zmiennych jakościowych, w zależności od liczebności podgrup). Wartości p odnoszą się do różnic globalnych pomiędzy fenotypami. Określenia opisowe („najwyższe”, „umierkowane”, „najniższe”, „częste”, „rzadkie”) wskazują kierunek obserwowanych różnic i nie zastępują wartości liczbowych.

Tabela 29. Charakterystyka fenotypów klinicznych PIMS-TS z medianą wybranych parametrów klinicznych, laboratoryjnych i czynnościowych.

Cecha	Fenotyp kardiologiczny ($n = 21$)	Fenotyp mieszany ($n = 34$)	Fenotyp zapalno-oddechowy ($n = 3$)	p
Wiek (lata), max	7,4 (4,5–9,4)	5,2 (3,4–8,0)	14,6 (12,3–14,6)	0,020
EF (%), min	61,0 (54,5–63,5)	66,0 (59,0–71,5)	59,0 (49,5–59,5)	0,028
CRP (mg/l), max	23,8 (17,2–29,9)	16,0 (8,6–24,7)	31,5 (24,3–35,3)	0,056
PCT (ng/ml), max	15,8 (4,6–39,1)	4,3 (1,8–8,4)	3,3 (2,1–15,9)	0,012

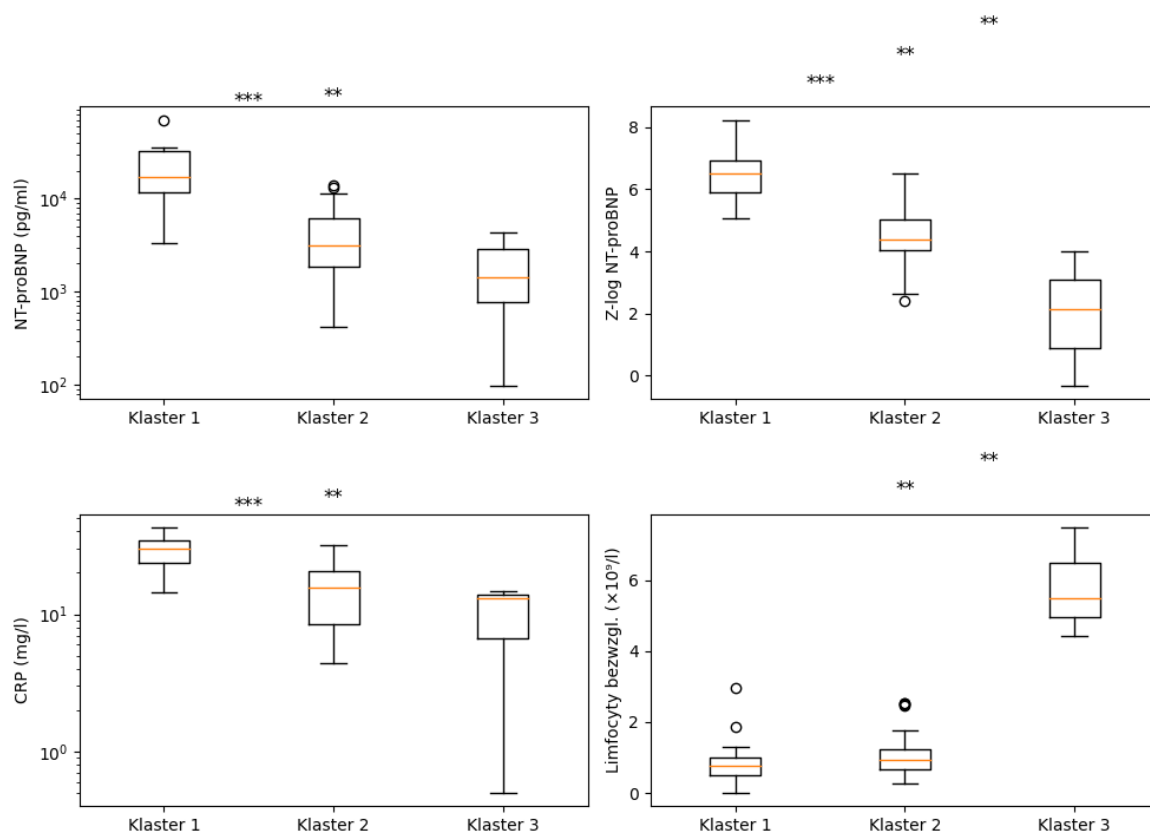
Limfocyty (tys/μl), min	0,7 (0,5–1,1)	1,1 (0,8–1,6)	0,8 (0,6–0,9)	0,082
NT-proBNP (pg/ml), max	17 042 (13 816–33 880)	2 642 (1 640–4 835)	5 971 (5 840–6 595)	<0,001
Z-log NT-proBNP, max	6,5 (6,4–6,9)	4,3 (3,7–4,9)	5,8 (5,7–5,8)	<0,001
OIOM, %	92,9	70,0	100,0	0,324

Dane przedstawiono jako mediana (Q1–Q3) lub %. Użyto testów Kruskal-Wallis (zmienne ciągłe) i χ^2 (OIOM).

Analiza porównawcza powyższych fenotypów klinicznych PIMS-TS wykazała różnice w zakresie wieku, markerów sercowych, parametrów zapalnych, obrazu echokardiograficznego oraz częstości hospitalizacji w OIOM.

W analizie latentnych klas (LCA), przeprowadzonej jako analiza uzupełniająca (weryfikacja i obiektywizacja), wyodrębniono trzy klastry pacjentów o odmiennych profilach kliniczno-laboratoryjnych. Użyto 4 zmiennych biologicznych: NT-proBNP (max), Z-log NT-proBNP (max), CRP (max) i limfocyty bezwzględne (min). Profile klastrów wykazywały wysoką zgodność z wcześniej zdefiniowanymi fenotypami klinicznymi, odpowiadając odpowiednio fenotypowi kardiologicznemu, zapalno-oddechowemu oraz mieszanemu (ryc. 15).

Rycina 15. Porównanie markerów laboratoryjnych między klastrami PIMS-TS.



Klaster 1 – fenotyp kardiologiczny (wysokie stężenia NT-proBNP, wysokie CRP, niska liczba limfocytów).

Klaster 2 – fenotyp zapalno-oddechowy (umiarkowane wartości markerów zapalnych i NT-proBNP, częściowa limfopenia).

Klaster 3 – fenotyp mieszany / łagodniejszy (niższe stężenia NT-proBNP i CRP, wyższa liczba limfocytów).

Dane przedstawiono w postaci wykresów pudełkowych z zaznaczeniem mediany, zakresu międzykwartylowego oraz wartości odstających. Skale logarytmiczne zastosowano dla NT-proBNP i CRP. Istotność statystyczną oceniano testem U Manna–Whitneya; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Zastosowanie standaryzowanego wskaźnika Z-log NT-proBNP pozwoliło na lepszą separację klastrów niż surowe wartości NT-proBNP, przy zachowaniu zgodności z fenotypami PIMS-TS opisywanymi w literaturze.

5.5. Predyktory hospitalizacji w OIOM

Z uwagi na duży odsetek dzieci z hipotensją (52%), w badanej kohorcie do ciężkiego PIMS-TS kwalifikowano przede wszystkim pacjentów z niewydolnością wielonarządową wymagających hospitalizacji w oddziale intensywnej opieki medycznej ($n = 9$) (tab. 30).

Tabela 30. Wskaźniki ciężkości przebiegu choroby (OIOM, czas pobytu, ECMO) w zależności od wieku.

Parametr	<5 lat ($n = 20$)	≥ 5 lat ($n = 38$)	OR	p
OIOM, n (%):	3 (15)	6 (16)	0,94	1,000
Średnia długość pobytu w dniach w OIOM, dni	14,3	6,5	---	---
ECMO, n (%):	2 (10)	0 (0)	∞	0,115

Skróty: ECMO; pozaustrojowa oksygenacja krwi (extracorporeal membrane oxygenation), OIOM; oddział intensywnej opieki medycznej, OR; iloraz szans (odds ratio), p ; poziom istotności statystycznej.

Dzieci te były starsze, wymagały pobytu w OIOM przez średnio 9 dni (min 1, max 20, mediana 9 dni). Byli to głównie chłopcy (6 vs 3) w średnim wieku 9 lat (min 3, max 14,5). Pacjenci ci istotnie częściej prezentowali objawy z układu sercowo-naczyniowego. W porównaniu do całej kohorty charakteryzowali się głębszą limfopenią, znacznie wyższymi stężeniami NT-proBNP (również po standaryzacji do Z-score) oraz obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. Wysokość CRP nie różnicowała istotnie ciężkości przebiegu (tab. 31).

Czworo wymagało wentylacji mechanicznej, a 2 podłączenia do ECMO. Dwoje miało znaczną dysfunkcję serca z objawami wstrząsu kardiogenego w stadium D.

Tabela 31. Charakterystyka i wielkość efektu parametrów związanych z ciężkim przebiegiem PIMS-TS u dzieci leczonych w OIOM.

Parametr	OIOM (<i>n</i> = 9)	non-OIOM	Cliff's δ	Interpretacja efektu
Wiek zachorowania [l]	9,0 (4,4–13,3)	6,0 (3,9–9,7)	+0,33	mały–średni
CRP [mg/dl]	24,4 (20,8–26,2)	19,0 (11,3–29,6)	+0,11	pomijalny
D-dimery [ng/ml]	10 780 (7 311–24 795)	5 325 (2 730–9 133)	+0,56	duży
Ferrytyna [ng/ml]	1 339 (1 023–2 000)	536 (304–857)	+0,61	duży
PLT [tys/μl]	77 (69–94)	137 (79–197)	–0,65	duży
Limfocyty [tys/μl]	0,6 (0,4–1,0)	1,0 (0,6–1,3)	–0,58	duży
NLR*	28,6 (21,4–34,4)	9,3 (6,2–18,6)	+0,72	bardzo duży
Albumina [g/dl]	2,3 (2,2–2,6)	2,6 (2,4–2,8)	–0,54	duży
Stężenie sodu w surowicy [mmol/l]	131 (128–132)	133 (131–135)	–0,41	średni
NT-proBNP [pg/ml]	30 521 (15 827–35 000)	5 252 (2 239–13 938)	+0,78	bardzo duży
Z-log NT-proBNP	6,9 (6,5–6,9)	5,0 (4,2–6,3)	+0,74	bardzo duży
LVEF [%]	50 (40–61)	62 (59–70)	–0,67	duży

Dane przedstawiono jako medianę i zakres międzykwartyłowy (IQR). Porównania pomiędzy grupami dzieci leczonych i nieleczonych w oddziale intensywnej terapii (OIOM) wykonano z użyciem nieparametrycznego testu Manna–Whitneya. Wielkość efektu oceniano za pomocą współczynnika Cliff's delta, interpretowanego jako: <0,147 – efekt pomijalny, 0,147–0,33 – mały, 0,33–0,474 – średni, $\geq$ 0,474 – duży.

Ze względu na niewielką liczebność grupy OIOM nacisk położono na kliniczne znaczenie obserwowanych

różnic (marked difference, clinically relevant separation), a nie wyłącznie na istotność statystyczną.

* NLR – wskaźnik neutrofile / limfocyty.

Pomimo niewielkiej liczebności grupy OIOM, zaobserwowano wyraźną i klinicznie istotną separację pomiędzy pacjentami wymagającymi i niewymagającymi intensywnej terapii. Wyniki te sugerują, że ciężki przebieg PIMS-TS był determinowany przede wszystkim przez zajęcie układu krążenia i dysregulację odpowiedzi immunologicznej, a nie przez samą intensywność reakcji zapalnej.

5.5.1. Fenotypy PIMS-TS a OIOM.

Przeanalizowano wyodrębnione fenotypy kliniczne pod kątem zwiększonego ryzyka hospitalizacji w oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM) (tab. 32).

Tabela 32. Fenotypy PIMS-TS a hospitalizacja w OIOM.

Fenotyp	OIOM, <i>n/N</i> (%)	OR vs fenotyp mieszany	95% CI	<i>p</i>
Mieszany (ref.)	3/34 (9%)	1,0	—	—
Kardiologiczny	3/21 (14%)	1,72	0,31–9,45	0,66
Zapalno-oddechowy	3/3 (100%)	∞	2,48–1551,6	0,0026

Dane zaprezentowano jako liczbę pacjentów wymagających leczenia w OIOM w odniesieniu do całkowitej liczby pacjentów w danym fenotypie (*n/N*, %). Fenotyp mieszany przyjęto jako grupę referencyjną. Ilorazy szans (OR) wraz z 95% przedziałami ufności (95% CI) obliczono na podstawie dwumianowych tablic kontyngencji 2×2. Do porównań pomiędzy fenotypami zastosowano dokładny test Fishera, ze względu na małe liczebności podgrup oraz obecność komórek o niskiej częstotliwości, w tym zerowych obserwacji. Wartości *p* odnoszą się do porównań każdego fenotypu z fenotypem mieszanym. Za istotne statystycznie przyjęto *p* < 0,05.

Wszyscy pacjenci z fenotypem zapalno-oddechowym (3/3; 100%) wymagali leczenia w OIOM, mieli istotnie wyższe ryzyko intensyfikacji leczenia w porównaniu z fenotypem

mieszanym (OR $\rightarrow \infty$; 95% CI 2,48–1551,6; $p = 0,0026$). Pomimo niewielkiej liczebności grupy, wynik ten wskazuje na szczególnie burzliwy przebieg kliniczny tego fenotypu, charakteryzujący się dominującą niewydolnością oddechową i nagłym pogorszeniem stanu ogólnego, często już w momencie przyjęcia do szpitala.

Fenotyp zapalno-oddechowy, mimo wysokiej aktywności zapalnej, cechował się relatywnie zachowanymi parametrami sercowymi, co sugeruje, że konieczność intensywnego leczenia w tej grupie była przede wszystkim konsekwencją ciężkich zaburzeń oddechowych, a nie postępującej niewydolności krążenia. Obserwacja ta jest zgodna z opisami klinicznymi ciężkich postaci PIMS-TS z dominującą komponentą płucną, w tym przypadków wymagających wentylacji mechanicznej lub pozaustrojowego utlenowania krwi. Skrajnie niska liczebność tej podgrupy klinicznej pacjentów nie pozwala przenieść danych na całą populację chorych.

Fenotyp kardiologiczny – pomimo wysokiego stopnia nasilenia zaburzeń biochemicznych i częstych nieprawidłowości w badaniach echokardiograficznych – nie wiązał się z istotnie wyższym ryzykiem hospitalizacji w OIOM w porównaniu z fenotypem mieszanym (OR 1,72; 95% CI 0,31–9,45; $p = 0,66$). Może to odzwierciedlać bardziej podstępny przebieg choroby w tej grupie, w której ciężkie zmiany kardiologiczne rozwijały się stopniowo.

Fenotyp mieszany, stanowiący najliczniejszą grupę badanej kohorty, charakteryzował się pośrednim ryzykiem hospitalizacji w OIOM. Zróźnicowanie przebiegu klinicznego w obrębie tego fenotypu może tłumaczyć umiarkowaną częstość konieczności intensywnego leczenia.

5.5.2. Objawy, wyniki badań a OIOM.

W jednoczynnikowej analizie regresji logistycznej oceniono potencjalne predyktory hospitalizacji w oddziale intensywnej opieki medycznej (tab. 33). Wiek pacjenta nie był istotnie związany z ryzykiem hospitalizacji w OIOM (OR 1,03 na każdy dodatkowy rok życia; 95% CI 0,89–1,21; $p = 0,64$).

Tabela 33. Jednoczynnikowa regresja logistyczna – predyktory hospitalizacji w OIOM.

Zmienna	OR	95% CI	<i>p</i>
Wiek (lata)	1,03	0,89 – 1,21	0,64
CRP (mg/l)	1,08	1,01 – 1,17	0,02
Ferrytyna (µg/l)	1,001	0,999 – 1,003	0,09
Limfocyty ($\times 10^9/l$)	0,32	0,11 – 0,71	0,01
NT-proBNP (pg/ml)	1,0004	1,0001 – 1,0010	0,004
Z-log NT-proBNP	5,6	1,9 – 24,3	0,002
LVEF (%)	0,88	0,79 – 0,95	0,001
Desaturacje $\leq 90\%$	18,4	2,1 – 210	0,01
Desaturacje $\leq 94\%$	9,7	1,4 – 88	0,02

Najsilniejszymi niezależnymi predyktorami hospitalizacji w OIOM były Z-log NT-proBNP (OR 4.2–5.6) oraz obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory (OR 0.88–0.91), przewyższające klasyczne markery zapalne. Wynik ten sugeruje, że nasilenie obciążenia sercowego integruje informacje o ciężkości choroby lepiej niż pojedyncze parametry zapalne.

Obniżenie minimalnej saturacji krwi tlenem poniżej 94% wiązało się z ponad dziewięciokrotnym wzrostem ryzyka hospitalizacji w OIOM (OR 9,7; 95% CI 1,4–88; $p = 0,02$), natomiast saturacja poniżej 90% zwiększała to ryzyko osiemnastokrotnie (OR 18,4; 95% CI 2,1–210; $p = 0,01$).

Pacjent z wysokim NT-proBNP, niską frakcją wyrzutową i epizodami spadków saturacji miał kilkanaście razy większe ryzyko hospitalizacji w OIOM niż pacjent bez tych cech.

W analizie wieloczynnikowej zarówno fenotyp kliniczno-biologiczny, jak i obiektywne markery osi sercowej (Z-log NT-proBNP i LVEF) były silnie związane z ryzykiem hospitalizacji w OIOM (tab. 34 i 35).

Tabela 34. Wieloczynnikowa penalizowana regresja logistyczna metodą Firtha – predyktory hospitalizacji w OIOM (model fenotypowo-kliniczny).

Predyktor	OR (Firth)	95% CI	<i>p</i>
Fenotyp zapalno-oddechowy	12.8	1.82 – ∞	0.011
Fenotyp kardiologiczny	9.6	1.9 – 74	0.006
Fenotyp mieszany	1.00	referencja	–
Wiek (na 1 rok)	1.05	0.91 – 1.21	0.51
CRP (log)	2.3	1.1 – 5.0	0.02
Ferrytyna (na 100 µg/l)	1.04	0.97 – 1.17	0.22

Zastosowano penalizowaną regresję logistyczną Firtha w celu uzyskania stabilnych i nieobciążonych estymacji w warunkach małej liczby zdarzeń oraz występowania (quasi-)pełnej separacji danych, co uniemożliwiałoby wiarygodne zastosowanie klasycznej regresji logistycznej. Wyniki przedstawiono jako ilorazy szans (OR) z 95% przedziałami ufności. Za istotne statystycznie przyjęto $p < 0,05$.

Po korekcie o wiek i markery zapalne fenotyp zapalno-oddechowy oraz kardiologiczny wiązały się z około 10-13-krotnie większym ryzykiem OIOM w porównaniu z fenotypem mieszanym, natomiast wiek i ferrytyna nie miały niezależnego znaczenia prognostycznego.

W modelu kliniczno-markerowym najsilniejszymi niezależnymi predyktorami hospitalizacji w OIOM były Z-log NT-proBNP (OR 4,1; $p = 0,009$), obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory (OR 0,91 na 1%; $p = 0,004$) oraz desaturacja SpO₂ <94% (OR 6,8; $p = 0,02$), natomiast wiek i CRP nie miały istotnego wpływu.

Tabela 35. Wieloczynnikowa penalizowana regresja logistyczna metodą Firtha – predyktory hospitalizacji w OIOM (model kliniczno-markerowy).

Predyktor	OR (Firth)	95% CI	<i>p</i>
Z-log NT-proBNP (na 1 jednostkę)	4,1	1,4 – 18,7	0,009
LVEF (na 1%)	0,91	0,83 – 0,97	0,004
SpO ₂ < 94%	6,8	1,3 – 45	0,02
Wiek (na 1 rok)	1,02	0,88 – 1,19	0,74
CRP (log)	1,3	0,7 – 3,0	0,34

Standaryzacja NT-proBNP względem wieku ujawniła jego rzeczywiste znaczenie prognostyczne, które pozostaje ukryte przy analizie surowych wartości. Podczas gdy NT-proBNP wykazywało jedynie trend w kierunku związku z eskalacją leczenia, Z-log NT-proBNP pozostawał silnym i niezależnym predyktorem konieczności intensyfikacji leczenia.

Analizy ROC przeprowadzono w celu identyfikacji praktycznych progów odcięcia dla wybranych parametrów klinicznych i biochemicznych, które mogłyby wspierać wczesne podejmowanie decyzji leczniczych u pacjentów z PIMS-TS. W odróżnieniu od klasycznych analiz asocjacyjnych, celem nie było jedynie wykazanie istotności statystycznej, lecz określenie takich wartości granicznych parametrów, które w sposób użyteczny dla klinicysty sygnalizują zwiększone ryzyko ciężkiego przebiegu choroby wymagającego hospitalizacji w OIOM.

Zastosowanie krzywych ROC i indeksu Youdena umożliwiło wyznaczenie progów charakteryzujących się optymalnym kompromisem pomiędzy czułością a swoistością, co pozwala na wyłuskanie pacjentów wymagających intensywnego nadzoru.

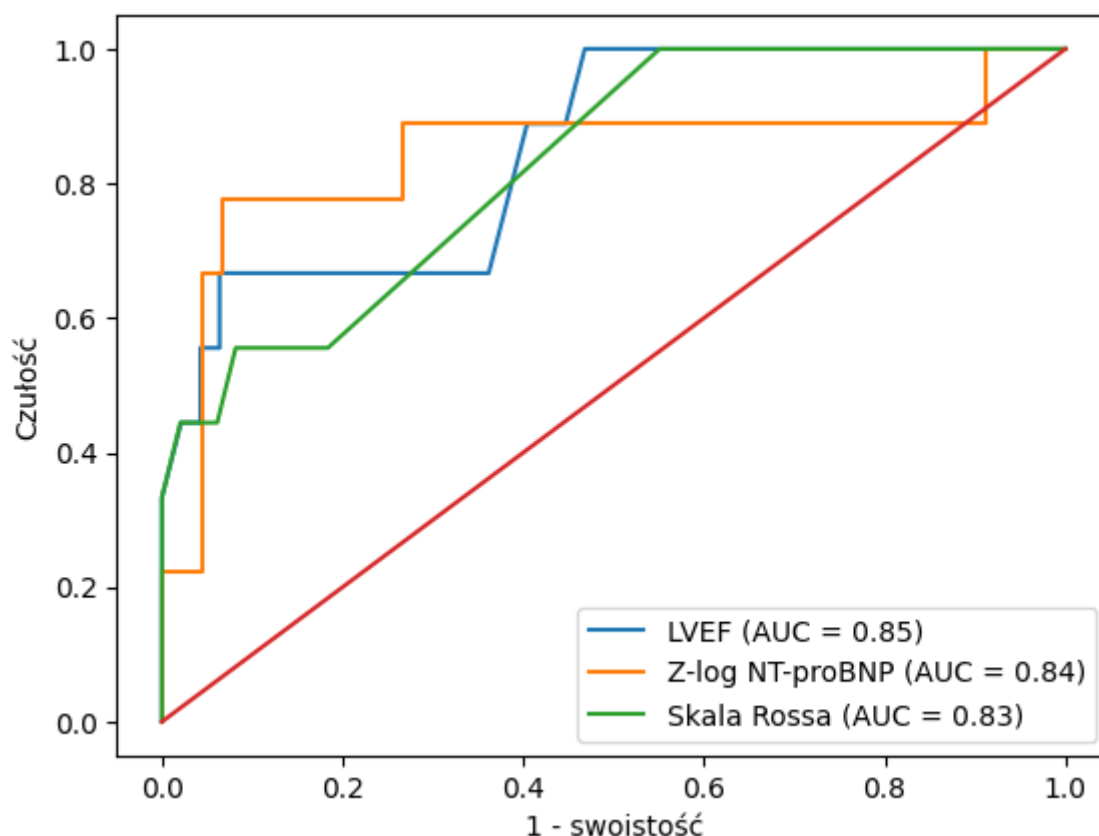
W analizie tej (tab. 36, ryc. 16) wykazano dobrą zdolność dyskryminacyjną dla LVEF (AUC = 0,85), Z-log NT-proBNP (AUC = 0,84), skali Rossa (AUC = 0,83) oraz NT-proBNP (AUC = 0,82), natomiast CRP wykazywało jedynie umiarkowaną wartość prognostyczną.

Tabela 36. Właściwości diagnostyczne wybranych parametrów w predykcji hospitalizacji w OIOM.

Marker	Próg*	AUC	Czułość	Swoistość	NPV	Najlepsze zastosowanie
SpO₂	< 94%	0,75	0.50	0.90	0.91	rule-out
Z-log NT-proBNP	≥ 6,5	0,84	0.78	0.91	0.95	rule-out + rule-in
NT-proBNP	≥ 15 800	0,82	0.78	0.89	0.95	rule-out
LVEF	≤ 53%	0,85	0.67	0.94	0.94	rule-in
Skala Rossa	≥ 18 pkt	0,83	0.56	0.92	0.92	rule-in
CRP	≥ 20,8	0,66	0.67	0.60	0.91	rule-out

* Obecne progi charakteryzują się wysoką swoistością, jednak relatywnie niską czułością. W kontekście zastosowania przesiewowego bardziej zasadnym mogłoby być przesunięcie punktów odcięcia w kierunku zwiększenia czułości, nawet kosztem obniżenia swoistości.

Rycina 16. Krzywe ROC dla LVEF, Z-log NT-proBNP oraz skali Rossa w predykcji hospitalizacji w OIOM u pacjentów z PIMS-TS.



Wszystkie trzy parametry charakteryzowały się wysoką zdolnością dyskryminacyjną (AUC odpowiednio 0,85, 0,84 oraz 0,83).

5.5.3. NT-proBNP i Z-log NT-proBNP a OIOM.

W trakcie hospitalizacji decyzje kliniczne dotyczące intensyfikacji leczenia podejmowano przede wszystkim w oparciu o wartości bezwzględne NT-proBNP, stanowiące rutynowo stosowany marker zajęcia mięśnia sercowego w przebiegu PIMS-TS.

W dalszych analizach skoncentrowano się na Z-log NT-proBNP, który jako wskaźnik standaryzowany względem wieku wykazywał większą stabilność statystyczną oraz bardziej spójne właściwości prognostyczne niż wartości bezwzględne NT-proBNP.

W analizie korelacyjnej Z-log NT-proBNP wykazywał nieco silniejsze związki z parametrami biologicznej ciężkości choroby, w tym obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) oraz wskaźnikami zapalnymi (NLR), podczas gdy NT-proBNP w wartościach bezwzględnych wykazywał porównywalne lub nieco silniejsze korelacje z parametrami ogólnoustrojowymi, takimi jak stężenie albuminy. Wyniki te sugerują, że standaryzacja NT-proBNP względem wieku zwiększa jego spójność biologiczną jako markera zajęcia układu krążenia w PIMS-TS (tab. 37).

Tabela 37. Korelacja NT-proBNP i Z-log NT-proBNP z innymi markerami w ocenie ciężkości przebiegu PIMS-TS.

Marker	NT-proBNP [pg/ml]	Z-log NT-proBNP	Wniosek
LVEF [%]	−0,32	−0,37	Z-log silniej koreluje z dysfunkcją serca
NLR	0,48	0,56	Z-log lepiej odzwierciedla immunodysregulację
PLT [tys/ μ l]	−0,40	−0,39	porównywalne
Albumina [g/dl]	−0,47	−0,42	NT-proBNP minimalnie silniejsze

Z-log NT-proBNP koreluje silniej z biologiczną ciężkością choroby (LVEF, NLR), a NT-proBNP nieco silniej z parametrami ogólnoustrojowymi (albumina).

W analizie zdolności dyskryminacyjnej w predykcji leczenia w OIOM Z-log NT-proBNP charakteryzował się nieco wyższą wartością pola pod krzywą ROC (AUC 0,84) w porównaniu z bezwzględnym stężeniem NT-proBNP (AUC 0,82), co wskazuje na minimalnie lepszą zdolność rozróżniania pacjentów wymagających i niewymagających leczenia w OIOM (tab. 38). Różnica ta była jednak niewielka i powinna być interpretowana ostrożnie ze względu na małą liczebność analizowanej próby.

Tabela 38. Zdolność dyskryminacyjna NT-proBNP i Z-log NT-proBNP.

Marker	AUC ROC (OIOM)
NT-proBNP	0,82
Z-log NT-proBNP	0,84

Z-log lepiej rozróżnia pacjentów OIOM vs non-OIOM jako test diagnostyczny.

W celu bardziej precyzyjnej oceny wartości prognostycznej biomarkera przeprowadzono dodatkową analizę porównawczą trzech reprezentacji NT-proBNP: wartości bezwzględnych (pg/ml), wartości po transformacji logarytmicznej ($\ln$ NT-proBNP) oraz wskaźnika Z-log NT-proBNP standaryzowanego względem wieku. Wszystkie modele obliczono z zastosowaniem regresji logistycznej penalizowanej, co umożliwiło bezpośrednie porównanie dopasowania modeli predykcyjnych.

Transformacja logarytmiczna NT-proBNP istotnie poprawiała dopasowanie modelu w porównaniu z jego wartościami bezwzględnymi, co wskazuje, że słabsze właściwości predykcyjne surowego NT-proBNP wynikały w dużej mierze z jego znacznej skośności rozkładu oraz szerokiego zakresu wartości. Jednocześnie model oparty na Z-log NT-proBNP wykazywał dopasowanie porównywalne do modelu z $\ln$ (NT-proBNP), co sugeruje, że jego korzystne właściwości predykcyjne nie wynikają wyłącznie z transformacji statystycznej zmiennej, lecz również z biologicznie uzasadnionej standaryzacji względem wieku (tab. 39).

Tabela 39. Porównanie dopasowania modeli regresji logistycznej penalizowanej w predykcji leczenia w OIOM dla różnych reprezentacji NT-proBNP.

Marker	AIC ↓	pseudo- R^2 Nagelkerke'a ↑
NT-proBNP (surowe, pg/ml)	16,48	niestabilne (separacja)
$\ln$ (NT-proBNP)	4,00	0,805
Z-log NT-proBNP (bez wieku)	4,00	0,555

AIC – kryterium informacyjne Akaikiego (Akaike Information Criterion); niższe wartości wskazują na lepsze dopasowanie modelu. pseudo- R^2 Nagelkerke'a – miara jakości dopasowania modelu regresji logistycznej; wyższe wartości wskazują na lepsze dopasowanie.

Strzałki (↓/↑) oznaczają kierunek interpretacji wskaźników.

Uzyskane wyniki wskazują, że parametryzacja NT-proBNP ma kluczowe znaczenie dla stabilności i jakości modeli predykcyjnych w małych próbach klinicznych.

Model wykorzystujący bezwzględne wartości NT-proBNP charakteryzował się wyraźnie gorszym dopasowaniem, natomiast zarówno $\ln$ (NT-proBNP), jak i Z-log NT-proBNP zapewniały istotnie lepsze dopasowanie modelu. Wysokie wartości pseudo- R^2 Nagelkerke'a dla modeli z transformowanymi reprezentacjami biomarkera potwierdzają

ich większą zdolność wyjaśniania zmienności konieczności leczenia w OIOM w analizowanej kohorcie.

Należy podkreślić, że Z-log NT-proBNP, jako wskaźnik standaryzowany względem wieku, zachowywał korzystne właściwości predykcyjne mimo zastosowania alternatywnej transformacji logarytmicznej NT-proBNP, co wzmacnia jego interpretację jako biologicznie spójnego i potencjalnie bardziej precyzyjnego markera zajęcia układu krążenia w PIMS-TS. Ma to szczególne znaczenie w populacji pediatrycznej, w której wartości NT-proBNP wykazują istotną zmienność zależną od wieku.

5.5.4. Masa ciała a OIOM.

W przeciwieństwie do części doniesień literaturowych, w analizowanej kohorcie dzieci z nadwagą i otyłością nie wykazywały jednoznacznie cięższego przebiegu PIMS-TS w porównaniu z pozostałymi pacjentami, zarówno pod względem fenotypu klinicznego, jak i częstości hospitalizacji w OIOM, jednak interpretacja tych obserwacji jest ograniczona małą liczebnością tej podgrupy (tab. 40).

Tabela 40. Porównanie przebiegu klinicznego PIMS-TS u pacjentów z nadwagą lub otyłością oraz u pozostałych pacjentów.

Cecha	Nadwaga + otyłość (<i>n</i> = 5)	Pozostali pacjenci (<i>n</i> = 53)
Fenotyp mieszany	4 (80%)	30 (57%)
Fenotyp kardiologiczny	1 (20%)	20 (38%)
Fenotyp zapalno-oddechowy	0 (0%)	3 (6%)
Hospitalizacja w OIOM	1 (20%)	8 (15%)

Dane przedstawiono jako *n* (%). Ze względu na niewielką liczebność podgrupy z nadwagą i otyłością analiza ma charakter opisowy.

5.5.5. Długość hospitalizacji w OIOM.

W analizowanej kohorcie wiek pacjenta i fenotyp kliniczny wpływały raczej na ryzyko przyjęcia do OIOM, niż na czas trwania intensywnej terapii. Co prawda obserwowano tendencję do dłuższego pobytu w OIOM u dzieci <5 lat oraz w fenotypie kardiologicznym

i zapalno-oddechowym, jednak różnice nie osiągnęły istotności statystycznej ($p > 0,05$) (tab. 41, ryc. 17).

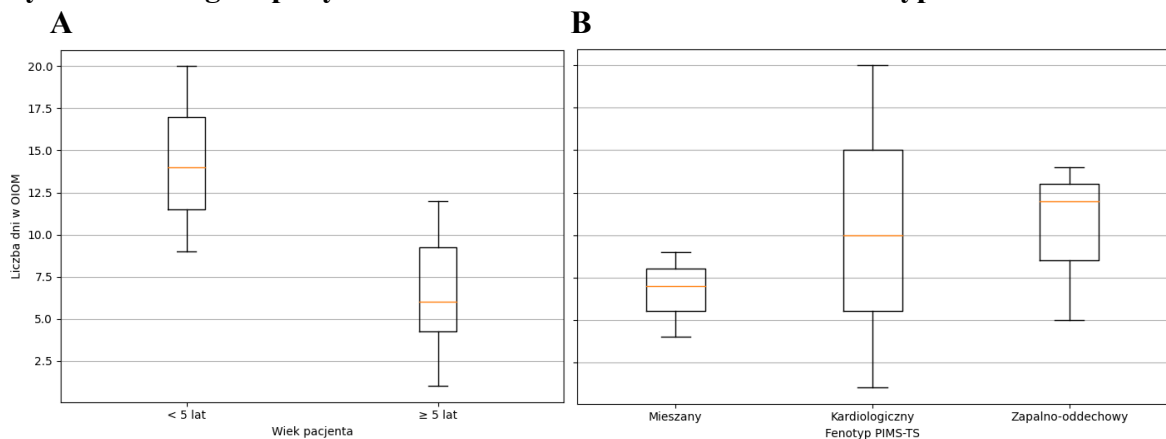
Tabela 41. Długość hospitalizacji w OIOM w zależności od cech klinicznych i epidemiologicznych.

Zmienna	Kategoria	Dni w OIOM	Test	<i>p</i>
Wiek	<5 lat	14 (11-17)	U Manna-Whitneya	> 0,05
	≥5 lat	6 (4-9)		
Fenotyp kliniczny	Kardiologiczny	10 (5-15)	Kruskal-Wallis	> 0,05
	Mieszany	7 (5-8)		
	Zapalno-oddechowy	12 (8-13)		

Analiza obejmowała wyłącznie pacjentów hospitalizowanych w OIOM ($n = 9$). Dane przedstawiono jako mediana (IQR). Zastosowano testy nieparametryczne.

Brak istotności statystycznej obserwowanych różnic może wynikać z ograniczonej liczebności grup oraz dużej zmienności wyników, co ogranicza moc statystyczną analizy.

Rycina 17. Długość pobytu w OIOM w zależności od wieku i fenotypu PIMS-TS.



Analizę przeprowadzono wyłącznie wśród pacjentów hospitalizowanych w OIOM ($n = 9$). Dane przedstawiono jako medianę, rozstęp międzykwartylowy oraz wartości skrajne.

Panel A: tendencja do dłuższego pobytu u dzieci <5 lat.

Panel B: największa zmienność długości pobytu w OIOM w fenotypie kardiologicznym i zapalno-oddechowym.

5.6. Przebieg leczenia

Spośród wszystkich 56 pacjentów leczonych w Klinice w ostrej fazie choroby, 53 otrzymało immunoglobuliny ludzkie dożylnie (IVIG) w dawce immunosupresyjnej (2 g/kg mc/kurację) poza jednym chłopcem z ostrą niewydolnością nerek, u którego zastosowano połowę dawki. Sześciu potrzebowało ponowienia dawki. Łącznie zużyto 2880 g IVIG. Zgodnie z wewnętrznymi procedurami, przed każdą podażą IVIG stosowano premedykację w postaci metyloprednizonu i klemastyny. Pomimo zastosowanego leczenia I rzutu 28 (50%) dzieci musiało mieć włączone GKS w dawce immunosupresyjnej. U jednego pacjenta (4,5-letniego chłopca) była potrzeba podania tocilizumabu poza IVIG i GKS.

5.6.1. Eskalacja leczenia a wiek.

W pracy oceniono wpływ wieku na odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu w myśl idei, że starsze dzieci mają silniejszą aktywację Th1/Th17, co mogłoby spowodować mniej przewidywalne reakcje na IVIG.

Przy podziale na grupy wiekowe nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w schematach leczenia. Obserwowano jednak trend do częstszej eskalacji leczenia u dzieci ≥ 5 lat oraz do stosowania terapii skojarzonej (IVIG + GKS w małej dawce + GKS w pulsach) u młodszych pacjentów (tab. 42).

Tabela 42. Schematy leczenia PIMS-TS w zależności od grupy wiekowej.

Schemat leczenia	<5 lat ($n = 20$)	≥ 5 lat ($n = 38$)	p
IVIG (jakikolwiek)	19 (95%)	37 (97%)	0,60 ¹
Tylko IVIG (bez GKS)	10 (50%)	18 (47%)	0,85
Dodatkowa dawka IVIG	1 (5%)	5 (13%)	0,40 ¹
IVIG + GKS (jakikolwiek)	9 (45%)	18 (53%)	0,58
➤ IVIG + GKS – mała dawka	4 (20%)	11 (29%)	0,55
➤ IVIG + GKS – puls	1 (5%)	5 (13%)	0,40 ¹
➤ IVIG + GKS mała dawka + puls	4 (20%)	2 (5%)	0,09 ¹
Tylko GKS (bez IVIG)	0 (0%)	1 (3%)	1,00 ¹

Dane przedstawiono jako n (%).

¹ test Fishera (małe liczebności), pozostałe: test χ^2 .

Również analiza całej kohorty pod kątem wieku nie różnicowała istotnie konieczności podania drugiej dawki IVIG. Natomiast dzieci wymagające włączenia glikokortykosteroidów były średnio starsze, a wzrost wieku wiązał się z trendem do częstszej eskalacji leczenia steroidami, co potwierdzałoby bardziej dojrzały, prozapalny fenotyp odpowiedzi immunologicznej (tab. 43).

Tabela 43. Potrzeba eskalacji leczenia w zależności od wieku.

Eskalacja leczenia	Mediana wieku – TAK (lata)	Mediana wieku – NIE (lata)	AUC ROC (wiek)	OR / 1 rok	<i>p</i>
Dodatkowa dawka IVIG	6,21	6,00	0,53	1,05	0,81
Jakiegokolwiek GKS	7,25	5,71	0,60	1,09	0,19

5.6.2. Eskalacja leczenia a fenotyp.

Zastosowane strategie terapeutyczne wyraźnie różniły się pomiędzy fenotypami klinicznymi PIMS-TS i odzwierciedlały dominujące mechanizmy patofizjologiczne (tab. 44, ryc. 18).

Tabela 44. Schematy leczenia w zależności od fenotypu PIMS-TS.

Schemat leczenia	Fenotyp kardiologiczny (<i>n</i> = 21)	Fenotyp mieszany (<i>n</i> = 34)	Fenotyp zapalno- oddechowy (<i>n</i> = 3)
IVIG (jakiegokolwiek)	19 (100%)	34 (94%)	3 (100%)
Tylko IVIG (bez GKS)	4 (21%)	23 (64%)	0 (0%)
Dodatkowa dawka IVIG	5 (26%)	1 (3%)	0 (0%)
IVIG + GKS (jakiegokolwiek)	15 (79%)	12 (33%)	3 (100%)
➤ IVIG + GKS – mała dawka	7 (37%)	8 (22%)	2 (67%)
➤ IVIG + GKS – puls	6 (32%)	0 (0%)	1 (33%)
➤ IVIG + GKS mała dawka + puls	2 (11%)	4 (11%)	0 (0%)
GKS bez IVIG	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)

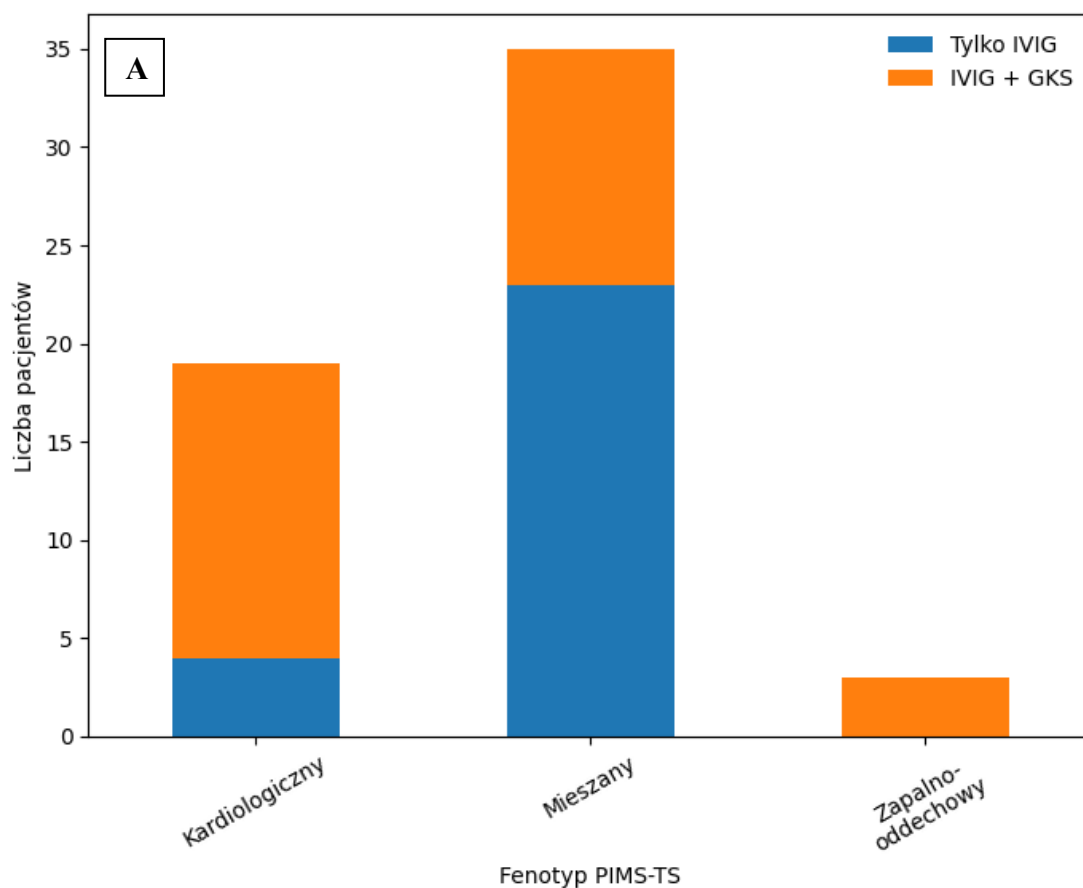
Dane przedstawiono jako *n* (%).

Fenotyp kardiologiczny najczęściej wymagał eskalacji leczenia; niemal 80% pacjentów otrzymało IVIG + GKS. W tej grupie występował najwyższy odsetek pacjentów wymagających dodatkowej dawki IVIG i pulsów GKS. Monoterapia IVIG była rzadka.

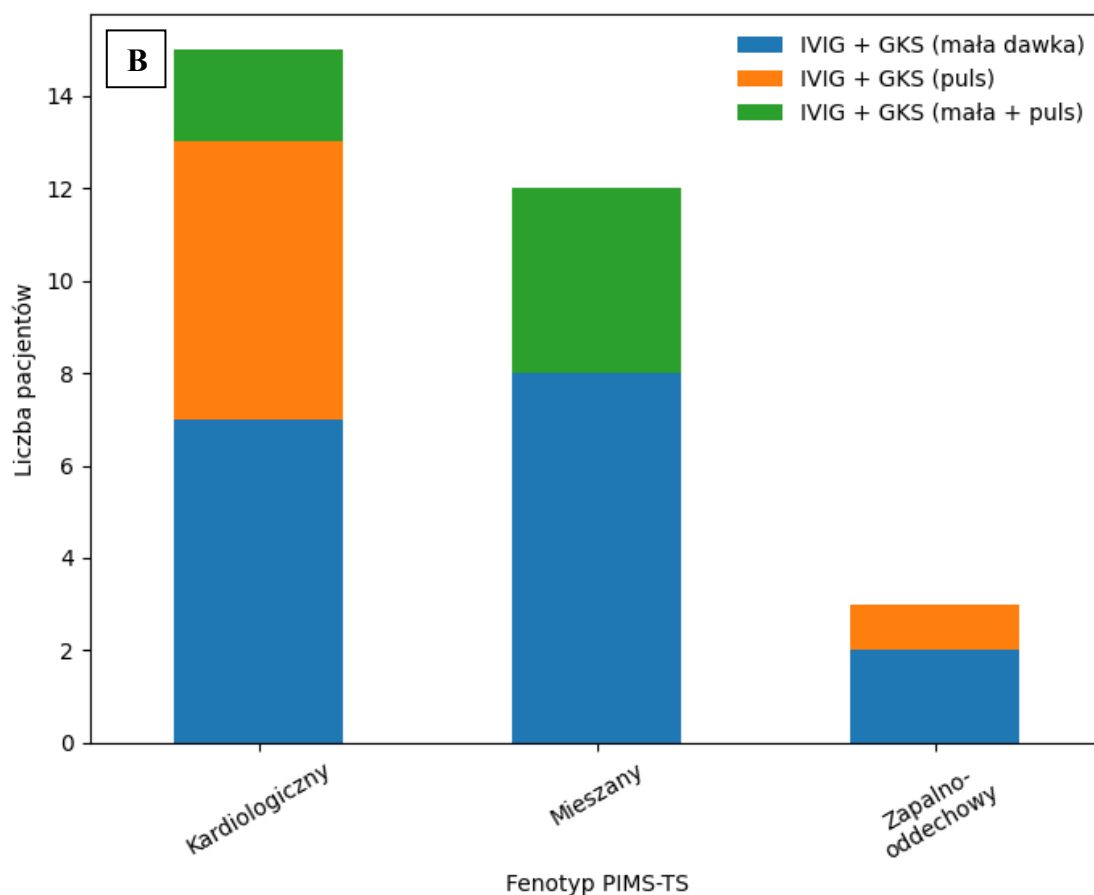
W **fenotypie mieszanym** dominowało leczenie mniej intensywne: najczęściej tylko IVIG, rzadko konieczność pulsów GKS, sporadycznie dodatkowa dawka IVIG. Był to najbardziej „zrównoważony” profil terapeutyczny.

Wszyscy pacjenci z **fenotypem zapalno-oddechowym** wymagali terapii skojarzonej IVIG + GKS; dominowały małe dawki GKS, rzadziej pulsy.

Rycina 18. Zależność pomiędzy fenotypem PIMS-TS a schematem leczenia.



Panel A: podstawowy typ leczenia – monoterapia IVIG vs terapia skojarzona IVIG + GKS.



Panel B: rodzaj terapii glikokortykosteroidami po IVIG z rozróżnieniem na małe dawki, pulsy oraz schemat sekwencyjny.

5.6.3. Eskalacja leczenia a NT-proBNP i Z-log NT-proBNP.

W przypadku konieczności podania drugiej dawki IVIG oba wskaźniki wykazywały porównywalnie niską zdolność predykcyjną. Natomiast w odniesieniu do włączenia glikokortykosteroidów Z-log NT-proBNP charakteryzował się nieco lepszą zdolnością dyskryminacyjną oraz lepszym dopasowaniem modeli, co może sugerować jego większą przydatność jako markera biologicznej ciężkości choroby i ewentualnej intensyfikacji immunosupresji (tab. 45).

Tabela 45. Zdolność predykcyjna NT-proBNP i Z-log NT-proBNP w eskalacji leczenia immunomodulującego u dzieci z PIMS-TS.

Endpoint eskalacji leczenia	Marker	AUC ROC	AIC
Druga dawka IVIG (<i>n</i> = 6)	NT-proBNP	0,56	40,1
	Z-log NT-proBNP	0,56	41,3

Jakiegokolwiek GKS	NT-proBNP	0,70	72,9
	Z-log NT-proBNP	0,72	69,5

Eskalacja do drugiej dawki IVIG nie jest dobrze przewidywana ani przez NT-proBNP, ani przez Z-log NT-proBNP. Obserwuje się brak istotnej zdolności dyskryminacyjnej obu markerów ($AUC \approx 0,56$). Modele logistyczne mają zbliżone, słabe dopasowanie (wysokie AIC).

Potrzeba eskalacji leczenia z użyciem GKS jest lepiej odzwierciedlona przez Z-log NT-proBNP, mimo iż oba markery wykazują umiarkowaną zdolność predykcyjną. Z-log NT-proBNP ma nieco wyższe AUC ROC (0,72 vs 0,70) i niższe AIC mówiące o lepszym dopasowaniu modelu.

5.6.4. Oporność na IVIG.

Z uwagi na podobny przebieg kliniczny zespołu PIMS-TS oraz choroby Kawasakiego podjęto próbę ekstrapolacji skal predykcji oporności na IVIG stosowanych w chorobie Kawasakiego na badaną kohortę.

Skale oporności na IVIG (Sano, Kobayashi, Egami, San Diego, Formosa) wykazują niską przydatność kliniczną w populacji pacjentów z PIMS-TS (tab. 46).

Tabela 46. Skale a oporność na IVIG u pacjentów z PIMS-TS.

Skala	IVIG oporni ($n = 6$) średnia $\pm$ SD	IVIG odpowiedź ($n = 51$) średnia $\pm$ SD	p
Sano	1,33 $\pm$ 0,52	1,22 $\pm$ 0,50	0,42
San Diego	1,67 $\pm$ 0,82	1,45 $\pm$ 0,81	0,68
Kobayashi	4,33 $\pm$ 2,07	3,51 $\pm$ 1,87	0,34
Formosa	3,00 $\pm$ 0,00	3,10 $\pm$ 0,81	0,48
Egami	2,50 $\pm$ 0,84	2,00 $\pm$ 1,11	0,26

Zastosowano test U Manna-Whitneya; do porównania użyto średnich $\pm$ SD; punkt końcowy: konieczność podania kolejnej dawki IVIG.

W analizowanej grupie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w punktacji żadnej ze skal pomiędzy pacjentami wymagającymi ponownej dawki IVIG a pacjentami odpowiadającymi na pierwsze leczenie. Wyniki sugerują brak przydatności klinicznej klasycznych skal wykorzystywanych w chorobie Kawasakiego w predykcji oporności na pojedynczą dawkę IVIG u pacjentów z PIMS-TS.

Przeanalizowano także skale pod kątem konieczności zastosowania GKS (tab. 47).

Tabela 47. Skale a konieczność zastosowania GKS.

Skala	GKS tak (<i>n</i> = 28) średnia ± <i>SD</i>	GKS nie (<i>n</i> = 30) średnia ± <i>SD</i>	<i>p</i>
Sano	1,32 ± 0,61	1,14 ± 0,35	0,25
San Diego	1,64 ± 0,73	1,31 ± 0,85	0,19
Kobayashi	4,39 ± 1,79	2,83 ± 1,67	0,002
Formosa	3,21 ± 0,57	2,97 ± 0,91	0,38
Egami	2,46 ± 1,00	1,66 ± 1,04	0,004

Zastosowano test U Manna-Whitneya; do porównania użyto średnich ± SD;
punkt końcowy: jakiegokolwiek GKS.

W analizie zależności pomiędzy punktacją skal a koniecznością zastosowania glikokortykosteroidów istotne statystycznie różnice stwierdzono dla skali Kobayashi ($p = 0,002$) oraz Egami ($p = 0,004$). Pozostałe skale nie wykazały istotnej zdolności różnicującej.

PIMS-TS wymaga własnych narzędzi stratyfikacji ryzyka, ponieważ klasyczne skale nie uwzględniają dominującego w tym zespole mechanizmu kardiologiczno-zakrzepowo-zapalnego.

5.7. Algorytm postępowania w PIMS-TS

W oparciu o analizę ROC zaproponowano algorytm (ryc. 19) umożliwiający wczesną stratyfikację ryzyka eskalacji leczenia i hospitalizacji w OIOM u pacjentów z PIMS-TS, integrujący ocenę kliniczną z obiektywnymi markerami osi sercowej.

Według algorytmu:

1. u każdego dziecka z podejrzeniem lub rozpoznaniem PIMS-TS (a obecnie z zespołem hiperzapalnym o fenotypie Kawasaki-like/PIMS-like) zaleca się wczesną ocenę kardiologiczną, obejmującą badanie echokardiograficzne oraz oznaczenie markerów sercowych;
2. obecność jakichkolwiek nieprawidłowości w echo serca lub podwyższonych markerów sercowych powinna skutkować kwalifikacją pacjenta do grupy wysokiego ryzyka. Wysokie wartości Z-log NT-proBNP identyfikują pacjentów z ograniczoną odpowiedzią na monoterapię IVIG, którzy mogą odnieść korzyść z wczesnej eskalacji leczenia immunomodulującego;
3. dzieci prezentujące fenotyp kardiologiczny, szczególnie w starszych grupach wiekowych, wymagają intensywnego nadzoru oraz niskiego progu kwalifikacji do leczenia w warunkach OIOM;
4. fenotyp zapalno-oddechowy, częściej obserwowany u dzieci ≥ 5 lat, zwykle wiąże się z wysokim ryzykiem intensywnej terapii, wymaga stałego monitorowania ze względu na możliwość dynamicznej ewolucji obrazu klinicznego;
5. fenotyp mieszany, zapalno-wielonarządowy, stanowi grupę pośredniego ryzyka i wymaga częstej reewaluacji kardiologicznej oraz gotowości do eskalacji leczenia;
6. fenotyp kliniczny PIMS-TS należy traktować jako kategorię dynamiczną, wymagającą okresowej ponownej oceny w trakcie hospitalizacji.

Rycina 19. Algorytm kliniczny wczesnej stratyfikacji ryzyka ciężkiego przebiegu PIMS-TS.

KROK 1.

Ocena kliniczna przy przyjęciu (0–1 h)

U każdego pacjenta z podejrzeniem PIMS-TS należy niezwłocznie ocenić stan kliniczny i parametry życiowe, w tym:

- minimalną SpO_2 ,
- skalę Rossa,
- wykonać badanie echokardiograficzne,
- oznaczyć Z-log NT-proBNP (lub NT-proBNP)
- oraz CRP

KROK 2.

Wczesna stratyfikacja ryzyka

Wysokie ryzyko

rozważyć OIOM / bezpośrednie przekazanie, jeśli spełnione jest ≥ 1 kryterium wysokiego ryzyka:

- Z-log NT-proBNP $\geq 6,5$ (lub NT-proBNP $\geq \sim 15\ 800$ pg/ml)
- LVEF $\leq 53\%$
- Skala Rossa ≥ 18 pkt
- $SpO_2 < 90\%$ (kryterium ciężkości klinicznej)

➔ Zalecane:

- ✓ pilna konsultacja z OIOM,
- ✓ wczesne intensywne leczenie immunomodulujące,
- ✓ ciągły monitoring hemodynamiczny.

Pośrednie ryzyko

ściśle nadzór, jeśli brak kryteriów wysokiego ryzyka, ale obecne są:

- $SpO_2 < 94\%$,
- umiarkowanie podwyższone markery sercowe,
- objawy sugerujące fenotyp kardiologiczny lub zapalno-oddechowy

➔ Zalecane:

- ✓ hospitalizacja na oddziale o podwyższonym nadzorze,
- ✓ częsta reewaluacja (echo, NT-proBNP, stan kliniczny),
- ✓ niski próg eskalacji do OIOM.

Niskie ryzyko

leczenie na oddziale, jeśli spełnione są wszystkie:

- Z-log NT-proBNP $< 6,5$
- LVEF $> 53\%$
- $SpO_2 \geq 94\%$
- Skala Rossa < 18 pkt

➔ Zalecane:

- ✓ leczenie na oddziale pediatrycznym,
- ✓ standardowa immunomodulacja,
- ✓ monitorowanie z naciskiem na dynamikę zmian.

KROK 3.

Integracja z fenotypem klinicznym

Fenotyp kardiologiczny

→ pośredni próg OIOM, nawet przy granicznych wartościach

Fenotyp zapalno-oddechowy

→ możliwa burzliwa fizjologia
→ wczesny intensywny nadzór

Fenotyp mieszany

→ zwykle przebieg stabilniejszy, przy spełnieniu kryteriów niskiego ryzyka

KROK 4.

Decyzje terapeutyczne

IVIG + GKS **od początku**
ZALECANE

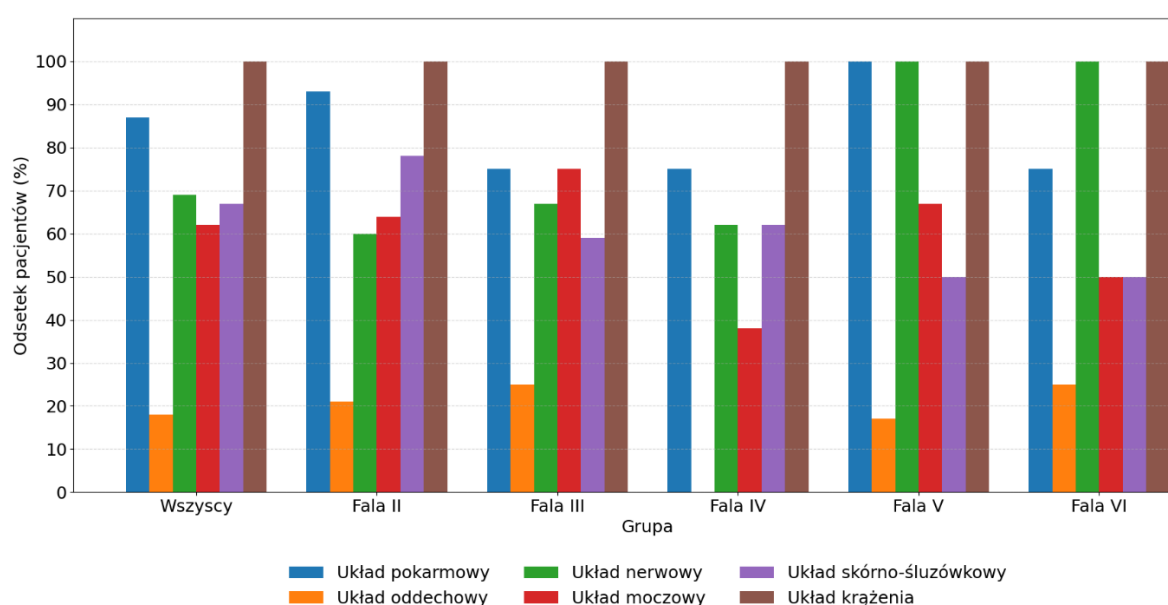
IVIG z niskim progiem eskalacji
→ **ROZWAŻ GKS**

IVIG w monoterapii
WYSTARCZAJĄCE

5.8. Zmiany w kolejnych falach COVID-19

Rycina 20 wskazuje, że choć rdzeń kliniczny PIMS-TS pozostawał stabilny w czasie (dominacja zajęcia układu krążenia i przewodu pokarmowego), to profil narządowy choroby ulegał modyfikacjom pomiędzy kolejnymi falami, co mogło mieć implikacje dla fenotypowania pacjentów oraz indywidualizacji postępowania terapeutycznego.

Rycina 20. Odsetek pacjentów z zajęciem poszczególnych układów narządowych przy przyjęciu w całej kohorcie oraz w kolejnych falach COVID-19 (II–VI).



Fala I nie została uwzględniona (zerowa liczba pacjentów). Zajęcie układów oceniano na podstawie objawów klinicznych przy przyjęciu; jeden pacjent mógł prezentować zajęcie więcej niż jednego układu.

Niezależnie od fali pandemii, zajęcie układu krążenia było cechą niemal uniwersalną, co potwierdza centralną rolę komponenty sercowo-naczyniowej w patofizjologii PIMS-TS. Równie często obserwowano zajęcie przewodu pokarmowego, które utrzymywało się na wysokim poziomie we wszystkich falach, osiągając najwyższe wartości w fali V.

W przeciwieństwie do tych stabilnych elementów obrazu klinicznego, zajęcie układu nerwowego oraz skórno-śluzówkowego wykazywało zmienność pomiędzy falami, z największym nasileniem w późniejszym okresie pandemii. Może to odzwierciedlać

różnice w odpowiedzi immunologicznej gospodarza lub zmieniające się cechy wywołującego zakażenia SARS-CoV-2.

Objawy ze strony układu oddechowego pozostawały stosunkowo rzadkie we wszystkich falach, co podkreśla odmiennność PIMS-TS od ostrej postaci COVID-19. Zajęcie układu moczowego miało charakter bardziej zmienny, z najwyższym odsetkiem w fali III, co może sugerować przejściowe różnice w nasileniu uogólnionej i/lub miejscowej odpowiedzi zapalnej.

Analiza czasowa wykazała także, że przebieg PIMS-TS miał tendencję do coraz cięższego obrazu klinicznego. Objawiało się to większym odsetkiem hospitalizacji w OIOM oraz koniecznością eskalacji leczenia. Jednocześnie dominacja fenotypu mieszanego we wszystkich falach wskazuje na względną stabilność podstawowego spektrum choroby mimo zmieniających się uwarunkowań epidemicznych (tab. 48, ryc. 21).

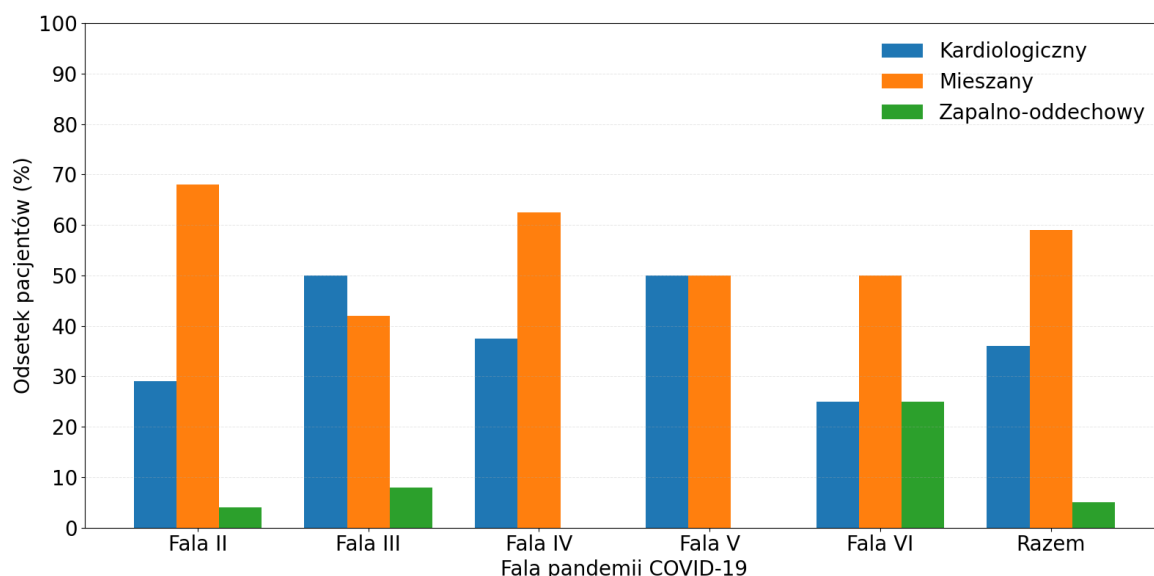
Tabela 48. Fenotypy PIMS-TS w zależności od fali COVID-19.

Fenotyp \ Fala	II	III	IV	V	VI	Razem
Wiek (mediana)*	6,8 (2,6-9,6)	5,1 (3,1-7,5)	6,7 (4,9-7,6)	7,3 (5,5-9,9)	6,2 (4,4-9,2)	6,0 (3,9-9,7)
Kardiologiczny	8 (29%)	6 (50%)	3 (37,5%)	3 (50%)	1 (25%)	21 (36)
Mieszany	19 (68%)	5 (42%)	5 (62,5%)	3 (50%)	2 (50%)	34 (59%)
Zapalno- oddechowy	1 (4%)	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	3 (5%)
Razem (N)	28 (48%)	12 (21%)	8 (14%)	6 (10%)	4 (7%)	58

* Mediana wieku zachorowania nie różniła się istotnie pomiędzy kolejnymi falami COVID-19 (test Kruskala–Wallisa, $p = 0,84$). Pozostałe dane przedstawiono jako n w obrębie danej fali COVID-19; fala I nie została uwzględniona (zerowa liczba pacjentów).

Brak istotnych różnic wieku zachorowania pomiędzy falami ($p = 0,77$) sugeruje, że obserwowane zmiany obrazu klinicznego PIMS-TS nie są wynikiem różnic demograficznych, lecz odzwierciedlają odmienne fenotypy choroby w kolejnych okresach pandemii.

Rycina 21. Rozkład fenotypów klinicznych PIMS-TS w całej kohorcie oraz w kolejnych falach pandemii COVID-19.



Dane przedstawiono jako odsetek pacjentów w obrębie danego okresu.

Różnice w rozkładzie fenotypów pomiędzy falami oceniano dokładnym testem Fishera dla tabel wielozmiennych; nie stwierdzono istotności statystycznej ($p = 0,77$).

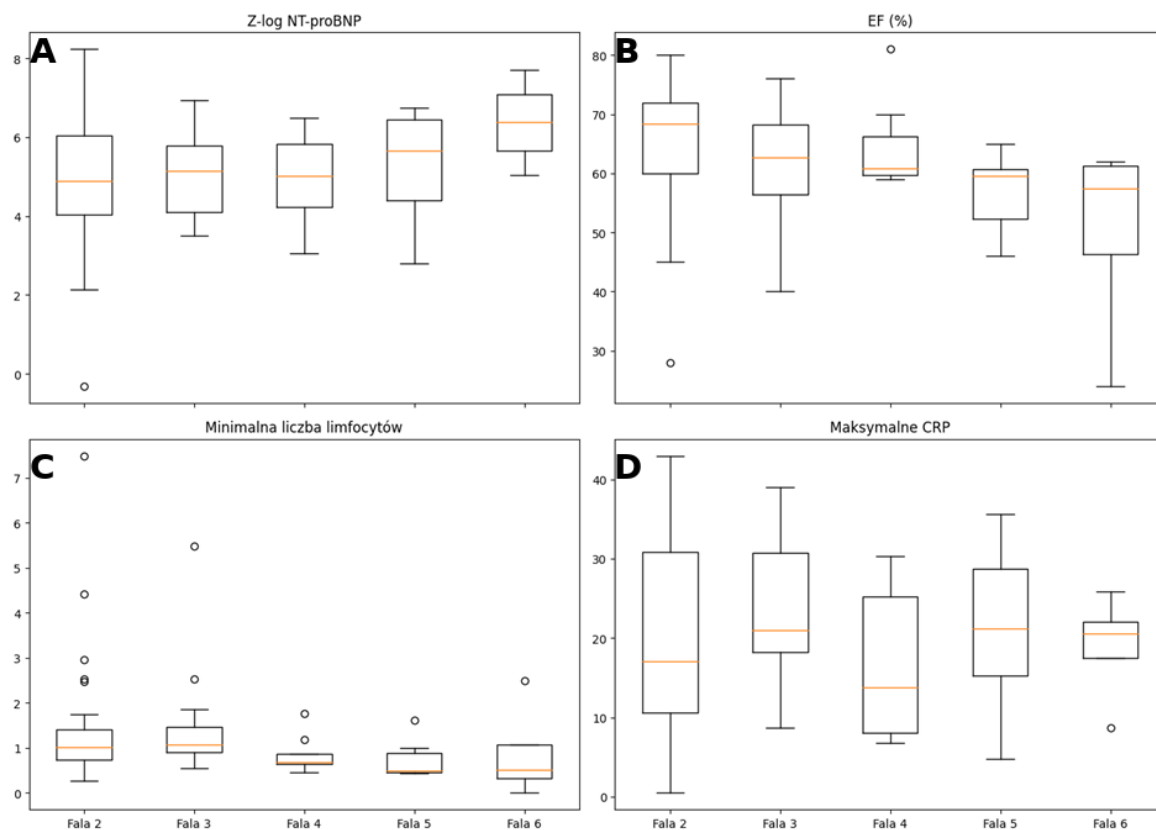
Fenotyp mieszany dominował we wszystkich falach, szczególnie w II i IV.

Fenotyp kardiologiczny był częstszy w środkowych falach (III–V).

Fenotyp zapalno-oddechowy występował sporadycznie i bez wyraźnej koncentracji falowej.

Przeanalizowano również zmienność wybranych parametrów laboratoryjnych i echokardiograficznych w kolejnych falach pandemii, w tym Z-log NT-proBNP, frakcję wyrzutową lewej komory (EF), minimalną liczbę limfocytów oraz maksymalne stężenie CRP (ryc. 22).

Rycina 22. Zmienność wybranych parametrów laboratoryjnych i echokardiograficznych w kolejnych falach pandemii COVID-19.



Panel A. Z-log NT-proBNP w kolejnych falach COVID. *Tendencja wzrostowa mediany Z-log NT-proBNP w kolejnych falach.*

Panel B. Frakcja wyrzutowa LV (EF) w kolejnych falach. *Stopniowe obniżanie mediany EF w późniejszych falach, spójne z hipotezą narastania fenotypu kardiologicznego.*

Panel C. Minimalna liczba limfocytów w kolejnych falach. *Zmniejszenie głębokości limfopenii w falach IV-VI → możliwa zmiana profilu zapalnego.*

Panel D. Maksymalne CRP w kolejnych falach. *Brak jednoznacznego trendu narastania CRP → „stabilny obraz zapalny” przy zmieniającym się zajęciu serca.*

Zauważalne były także różnice w zakresie parametrów odporności komórkowej i nieswoistej odpowiedzi zapalnej. W fali II notowano najniższe wartości komórek CD4+, CD8+ i limfocytów B oraz najwyższe stężenia IL-6, co odpowiada największej dysregulacji immunologicznej. W falach końcowych odnotowane były wyższe subpopulacje limfocytów i niższa odpowiedź zapalna.

Fenotyp immunologiczny łagodniał (tab. 49).

Korelowało to z ewolucją wariantów, odpornością populacyjną i szczepieniami dorosłych.

Tabela 49. Parametry immunologiczne w zależności od fali pandemii COVID-19.

Parametr	Fala II	Fala III	Fala IV	Fala V	Fala VI	<i>p</i>
CD3 / μ l	↓	↑	↑	↑	↑	<0,05
CD4 / μ l	↓	↑	↑	↑	↑	<0,05
CD8 / μ l	↓	↑	↑	↑	↑	<0,05
Limf. B / μ l	↓	↑	↑	↑	↑	<0,05
IL-6 (pg/ml)	↑↑	↑	↓	↓	↓	<0,01

Strzałki – kierunek zmian względem fali II.

Różnice między grupami oceniano testem Kruskala-Wallis.

Oceniono również schematy leczenia i częstość hospitalizacji w oddziale intensywnej opieki medycznej w poszczególnych falach pandemii COVID-19 (tab. 50 i 51).

Tabela 50. Hospitalizacja w OIOM w zależności od fali COVID-19.

	II	III	IV	V	VI	Razem
OIOM – tak, <i>n</i> (%)	2 (7%)	3 (25%)	0 (0%)	2 (33%)	2 (50%)	9 (15,5%)
OIOM – nie, <i>n</i> (%)	26 (93%)	9 (75%)	8 (100%)	4 (67%)	2 (50%)	49 (84,5%)
Razem (<i>N</i>)	28 (48%)	12 (21%)	8 (14%)	6 (10%)	4 (7%)	58

Odnotowano większy odsetek hospitalizacji w OIOM w falach V i VI w porównaniu z falą II i III (mimo wyższego odsetka, należy to interpretować ostrożnie z uwagi na małe liczebności grup).

Różnice między falami oceniano dokładnym testem Fishera; nie stwierdzono istotności statystycznej ($p > 0,05$)

Tabela 51. Podstawowy schemat leczenia w zależności od fali COVID-19.

Leczenie \ Fala	II	III	IV	V	VI	Razem
Tylko IVIG	16 (57%)	6 (50%)	3 (37,5%)	1 (17%)	2 (50%)	28 (48%)
Tylko GKS	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	1 (2%)
IVIG + GKS	10 (36%)	6 (50%)	5 (62,5%)	4 (67%)	2 (50%)	27 (47%)
Bez IVIG i GKS	2 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3%)
Razem (<i>N</i>)	28 (48%)	12 (21%)	8 (14%)	6 (10%)	4 (7%)	58

Zaobserwowano tendencję do częstszego stosowania terapii skojarzonej w późniejszych falach.

W fali II dominowała jeszcze monoterapia IVIG, w kolejnych – leczenie IVIG + GKS.

Rozkład schematów leczenia PIMS-TS nie różnił się istotnie pomiędzy kolejnymi falami pandemii w analizie globalnej (test χ^2 , $p \approx 0,18$). Jednocześnie analiza trendu wykazała istotny wzrost częstości stosowania leczenia skojarzonego IVIG + GKS w kolejnych falach pandemii COVID-19 (test Cochran–Armitage, $p \approx 0,04$) (tab. 51 i 52).

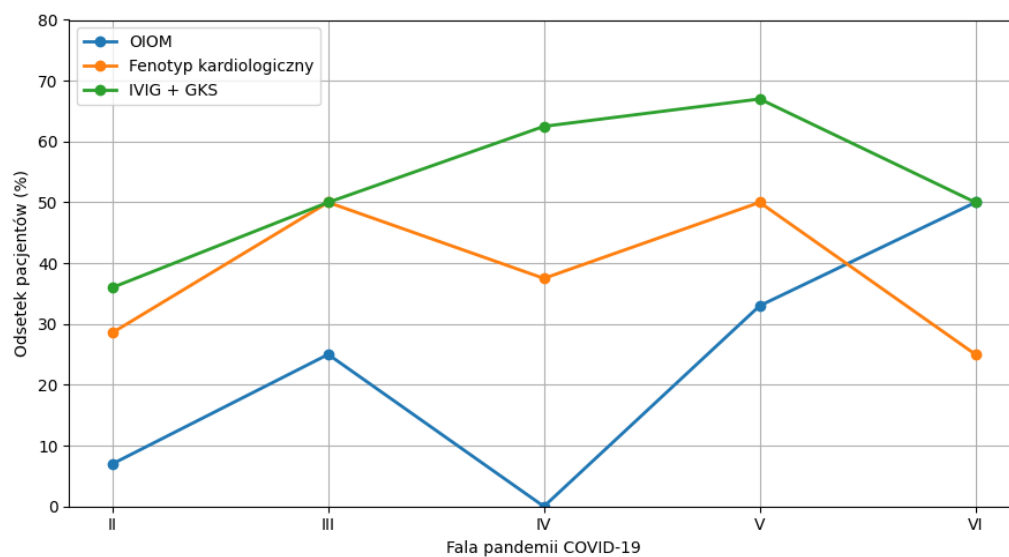
Tabela 52. Rodzaj terapii GKS po IVIG w zależności od fali COVID-19.

Rodzaj GKS \ Fala	II	III	IV	V	VI	Razem
Mała dawka	5 (18%)	3 (25%)	4 (50%)	2 (33%)	1 (25%)	15 (26%)
Puls	3 (11%)	1 (8%)	1 (12,5%)	1 (17%)	0 (0%)	6 (10%)
Mała dawka + puls	2 (7%)	2 (17%)	0 (0%)	1 (17%)	1 (25%)	6 (10%)
Razem (N)	10 (36%)	6 (50%)	5 (62,5%)	4 (67%)	2 (50%)	27 (47%)

W każdej fali stosowano zarówno małe dawki GKS, jak i leczenie pulsacyjne; brak jednoznacznej dominacji jednego schematu, przy niewielkich liczebnościach w późnych falach.

W analizie globalnej nie stwierdzono istotnych różnic w rozkładzie rodzaju terapii GKS pomiędzy kolejnymi falami pandemii COVID-19 (test χ^2 , $p \approx 0,27$). Jednocześnie analiza trendu wykazała istotny wzrost częstości stosowania leczenia GKS, zarówno w małych dawkach, jak i w pulsach w kolejnych falach pandemii (test Cochran–Armitage, $p \approx 0,03$), co wskazuje na postępującą potrzebę intensyfikacji leczenia immunomodulującego w czasie (ryc. 23).

Rycina 23. Zmiany obrazu klinicznego i intensywności leczenia PIMS-TS w kolejnych falach pandemii COVID-19.



Odsetki obliczono względem całkowitej liczby pacjentów w danej fali.

W późniejszych falach obserwowano równoległy wzrost hospitalizacji w OIOM oraz eskalacji leczenia (przy względnie stabilnym udziale fenotypu kardiologicznego /i mieszanego, którego nie uwzględniono na rycinie/).

5.9. PIMS Severity Score (PSS)

Na podstawie analizy fenotypów klinicznych pacjentów z PIMS-TS oraz wyników badań laboratoryjnych i obrazowych, wykorzystując techniki wspomaganej analizy danych w iteracyjnym procesie modelowania, zaproponowano autorską skalę ciężkości PIMS-TS (PIMS Severity Score), której celem jest predykcja konieczności eskalacji leczenia immunosupresyjnego.

Skala obejmuje trzy główne domeny: zajęcie układu krążenia, nasilenie odpowiedzi zapalno-zakrzepowej oraz obraz kliniczny (tab. 53 i 54). Maksymalna punktacja wynosi 12 punktów. Wynik ≥ 6 punktów sugeruje wysokie ryzyko ciężkiego przebiegu wymagającego zastosowania glikokortykosteroidów lub leczenia biologicznego.

Cel: predykcja konieczności eskalacji leczenia immunosupresyjnego (GKS / biologiczne / OIOM).

Tabela 53. Propozycja zmiennych używanych w skali PIMS Severity Score oraz uzasadnienie ich doboru (na podstawie literatury i obserwacji własnych).

Domena	Zmienna	Uzasadnienie kliniczne
A. Układ krążenia	Z-log NT-proBNP lub NT-proBNP	Najsilniejszy marker ciężkości i niewydolności serca w PIMS-TS
	LVEF	Obiektywny wskaźnik dysfunkcji skurczowej lewej komory
	Hipotensja / wstrząs	Kliniczna manifestacja dekompensacji krążeniowej
	Skala Rossa	Ocena stopnia niewydolności serca
B. Burza zapalna / zakrzepowa	CRP	Marker nasilenia odpowiedzi zapalnej
	PCT	Wskaźnik ciężkości procesu zapalnego
	D-dimery	Aktywacja układu krzepnięcia charakterystyczna dla PIMS-TS
	Limfopenia	Marker dysregulacji immunologicznej

C. Objawy kliniczne	Objawy brzuszne	Częste w ciężkim PIMS-TS, korelują z zajęciem wielonarządowym
	Objawy neurologiczne	Manifestacja ciężkiego przebiegu choroby
	Saturacja / duszność	Fenotyp zapalno-oddechowy koreluje z ciężkim przebiegiem
D. Dynamika leczenia	Brak poprawy po IVIG 24–36 h	Kliniczny wskaźnik rzeczywistej oporności na leczenie
	Wczesna potrzeba OIOM	Twardy punkt końcowy ciężkości przebiegu

Skróty: CRP, białko C-reaktywne; IVIG, dożylna immunoglobulina; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; OIOM, oddział intensywnej opieki medycznej; PCT, prokalcytonina; Z-log NT-proBNP, standaryzowana względem wieku wartość NT-proBNP.

Tabela 54. Autorski system punktowy do wczesnej predykcji hospitalizacji w OIOM u pacjentów z PIMS-TS (PIMS Severity Score):

Domena	Zmienna	Kryterium	Punkty
A. Układ krążenia (0–5 pkt)	Z-log NT-proBNP lub NT-proBNP	$\geq 6,5$ lub > 3000 pg/ml	2
	LVEF	$< 55\%$	2
	Hipotensja / wstrząs	obecne przy przyjęciu	1
B. Burza zapalna / zakrzepowa (0–4 pkt)	CRP	≥ 20 mg/dl	1
	D-dimer	> 3000 ng/ml	1
	PCT	> 5 ng/ml	1
	Limfocyty	$< 1,0$ tys/ μ l	1
C. Fenotyp kliniczny (0–3 pkt)	Objawy brzuszne	ból brzucha / biegunka / wymioty	1
	Objawy neurologiczne	zaburzenia świadomości, osłabienie	1
	Saturacja / duszność	$SpO_2 < 94\%$ lub duszność	1
Suma		maksymalnie	12

Skróty: CRP, białko C-reaktywne; LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory; NT-proBNP, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; PCT, prokalcytonina; SpO_2 , saturacja krwi tętniczej tlenem; Z-log NT-proBNP, standaryzowana względem wieku wartość NT-proBNP.

Interpretacja wyniku PIMS Severity Score:

0–3 pkt Łagodny PIMS – zwykle wystarcza IVIG

4–6 pkt Umiarkowany – rozważyć wczesne GKS

≥7 pkt Ciężki – GKS od początku ± biologiczne

≥9 pkt Bardzo ciężki – wysokie ryzyko OIOM

Wysokie ryzyko konieczności zastosowania GKS odpowiadało ≥ 5–6 punktom (cut-off).

Tabela 54 przedstawia domeny kliniczne, zmienne oraz przypisane im punkty w autorskim systemie punktowym służącym do wczesnej oceny ryzyka ciężkiego przebiegu PIMS-TS i potencjalnej konieczności hospitalizacji w OIOM.

Zastosowanie skali PIMS Severity Score pozwoliło na wyodrębnienie 9 pacjentów (16%) z łagodnym przebiegiem choroby (0-3 pkt), 24 (41%) z przebiegiem umiarkowanym (4-6 pkt) oraz 25 (43%) z ciężkim przebiegiem (≥7 pkt), w tym 8 (14%) pacjentów spełniających kryteria bardzo ciężkiego PIMS-TS (≥ 9 pkt) (tab. 55). Szeroki rozkład punktacji (2-10 pkt, średnia $5,98 \pm 2,24$) potwierdza heterogenność fenotypów klinicznych w badanej kohorcie. Mediany punktacji wzrastały stopniowo w kolejnych kategoriach ciężkości (2,0 vs 5,0 vs 8,0 vs 9,0), co potwierdza dobrą zdolność skali do stratyfikacji klinicznej pacjentów z PIMS-TS.

Tabela 55. Rozkład punktacji w skali PIMS Severity Score w badanej kohorcie.

Grupa PIMS-S	<i>n</i>	Min	Max	Średnia	<i>SD</i>	Mediana
Łagodny (0-3)	9	2	3	2,44	0,53	2,0
Umiarkowany (4-6)	24	4	6	5,08	0,78	5,0
Ciężki (≥7)	25	7	10	8,12	1,01	8,0
Bardzo ciężki (≥9)	8	9	10	9,38	0,52	9,0
Cała kohorta	58	2	10	5,98	2,24	6,0

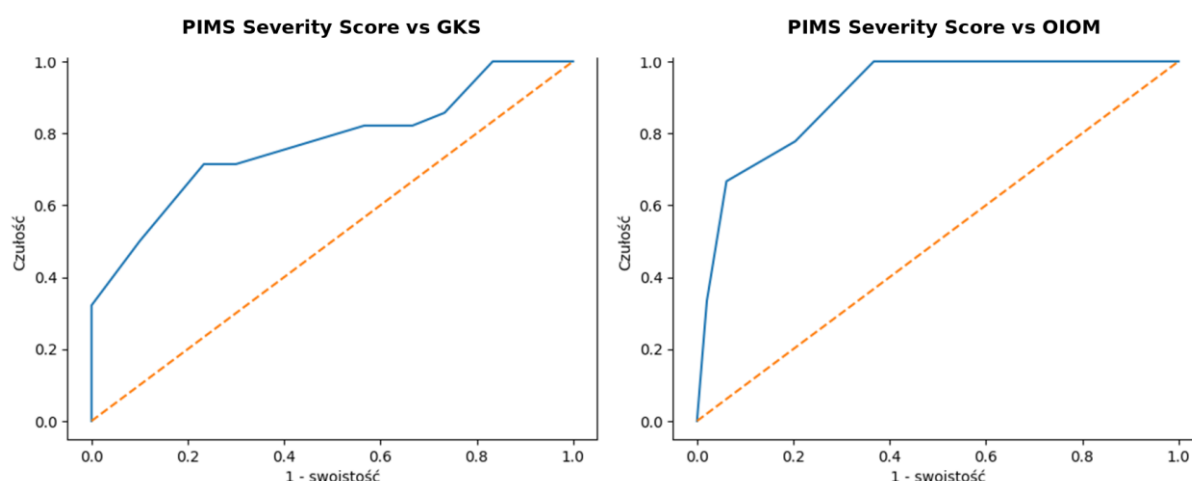
Analiza ROC wykazała dobrą zdolność predykcyjną PIMS Severity Score w odniesieniu do konieczności zastosowania glikokortykosteroidów (AUC = 0,77) oraz bardzo dobrą

zdolność predykcyjną w odniesieniu do potrzeby hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii ($AUC = 0,90$) w badanej kohorcie (tab. 56, ryc. 24). Ze względu na niewielką liczbę pacjentów leczonych biologicznie nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnej analizy ROC dla tego punktu końcowego.

Tabela 56. Analiza ROC dla PIMS Severity Score w badanej kohorcie.

Punkt końcowy	AUC	Interpretacja
GKS	0,77	dobra zdolność predykcyjna
OIOM	0,90	bardzo dobra / doskonała
Biologiczne	—	zbyt mała liczba zdarzeń

Rycina 24. PIMS Severity Score vs GKS i vs OIOM.



Uzyskane wartości predykcyjne wskazują, że skala PIMS Severity Score charakteryzuje się wysoką zdolnością do identyfikacji pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby wymagających intensywnego leczenia, a szczególnie w warunkach OIOM. Mogłaby stanowić użyteczne narzędzie wczesnej stratyfikacji ryzyka w PIMS-TS.

Autorska skala odzwierciedla obserwacje literaturowe i własne w zakresie grup pacjentów predysponowanych do cięższego przebiegu choroby. Wraz ze wzrostem wieku obserwowano tendencję do wyższej punktacji PIMS Severity Score, z najwyższą medianą w grupie 10-15 lat. Jednak ze względu na małą liczebność pacjentów >15 r.ż. wnioski dla tej grupy są ograniczone (tab. 57).

Tabela 57. PIMS Severity Score w zależności od wieku.

Wiek (lata)	<i>n</i>	Min	Max	Średnia	<i>SD</i>	Mediana
<5	20	2	9	5,05	2,28	5,0
5-10	28	2	10	6,32	2,20	6,0
10-15	9	5	10	7,11	1,76	7,0
>15	1	5	5	5,00	–	5,0
Cała kohorta	58	2	10	5,98	2,24	6,0

Najwyższą punktację PIMS-S obserwowano w falach V i VI pandemii (mediana odpowiednio 7,17 i 7,5), co korelowało z rzeczywistym cięższym przebiegiem PIMS-TS w późniejszych falach COVID-19. We wcześniejszych falach (II-IV) punktacja i średnia ciężkość była niższa i bardziej zróżnicowana (tab. 58).

Tabela 58. PIMS Severity Score w zależności od fali COVID-19.

Fala COVID-19	<i>n</i>	Min	Max	Średnia	<i>SD</i>	Mediana
II	28	2	10	5,61	2,35	5,0
III	12	2	10	6,17	2,44	6,5
IV	8	2	9	5,38	2,13	5,5
V	6	5	9	7,17	1,47	7,5
VI	4	6	9	7,50	1,29	7,5

5.10. Charakterystyka pacjentów we wczesnym okresie rekonwalescencji

Średni czas hospitalizacji wynosił 14,2 dni (mediana 11 dni). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zależności od wieku (mimo niewielkiej przewagi chłopców, głównie przez pojedyncze długie pobyty), płci ani fali COVID-19 (fala VI ma dłuższe hospitalizacje, ale z uwagi na bardzo małą liczebność grupy wynik jest niestabilny). Wielkości efektu były bardzo małe (tab. 59, ryc. 25).

Najdłużej w Klinice przebywały osoby, u których była potrzeba intensyfikacji leczenia w warunkach OIOM (68 dni u niespełna 10-letniego chłopca z powodu niewydolności nerek, 51 dni u 13-letniego chłopca, który rozwinął zespół MAS, 41 dni u 3-letniego chłopca wymagającego ECMO z powodu skrajnej hipokinezy serca, 30 dni u 4,5-letniego chłopca wymagającego ECMO z powodu ARDS).

Nie było żadnego zgonu w badanej populacji.

Tabela 59. Porównanie czasów hospitalizacji w zależności od wieku, płci i fali COVID-19.

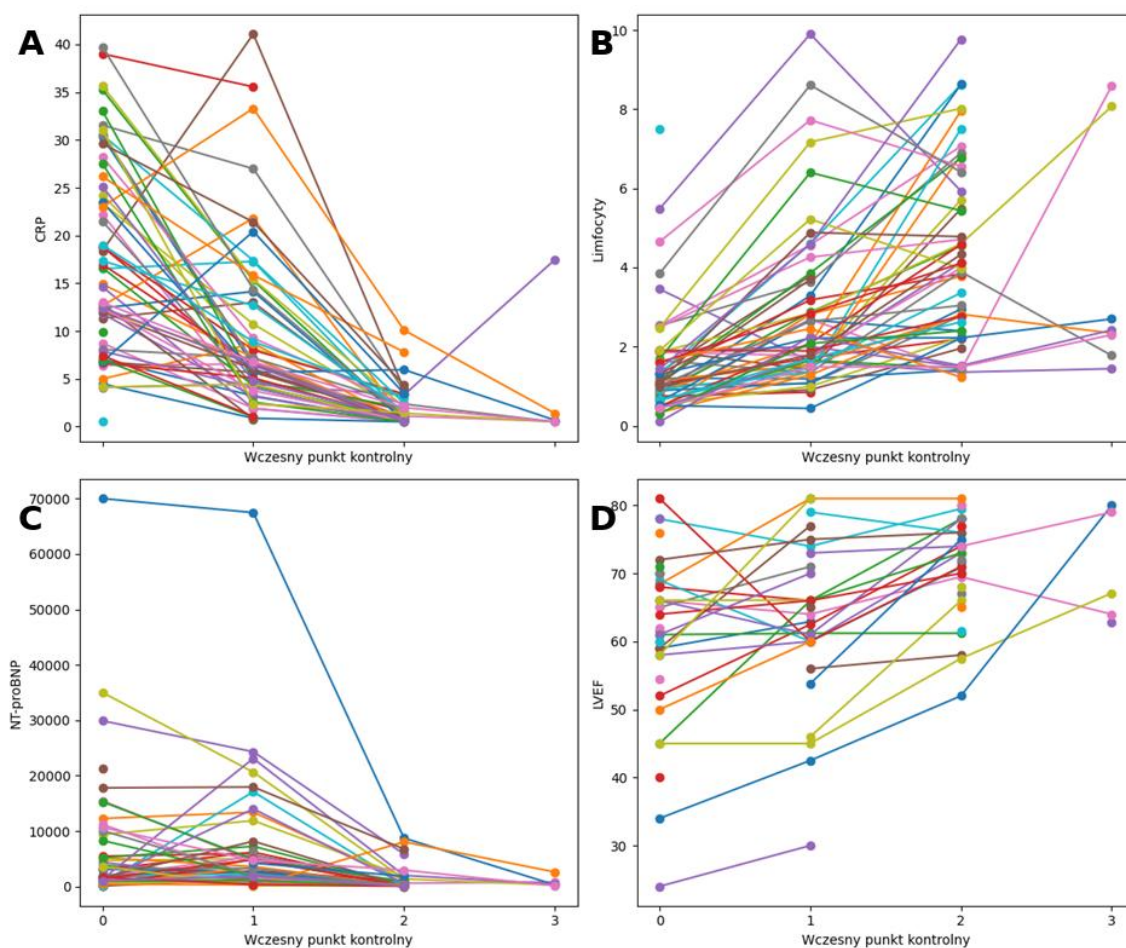
Grupa	<i>n</i>	Hospitalizacja, mediana [<i>IQR</i>]	Test / statystyka	<i>p</i>	Effect size
Wiek <5 lat	20	11,5 [9,8–14,2]	Mann-Whitney <i>U</i> = 395,0	0,812	<i>r</i> = 0,03
Wiek ≥5 lat	38	11,0 [9,0–14,8]			
Płeć K	20	10,0 [9,0–13,2]	Mann-Whitney <i>U</i> = 332,5	0,440	<i>r</i> = 0,10
Płeć M	38	12,0 [9,0–15,0]			
Fala 2	28	12,0 [9,8–15,2]	Kruskal-Wallis <i>H</i> = 3,65	0,455	$\eta^2 \approx 0,00$
Fala 3	12	9,5 [8,8–13,2]			
Fala 4	8	11,0 [9,8–12,5]			
Fala 5	6	10,5 [10,0–11,0]			
Fala 6	4	17,5 [13,5–25,2]			

Zastosowano test *U* Manna-Whitneya dla porównań dwugrupowych; test Kruskala-Wallisa dla grup wielokrotnych. Wielkość efektu podawana jako *r* dla testów Manna-Whitneya i η^2 dla testu Kruskala-Wallisa.

Średni czas trwania gorączki wynosił 7 dni (min 3, max 21, mediana 6), najdłużej u pacjenta, który rozwinął zespół MAS. Dzieci <5. rż. gorączkowały średnio 6 dni, a ≥ 5 . rż. 7,5 dnia.

Po zastosowanym leczeniu u większości pacjentów obserwowano szybką poprawę kliniczną i laboratoryjną. Trend zmian w podstawowych badaniach biochemicznych zobrazowano na ryc. 25.

Rycina 25. Indywidualne trajektorie wybranych parametrów zapalnych, immunologicznych i kardiologicznych w trakcie wczesnej rekonwalescencji pacjentów z PIMS-TS.



Przedstawiono zmiany stężenia CRP (**panel A**), liczby limfocytów (**panel B**), NT-proBNP (**panel C**) oraz frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) (**panel D**) w kolejnych wczesnych punktach kontrolnych hospitalizacji (0 – przy przyjęciu/przed IVIG, 1 – ok. 3 dni po IVIG, 2 – ok. 7 dni po IVIG, 3 – przedłużona hospitalizacja u pacjentów z powikłaniami).

Każda linia reprezentuje jednego pacjenta; w przypadku wielokrotnych pomiarów w tym samym punkcie kontrolnym przedstawiono wartości uśrednione.

Z obserwacji popartej analizą – CRP było najbardziej dynamicznym markerem poprawy klinicznej. Utrzymywanie się podwyższonego CRP dotyczyło głównie pacjentów z powikłaniami. Białko to dobrze odzwierciedlało skuteczność leczenia, ale nie identyfikowało w pełni pacjentów z opóźnioną rekonwalescencją narządową.

NT-proBNP w punkcie wyjściowym miało ekstremalnie szeroki zakres wartości wyjściowych. Często obserwowano utrzymywanie się wysokich lub nawet rosnących wartości w punkcie 1. i dopiero późniejszy spadek w punkcie 2. NT-proBNP reagowało wolniej niż CRP, identyfikowało pacjentów wymagających dłuższej obserwacji kardiologicznej.

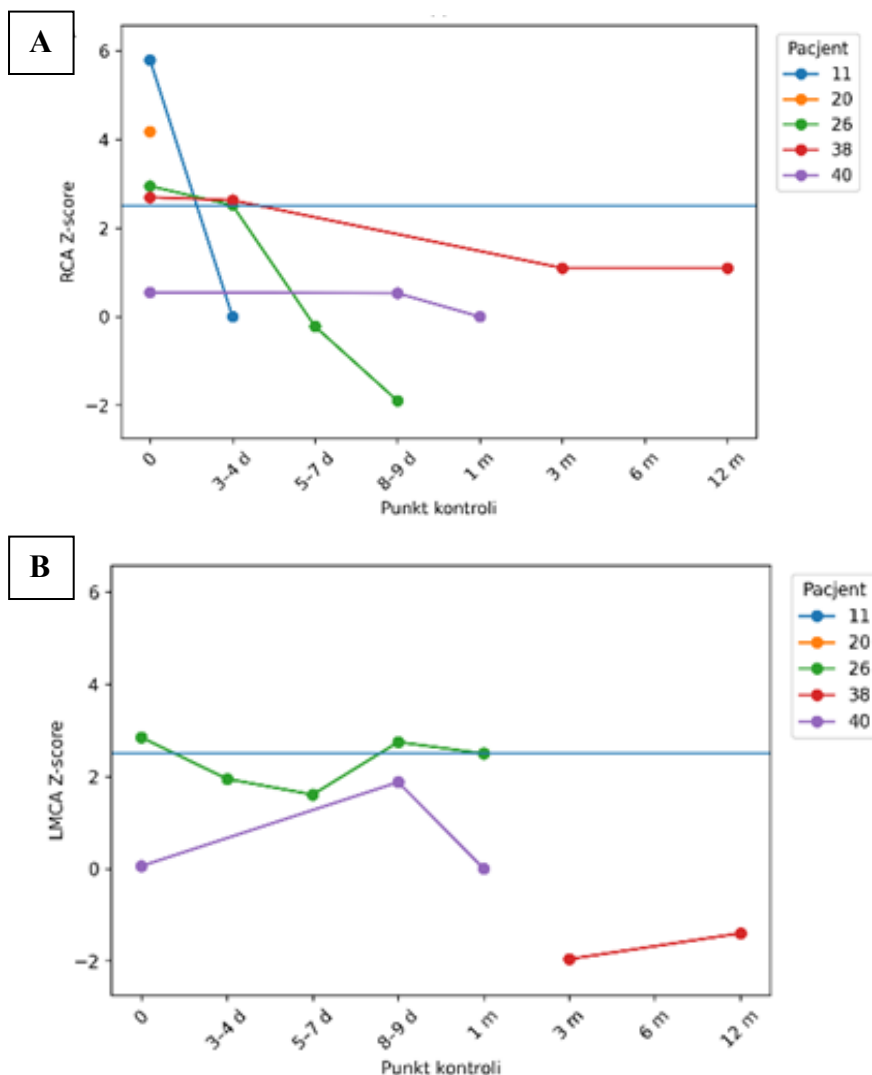
Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) poprawiała się podobnie lub nieco szybciej niż NT-proBNP, ale wolniej niż CRP. Dobrze odzwierciedlała poprawę hemodynamiczną.

W ostrej fazie PIMS-TS dominowała limfopenia, reagowała wolniej niż CRP i szybciej lub równoległe do poprawy funkcji serca. Liczba limfocytów była czułym wskaźnikiem ustępowania dysregulacji immunologicznej, dobrze obrazowała przejście do fazy rekonwalescencji, ale jej normalizacja bywała opóźniona u pacjentów z cięższym przebiegiem.

Do czasu wypisu ze szpitala u wszystkich dzieci przeprowadzono co najmniej jedno kontrolne badanie echokardiograficzne, poza jednym pacjentem przekazanym w ostrej fazie do innego ośrodka (pacjent No 20 na ryc. 26). Zareportowano poprawę globalną w echo serca u 57/58 osób. U 5 pacjentów początkowo zobrazowano poszerzenie tętnic wieńcowych, a u 2 zmiany utrzymywały się w momencie wypisu; u 1 również stale obniżone LVEF.

W ostrym okresie PIMS-TS istotne poszerzenie RCA (Z-score $\geq 2,5$) stwierdzono u 4 pacjentów, natomiast istotne poszerzenie LMCA u 1 pacjenta (tab. 25). Mediana maksymalnego Z-score wynosiła 2,6 dla RCA i 2,37 dla LMCA. Nie obserwowano dużych tętniaków tętnic wieńcowych.

Rycina 26. Zmiany Z-score tętnicy wieńcowej prawej (RCA; panel A) i lewej (LMCA; panel B) w przebiegu PIMS-TS.



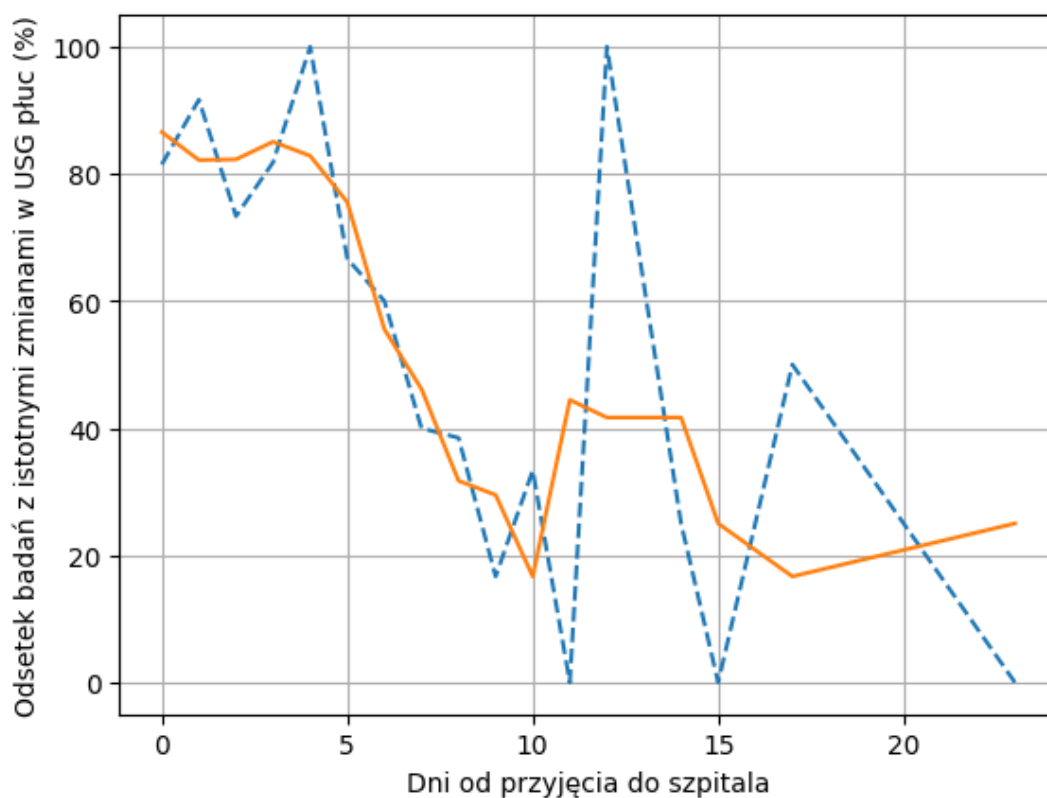
Na wykresie przedstawiono przebieg wartości Z-score RCA i LMCA u poszczególnych pacjentów w kolejnych punktach obserwacji: w trakcie pierwszej hospitalizacji (w chwili rozpoznania = 0 i w kolejnych punktach czasowych 3–4, 5–7 oraz 8–9 dni), a następnie w kontrolach po 1, 3, 6 i/lub 12 miesiącach. Każda linia odpowiada jednemu pacjentowi. Pozioma linia przerywana oznacza próg poszerzenia tętnicy wieńcowej (Z-score = 2,5).

W ostrym okresie choroby badanie ultrasonograficzne płuc miało wykonanych 50 pacjentów; 41 dzieci miało przynajmniej jedno USG z patologią (konsolidacje zapalne i/lub niedodma i/lub płyn w jamach opłucnowych i/lub zespoły śródmiąższowo-pęcherzykowe i/lub inne istotne patologie), a spośród nich, w okresie wczesnego zdrowienia, 36 (88%) pacjentów miało udokumentowane ustąpienie zmian (ryc. 27).

Analiza dynamiki zmian obrazu wykazała wyraźny trend ustępowania zmian między 5. a 9. dobą hospitalizacji, z największym spadkiem około 7-8 dnia (mediana 8 dni; *IQR* 7–9):

- dzień 0: 81,5% badań wykazywało istotne patologie;
- dni 1-4: nadal wysoki odsetek zmian (ok. 70–100%);
- dni 5-6: spadek do ok. 60–67%;
- dni 7-8: dalszy spadek do ok. 38–40%;
- dzień 9 i później: w większości badań dominował już brak zmian; w części dni odsetek patologii spadał do 0-33% (małe liczebności).

Rycina 27. Ustępowanie istotnych zmian w badaniu ultrasonograficznym płuc u pacjentów z PIMS-TS w kolejnych dniach hospitalizacji.



Przedstawiono odsetek badań wykazujących istotne patologie w zależności od czasu od przyjęcia do szpitala; linia ciągła przedstawia trend wygładzony (średnia krocząca), linia przerywana wartości obserwowane. Analizą objęto badania, w których wynik USG był sklasyfikowany jako obecność istotnych zmian (1) lub ich brak (0).

5.11. Charakterystyka pacjentów w kolejnych punktach kontrolnych

Ocenę kliniczną i laboratoryjną pacjentów przeprowadzono po ok. 1, 3, 6 i 12 miesiącach od choroby.

W kolejnych punktach kontrolnych zgłosiło się od 30 do 46 pacjentów (drop-out 20,7-48,3%) (tab. 60). Wyniki badań laboratoryjnych wykazały dynamiczną normalizację większości parametrów w czasie 2-8 tygodni, z pełną odbudową funkcji serca u przeważającej liczby dzieci.

Tabela 60. Liczebność pacjentów w poszczególnych punktach kontrolnych oraz odsetek utraty do obserwacji (drop-out).

Punkt kontrolny	Liczba pacjentów (n)	Drop-out (n)	Drop-out (%)
Punkt 0	58	0	0,0%
Kontrola 1 (20-45 dni)	35	23	39,7%
Kontrola 2 (46-100 dni)	46	12	20,7%
Kontrola 3 (101-200 dni)	41	17	29,3%
Kontrola 4 (201-400 dni)	30	28	48,3%
>401 dni	21	37	63,8%

Kompletność obserwacji zmniejszała się wraz z czasem, z utratą 39,7% pacjentów w pierwszej kontroli oraz 48,3% w kontroli rocznej.

W ostrej fazie choroby (punkt 0) objawy miały charakter wieloukładowy. We wczesnych punktach kontrolnych (kontrola 1 i 2) obserwowano istotne zmniejszenie częstości objawów we wszystkich analizowanych układach, a w odległej obserwacji (kontrola 3 i 4) występowały one sporadycznie. U pojedynczych pacjentów utrzymywały się objawy związane z obniżoną tolerancją wysiłku, układem neurologicznym oraz skórny (tab. 61, ryc. 28).

Tabela 61. Częstość występowania objawów klinicznych w kolejnych punktach kontrolnych.

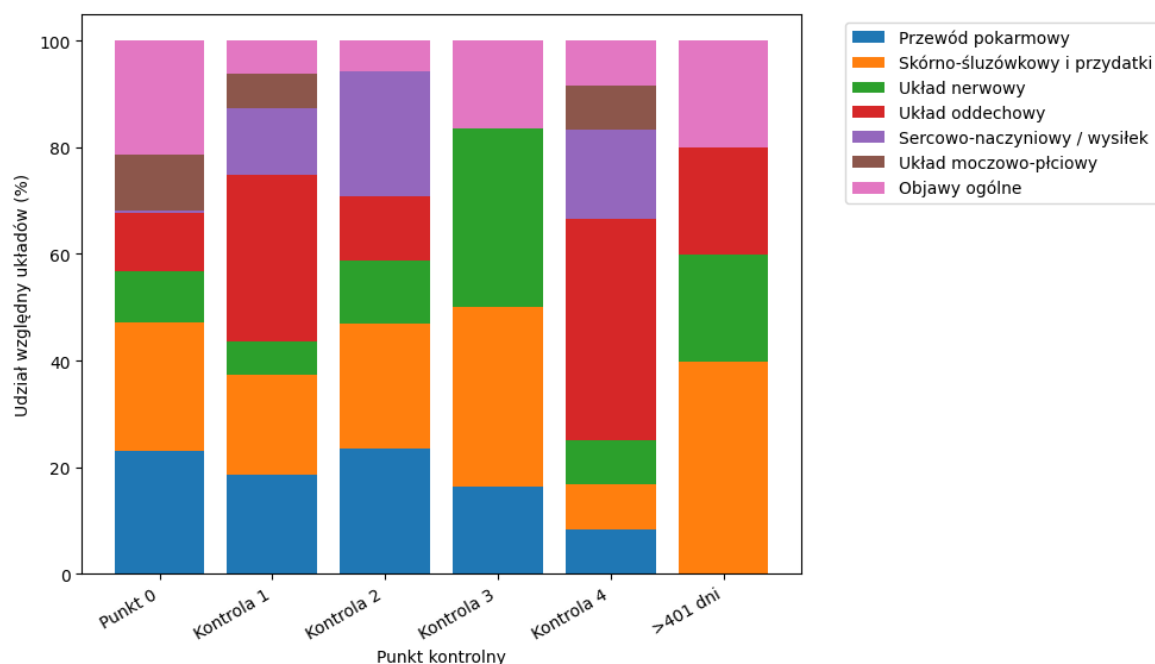
Objaw	Punkt 0	Kontrola 1	Kontrola 2	Kontrola 3	Kontrola 4	>401 dni
Przewód pokarmowy						
Jakiegolwiek objawy	53/58 (91,4%)	3/36 (8,3%)	3/47 (6,4%)	0/41 (0,0%)	0/36 (0,0%)	0/21 (0,0%)
Biegunka	21/58 (36,2%)	1/36 (2,8%)	0/47 (0,0%)	0/41 (0,0%)	0/36 (0,0%)	0/21 (0,0%)
Wymioty	36/58 (62,1%)	2/36 (5,6%)	1/47 (2,1%)	0/41 (0,0%)	0/36 (0,0%)	0/21 (0,0%)
Ostre zapalenie wyrostka robaczkowego	5/58 (8,6%)	0/36 (0,0%)	0/47 (0,0%)	0/41 (0,0%)	0/36 (0,0%)	0/21 (0,0%)
Układ skórno-słuzówkowy i przydatki						
Jakakolwiek wysypka	55/58 (94,8%)	2/36 (5,6%)	1/47 (2,1%)	1/41 (2,4%)	0/36 (0,0%)	2/21 (9,5%)
Obrzęki	39/58 (67,2%)	3/36 (8,3%)	0/47 (0,0%)	0/41 (0,0%)	0/36 (0,0%)	1/21 (4,8%)
Zapalenie spojówek	41/58 (70,7%)	1/36 (2,8%)	1/47 (2,1%)	0/41 (0,0%)	0/36 (0,0%)	0/21 (0,0%)
Limfadenopatia obwodowa	18/58 (31,0%)	0/36 (0,0%)	0/47 (0,0%)	0/41 (0,0%)	0/36 (0,0%)	1/21 (4,8%)
Wypadanie włosów	0/58 (0,0%)	2/36 (5,6%)	1/47 (2,1%)	0/41 (0,0%)	0/36 (0,0%)	0/21 (0,0%)
Onycholiza	0/58 (0,0%)	1/36 (2,8%)	1/47 (2,1%)	0/41 (0,0%)	1/36 (2,8%)	0/21 (0,0%)
Układ nerwowy						
Oslabienie	46/58 (79,3%)	2/36 (5,6%)	1/47 (2,1%)	1/41 (2,4%)	0/36 (0,0%)	0/21 (0,0%)
Objawy oponowe	11/58 (19,0%)	0/36 (0,0%)	0/47 (0,0%)	0/41 (0,0%)	0/36 (0,0%)	0/21 (0,0%)
Bóle głowy	5/58 (8,6%)	0/36 (0,0%)	1/47 (2,1%)	0/41 (0,0%)	0/36 (0,0%)	0/21 (0,0%)
Zawroty głowy	1/58 (1,7%)	0/36 (0,0%)	0/47 (0,0%)	1/41 (2,4%)	0/36 (0,0%)	0/21 (0,0%)
Drgawki	2/58 (3,4%)	0/36 (0,0%)	0/47 (0,0%)	0/41 (0,0%)	0/36 (0,0%)	0/21 (0,0%)

Obniżenie tolerancji wysiłku	0/58 (0,0%)	2/36 (5,6%)	1/47 (2,1%)	3/41 (7,3%)	2/36 (5,6%)	0/21 (0,0%)
Zaburzenia koncentracji	0/58 (0,0%)	1/36 (2,8%)	1/47 (2,1%)	0/41 (0,0%)	0/36 (0,0%)	0/21 (0,0%)
Układ oddechowy						
Kaszel	13/58 (22,4%)	0/36 (0,0%)	0/47 (0,0%)	0/41 (0,0%)	1/36 (2,8%)	0/21 (0,0%)
Duszność	4/58 (6,9%)	0/36 (0,0%)	0/47 (0,0%)	0/41 (0,0%)	0/36 (0,0%)	0/21 (0,0%)
Patologiczne zmiany osłuchowe	16/58 (27,6%)	1/36 (2,8%)	0/47 (0,0%)	0/41 (0,0%)	1/36 (2,8%)	0/21 (0,0%)
Układ moczowo-płciowy						
Oliguria	24/58 (41,4%)	1/36 (2,8%)	1/47 (2,1%)	1/41 (2,4%)	1/36 (2,8%)	0/21 (0,0%)
Ból prącia / moszny	6/58 (10,3%)	0/36 (0,0%)	0/47 (0,0%)	0/41 (0,0%)	1/36 (2,8%)	0/21 (0,0%)
Inne						
Bóle/klucie w klp	1/58 (1,7%)	1/36 (2,8%)	3/47 (6,4%)	1/41 (2,4%)	0/36 (0,0%)	0/21 (0,0%)
Bóle mm i stawów	17/58 (29,3%)	2/36 (5,6%)	2/47 (4,3%)	1/41 (2,4%)	2/36 (5,6%)	0/21 (0,0%)
Uczęstotliwienie infekcji	—	0/36 (0,0%)	1/47 (2,1%)	0/41 (0,0%)	2/36 (5,6%)	1/21 (4,8%)

Dane przedstawiono jako n/N (%), gdzie n oznacza liczbę pacjentów z danym objawem, a N liczbę pacjentów ocenianych w danym punkcie kontrolnym.

Profil objawów klinicznych zmieniał się w czasie, mimo ogólnego spadku ich częstości. W fazie ostrej dominowały objawy ze strony przewodu pokarmowego oraz układu skórno-słuzówkowego, natomiast w kolejnych punktach kontrolnych wzrastał względny udział objawów neurologicznych i oddechowych wśród pacjentów zgłaszających jakiejkolwiek dolegliwości (ryc. 28).

Rycina 28. Dynamika względnego udziału objawów klinicznych w kolejnych punktach kontrolnych u dzieci z PIMS-TS (według układów).



Słupki przedstawiają względny udział objawów z poszczególnych układów w danym punkcie kontrolnym (100% w obrębie słupka). Jeden pacjent mógł prezentować objawy z więcej niż jednego układu.

Analiza indywidualnych trajektorii parametrów zapalnych, sercowych i immunologicznych u dzieci z PIMS-TS w kolejnych punktach kontrolnych potwierdziła, że u zdecydowanej większości pacjentów dochodzi do dynamicznej poprawy parametrów laboratoryjnych i czynnościowych, przy jednoczesnym istnieniu niewielkiej podgrupy chorych z wolniejszą normalizacją lub przejściowymi odchyleniami w odległym follow-up (ryc. 29).

W fazie ostrej choroby obserwowano znaczne zróżnicowanie wartości wyjściowych pomiędzy pacjentami, szczególnie w odniesieniu do CRP, D-dimerów, ferrytyny oraz NT-proBNP, co odzwierciedla heterogenność ciężkości przebiegu klinicznego.

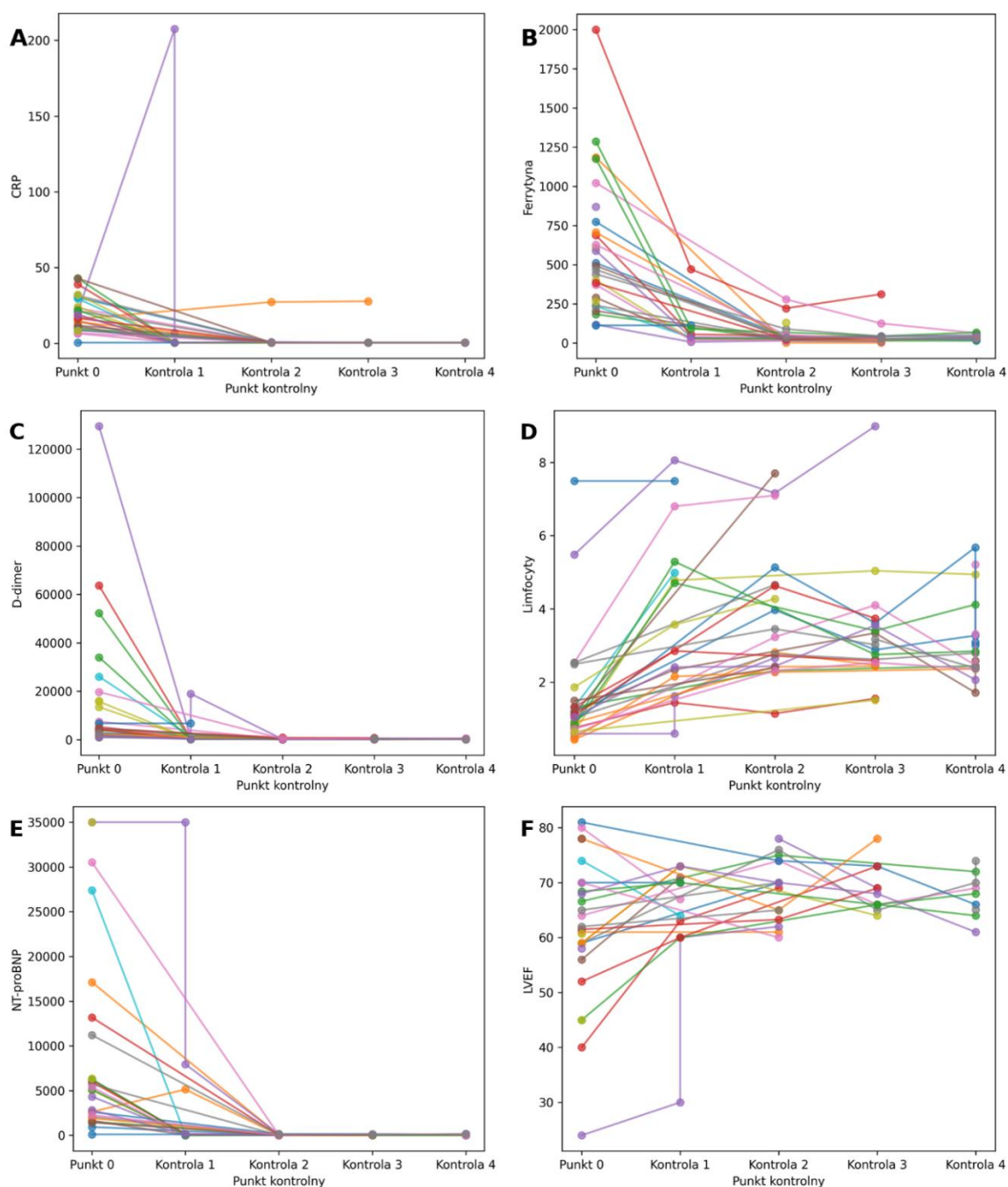
W kolejnych punktach kontrolnych widoczny był wyraźny trend normalizacji parametrów zapalnych u większości pacjentów, mimo utrzymującej się zmienności indywidualnych trajektorii. Równocześnie następowała odbudowa liczby limfocytów, zgodna z wygaszaniem procesu zapalnego (ryc. 29).

Parametry sercowe wykazywały poprawę funkcji układu krążenia w czasie – wartości NT-proBNP ulegały stopniowemu obniżeniu, a frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF)

normalizowała się u większości pacjentów, choć u części dzieci obserwowano przejściowe odchylenia w późniejszych punktach obserwacji.

Podobny trend stwierdzono w przypadku wartości IL-6 – pozostawały niskie już od okresu wczesnej rekonwalescencji, a stężenia kalprotektyny ulegały normalizacji w kolejnych kontrolach, bez cech utrzymującej się aktywacji zapalnej (ryc. 30).

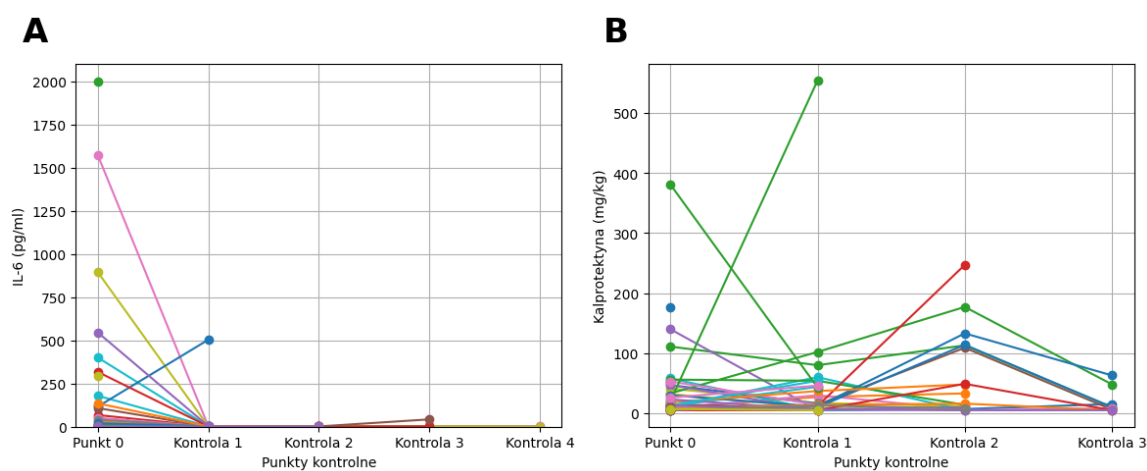
Rycina 29. Zmiany w czasie wybranych parametrów zapalnych i sercowych u dzieci z zespołem PIMS-TS w kolejnych punktach kontrolnych.



Panel A – CRP; **Panel B** – ferrytyny; **Panel C** – D-dimerów; **Panel D** – limfocytów; **Panel E** – NT-proBNP; **Panel F** – LVEF.

Każda linia odpowiada jednemu pacjentowi. Punkt 0 oznacza wczesny okres rekonwalescencji, a kolejne punkty – wizyty kontrolne.

Rycina 30. Zmiany w czasie wybranych parametrów immunologicznych (IL-6, panel A i kalprotektyny, panel B) u dzieci z zespołem PIMS-TS w kolejnych punktach kontrolnych.



Każda linia odpowiada jednemu pacjentowi. Punkt 0 oznacza wczesny okres rekonwalescencji, a kolejne punkty – wizyty kontrolne.

Z uwagi na immunologiczne podłoże PIMS-TS oraz potencjalne utrzymywanie się zaburzeń w układzie odpornościowym po ustąpieniu ostrej fazy choroby oceniono podstawowe parametry immunologiczne w okresie rekonwalescencji (tab. 62, ryc. 31).

Tabela 62. Wyniki badań immunologicznych w okresie obserwacji po PIMS-TS.

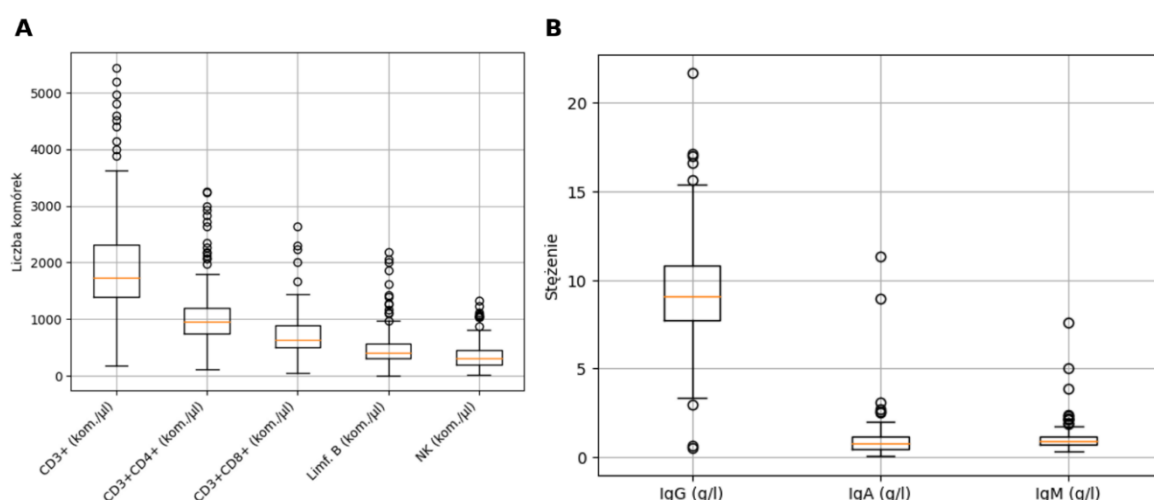
Parametr	Mediana	<i>IQR</i>	<i>n</i> (%) poza normą	<i>n</i> poza normą w kolejnych pomiarach
Immunoglobuliny (<i>n</i> = 58)				
IgG (g/l)	9,07	7,74–10,83	16 (28)	6
IgA (g/l)	0,77	0,48–1,17	2 (3)	2
IgM (g/l)	0,88	0,69–1,15	0 (0)	0
Podklasy IgG (<i>n</i> = 45)				
IgG1	6,04	4,96–7,30	4 (9)	1

IgG2	2,38	1,81–3,15	0	0
IgG3	0,33	0,23–0,47	5 (11)	3
IgG4	0,30	0,20–0,55	3 (7)	2
Subpopulacje limfocytów (<i>n</i> = 54)				
Limfocyty (tys./ μ l)	2,46	1,58–3,31		
CD3+ (kom./ μ l)	1730	1388–2311	14 (26)	4
CD3+CD4+ (kom./ μ l)	952	746–1202	18 (33)	7
CD3+CD8+ (kom./ μ l)	630	493–891	14 (26)	3
CD4+/CD8+	1,56	1,22–1,88	14 (26)	4
Limfocyty B (kom./ μ l)	408	302–570	25 (46)	10
Komórki NK (kom./ μ l)	303	197–454	8 (15)	0
Dopełniacz (<i>n</i> = 53)				
C3 (mg/dl)	100	91–113	14 (26)	7
C4 (mg/dl)	23	19–29,5	5 (9)	2

Ze względu na wielokrotne kontrole łączna liczba oznaczeń była większa niż liczba badanych chorych i wynosiła odpowiednio: 188 oznaczeń immunoglobulin, 108 oznaczeń podklas IgG, 154 oznaczenia subpopulacji limfocytów oraz 176 oznaczeń składowych dopełniacza.

Na tej podstawie wyliczono medianę i *IQR*.

Rycina 31. Rozkład wartości subpopulacji limfocytów (panel A) i stężeń immunoglobulin (panel B) w okresie obserwacji po PIMS-TS.



Analiza wyników wykazała, że mediany stężeń immunoglobulin, składowych dopełniacza oraz liczebności subpopulacji limfocytów pozostawały w zakresie wartości referencyjnych

dla wieku, a obserwowane odchylenia miały charakter sporadyczny i najczęściej dotyczyły podklas immunoglobulin. Uzyskane wyniki nie wskazują na utrzymywanie się istotnych zaburzeń immunologicznych w okresie obserwacji po przebyciu PIMS-TS.

Badania czynnościowe wykonywano w późniejszych punktach kontrolnych, po ostrej fazie PIMS-TS, u pacjentów zgłaszających utrzymujące się dolegliwości lub nieprawidłowości w badaniach przesiewowych. Monitorowanie ABPM przeprowadzano u chorych, u których w pomiarach domowych stwierdzano podwyższone wartości ciśnienia tętniczego (tab. 63).

Tabela 63. Wyniki badań czynnościowych w punktach kontrolnych.

	Spirometria	Oscylometria	Holter EKG	ABPM
Ilość wykonanych badań	36	11	45	23
Pacjenci badani, <i>n</i>	17	10	33	20
Wynik prawidłowy, <i>n</i>	11	9	12	19
Wynik nieprawidłowy, <i>n</i>	6	1	21	1
Nieprawidłowe, %	35	10	64	5
Najczęstsze odchylenia, <i>n</i>	• ↑ opory dróg oddechowych (2) • dodatnia próba rozkurczowa (2) • ↓FEV1 (2)	• ↑ opory w drogach centralnych i drobnych	• SVE (10) • ↑QTc (7) • zaburzenia przewodnictwa śródkomorowego (3) • ESV (2)	• nadciśnienie tętnicze I°

Skróty: ESV, dodatkowe pobudzenia komorowe; FEV1, natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; SVE, dodatkowe pobudzenia nadkomorowe; QTc, skorygowany odstęp QT.

W analizowanej grupie nieprawidłowości najczęściej dotyczyły 24-godzinne zapisu ekg metodą Holtera, w którym odchylenia stwierdzono u 21 z 33 badanych pacjentów (64%), najczęściej w postaci pojedynczych pobudzeń dodatkowych (nad- i komorowych) oraz wydłużenia odstępu QTc – większość nieprawidłowości zarejestrowana po co najmniej 6 miesiącach od choroby.

W badaniach czynnościowych układu oddechowego nieprawidłowości obserwowano rzadziej – w spirometrii u 6 z 17 pacjentów (35%), głównie jako zwiększone opory w drogach oddechowych, dodatnią próbę rozkurczową lub obniżone wartości FEV1, natomiast w oscylometrii u 1 z 10 pacjentów (10%). W tych badaniach z jednakową częstością obserwowano nieprawidłowości w czasie <, jak i > 6 miesięcy po PIMS-TS.

W 24-godzinny monitorowaniu ciśnienia tętniczego metodą ABPM odchylenia stwierdzono sporadycznie (1 z 20 pacjentów; 5%).

Wyniki wskazują, że w okresie obserwacji po przebyciu PIMS-TS najczęściej utrzymujące się nieprawidłowości dotyczyły układu sercowo-naczyniowego i zwykle miały łagodny charakter.

Analiza prędkości fali tętna (PWV) mierzona metodą oscylometryczną nie wykazała jednoznacznego trendu wzrostowego sztywności tętnic w kolejnych punktach obserwacji. Mediany PWV pozostawały względnie stabilne w czasie (ok 3,2-3,7 m/s), przy największej zmienności obserwowanej około 6. miesiąca po przebyciu PIMS-TS (tab. 64). Uzyskiwane wartości mieściły się w zakresie oczekiwanym dla populacji pediatrycznej badanej metodą oscylometryczną, co nie wskazuje na utrwalone zwiększenie sztywności tętnic w obserwacji odległej.

Tabela 64. Analiza prędkości fali tętna (PWV) w punktach kontrolnych.

Punkt kontrolny	Pacjenci w obserwacji (n)	Wykonana tonometria (n)	Realizacja badania (%)	Mediana PWV (m/s)	IQR (Q1–Q3)
Kontrola 1 (20–45 dni)	12	7	58%	3,60	3,25-3,85
Kontrola 2 (46–100 dni)	16	8	50%	3,25	3,18-3,43
Kontrola 3 (101–200 dni)	18	9	50%	3,60	3,10-4,30
Kontrola 4 (201–400 dni)	10	7	70%	3,70	3,30-3,90
>401 dni	6	2	33%	4,25	4,08-4,43

Przedstawiono zmienność wartości w kolejnych punktach kontroli po PIMS-TS.

Skróty: PWV – prędkość fali tętna mierzona metodą oscylometryczną.

VI.

Dyskusja

Obecna rozprawa stanowi kompleksową, prospektywną ocenę przebiegu pediatrycznego wieloukładowego zespołu zapalnego związanego z zakażeniem SARS-CoV-2 (PIMS-TS) w jednorodnej kohorcie dzieci hospitalizowanych w referencyjnym ośrodku pediatrycznym w latach 2020–2024, z uwzględnieniem rocznej obserwacji w ramach projektu PRIMO-1. Uzyskane wyniki pozwalają na wielowymiarową interpretację PIMS-TS jako choroby o dynamicznym i odwracalnym charakterze poinfekcyjnym, wysokiej heterogenności fenotypowej i zajęciu wielonarządowym [142][345].

6.1. Charakterystyka badanej kohorty na tle danych literaturowych.

Analizowana kohorta obejmowała 58 dzieci spełniających kryteria rozpoznania PIMS-TS, co stanowiło ponad połowę przypadków początkowo podejrzewanych o ten zespół. Odsetek ten jest zbliżony do obserwacji z innych ośrodków referencyjnych, gdzie znaczna część dzieci z gorączką i objawami wieloukładowymi ostatecznie nie spełniała pełnych kryteriów diagnostycznych PIMS-TS. Podkreśla to trudności diagnostyczne oraz konieczność szerokiej diagnostyki różnicowej [142][143][328][373].

Średni wiek pacjentów (ok. 6 lat i 10 miesięcy) oraz przewaga chłopców (66%) pozostają zgodne z większością doniesień międzynarodowych [142-145], ale nieco różnią się od innych publikacji polskich, gdzie pacjenci byli starsi [211]. Jednorodność etniczna badanej populacji, wynikająca z charakterystyki demograficznej regionu, stanowi zarówno atut metodologiczny (mniejsza heterogenność populacyjna), jak i potencjalne ograniczenie możliwości uogólniania wyników na populacje o większej różnorodności, w których wykazywano odmienną częstość i ciężkość przebiegu PIMS-TS [135][142][374].

Istotnym elementem epidemiologicznym była obecność serologicznych wykładników przebytego zakażenia SARS-CoV-2 u zdecydowanej większości pacjentów oraz kilkutygodniowy odstęp czasowy pomiędzy zakażeniem a wystąpieniem objawów PIMS-TS. Wysoka seropozytywność w klasie IgG przy jednoczesnym braku wykrywalnej wirerii u większości pacjentów wpisuje się w model nadmiernej odpowiedzi immunologicznej po przebytej infekcji [82][124][163].

Obserwacje te potwierdzają hipotezę o raczej wtórnym, immunologicznym patomechanizmie, a nie bezpośredniej cytotoksyczności wirusa [162][203].

6.2. Wieloukładowy charakter PIMS-TS i jego implikacje kliniczne.

Uzyskane wyniki jednoznacznie potwierdzają wielonarządowy charakter PIMS-TS, zgodny z definicją zespołu, jednocześnie wskazując na nierównomierne zajęcie poszczególnych układów. Dostępne publikacje wskazują, że zakażenie SARS-CoV-2 prowadzi do zaburzeń hemostazy układowej, obejmujących niemal każdą oś narządową i komórkową. W patogenezie ciężkich postaci PIMS-TS istotną rolę przypisuje się zaburzeniom mikrokrażenia, aktywacji dopełniacza oraz układu krzepnięcia, prowadzącym do rozwoju niewydolności wielonarządowej, której jednym z mechanizmów jest mikroangiopatia [226].

W badanej kohorcie najczęściej obserwowano objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego, przewodu pokarmowego oraz skóry i błon śluzowych, przy relatywnie niewielkim udziale objawów ze strony układu oddechowego. Jednocześnie nie stwierdzono klinicznych cech TMA ani DIC, pomimo obecnych nieprawidłowości w badaniach hematologicznych i koagulologicznych, co może wskazywać na odmienny charakter zaburzeń mikrokrażenia niż w klasycznych zespołach mikroangiopatycznych.

Dominujące zajęcie układu sercowo-naczyniowego pozostaje zgodne z danymi literaturowymi. Najwięcej badań kohortowych, metaanaliz oraz prac oceniających powikłania odległe u dzieci z PIMS-TS dotyczyło właśnie tego układu. Objawy kliniczne opisywano u około 7-30% pacjentów, przy czym w badaniu podmiotowym dominowały osłabienie, zawroty głowy, rzadziej bóle w klatce piersiowej czy zaburzenia rytmu serca, natomiast w badaniu przedmiotowym zwracały uwagę hipotensja, tachykardia nieustępująca po obniżeniu temperatury ciała oraz wydłużony powrót włośniczkowy.

W badaniach echokardiograficznych opisywano szerokie spektrum nieprawidłowości – od obniżonej frakcji wyrzutowej lewej komory, niekiedy skrajnie niskiej, poprzez poszerzenie tętnic wieńcowych i tętniaki, aż po wysięk w worku osierdziowym czy hiperechogeniczność naczyń wieńcowych. W polskim badaniu Marczaka i wsp. aż 75% dzieci prezentowało objawy ze strony układu krążenia [212]. Obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory opisywano u 13–100% pacjentów, przy czym w większości przypadków dochodziło do jej stopniowej normalizacji w okresie od 1 miesiąca do 1 roku [128][135][142][213–217], choć opisywano również skrajnie niskie wartości (nawet 10%) [152].

Nieprawidłowości w obrębie tętnic wieńcowych stwierdzano u 7–66% pacjentów, w tym poszerzenie u 9–68,7%, tętniaki u około 16,4%, a przetrwałe zmiany u około 16% chorych [128][135][142][215][216][218][219]. Choć najczęściej zmiany te miały charakter pojedynczy, opisywano również przypadki mnogich tętniaków tętnic wieńcowych, w tym pierwszy opisany w Polsce przypadek PIMS-TS z licznymi tętniakami o wysokich wartościach Z-score [220]. U 7,7-32% pacjentów obserwowano wysięk w osierdziu, natomiast niedomykalność zastawek u 24-71% chorych, niekiedy utrzymującą się w obserwacji odległej. Zaburzenia rytmu serca, w tym bloki przedsionkowo-komorowe, notowano u 6–12% pacjentów [128][135][142][216].

W analizowanej grupie własnej również potwierdzono wysoką częstość zajęcia układu sercowo-naczyniowego. Według zmodyfikowanej skali Rossa aż 62% pacjentów spełniało kryteria ciężkiej niewydolności krążenia, a 36% – umiarkowanej, przy czym najwyższy odsetek ciężkich przypadków (75%) odnotowano w grupie dzieci <5. r.ż. Jednocześnie u większości chorych (79%) funkcja skurczowa lewej komory pozostawała zachowana ($LVEF \geq 55\%$), a skrajne obniżenie LVEF ($\leq 30\%$) dotyczyło jedynie pojedynczych pacjentów.

W badaniu echokardiograficznym najczęściej obserwowano hiperechogenność osierdzia (97%) oraz wysięk w worku osierdziowym (48%), natomiast nieprawidłowości w obrębie tętnic wieńcowych stwierdzono u 5 dzieci, głównie w postaci łagodnych tętniaków. Zaburzenia rytmu serca miały charakter sporadyczny, a wydłużenie odstępu QTc częściej obserwowano u dzieci <5. r.ż. (20% vs 3%; $p = 0,0436$). Pomimo częstych nieprawidłowości kardiologicznych ich charakter nie różnił się istotnie w zależności od wieku. W związku z tym, że w części doniesień nie stwierdzano trwałych nieprawidłowości w badaniach z zastosowaniem rezonansu magnetycznego serca (CMR) [215][221][222], w naszej grupie odstąpiono od rutynowego wykonywania tego rodzaju badań, biorąc pod uwagę ich ograniczoną wartość kliniczną oraz tendencję opisywanych zmian do samoistnej regresji.

Pomimo relatywnie rzadkich podmiotowych objawów ze strony układu oddechowego, w badaniach obrazowych u istotnego odsetka pacjentów stwierdzano nieprawidłowości, których częstość była porównywalna ze zmianami w innych układach. W szczególności

badanie ultrasonograficzne płuc (PBUP) ujawniało nieprawidłowości znacznie częściej, niż wynikałoby to z obrazu klinicznego.

Obserwacje te pozostają zgodne z doniesieniami Ibrahima i wsp., którzy wykazali istotne radiologiczne zajęcie płuc mimo skąpych objawów klinicznych [232], oraz Marczaka i wsp., którzy potwierdzili obecność zmian płucnych u około 20% pacjentów w tomografii komputerowej [212]. W niniejszej kohorcie zastosowanie ultrasonografii płuc pozwoliło jednak na uzyskanie wartościowych informacji diagnostycznych przy jednoczesnym ograniczeniu ekspozycji na promieniowanie jonizujące.

W przeciwieństwie do obserwacji Ghezzi'ego i wsp., u których dominowały zmiany śródmiąższowe w postaci linii B [231], w naszej grupie obraz ultrasonograficzny wskazywał na bardziej zaawansowane zajęcie miąższu płuc, obejmujące liczne konsolidacje, obszary niedodmy oraz obecność płynu w jamach opłucnowych.

Znaczenie ultrasonografii płuc wykraczało przy tym poza aspekt diagnostyczny. Podobnie jak w badaniu Camporesi'ego i wsp., w którym obraz USG był czynnikiem prognostycznym ciężkości choroby [233], w naszej kohorcie badanie to nierzadko stanowiło element rozstrzygający, umożliwiając potwierdzenie wielonarządowego charakteru PIMS-TS. Problem ten wydaje się być niedostatecznie podkreślony w innych badaniach kohortowych [128][142][143][223][232][318].

Znaczenie zajęcia układu oddechowego w przebiegu choroby znajduje również odzwierciedlenie w analizach klinicznych – według Ma i Yousaf powikłania pulmonologiczne stanowiły drugą co do częstości przyczynę przyjęcia do OIOM [234]. W badanej grupie parametry oddechowe również wykazywały istotną wartość prognostyczną: obniżenie minimalnej saturacji $<94\%$ wiązało się z ponad dziewięciokrotnym wzrostem ryzyka hospitalizacji w OIOM, a wartości $<90\%$ zwiększały to ryzyko niemal osiemnastokrotnie.

Podobnie jak w innych kohortach [237], obserwowano szybkie ustępowanie zmian w PBUP po leczeniu immunosupresyjnym oraz brak trwałych zaburzeń w badaniach czynnościowych. W naszej wcześniejszej analizie objawy ultrasonograficzne zapalenia płuc stwierdzono u 91% pacjentów, przy czym do czasu wypisu zmiany całkowicie ustąpiły u 19% dzieci, a częściowo u 81% [238]. Natomiast podgrupa pacjentów poddanych spirometrii lub oscylometrii była nieliczna, co ogranicza możliwość uogólnienia wyników na całą populację. Niemniej uzyskane dane wskazują na możliwe

niedoszacowanie powikłań pulmonologicznych, zwłaszcza w sytuacji, gdy diagnostyka opiera się wyłącznie na objawach klinicznych.

W badanej grupie odnotowano także wysoki odsetek objawów ze strony przewodu pokarmowego (ok 90%). Podobny rozkład objawów raportowano w kohortach amerykańskich i europejskich, gdzie dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego występowały nawet u 80-90% pacjentów [241][245][375].

Szczególne znaczenie miał fakt, że obraz kliniczny często imitował ostre choroby chirurgiczne jamy brzusznej, co prowadziło do niepotrzebnych interwencji operacyjnych. Obserwacje wskazujące na poprawę stanu klinicznego dopiero po wdrożeniu leczenia immunosupresyjnego, a nie chirurgicznego, przemawiało za tym, że podłożem zmian była przede wszystkim uogólniona reakcja zapalna, a nie pierwotna patologia chirurgiczna. Dotyczyło to zarówno badanej grupy, jak i innych kohort [245-250].

Zajęcie wątroby było rzadko diagnozowane i dotyczyło najcięższych pacjentów. Skala problemu była porównywalna do innych obserwacji [190][252].

Dane te wskazywały, że zajęcie przewodu pokarmowego w PIMS-TS miał charakter przede wszystkim zapalno-naczyniowy, stanowił element uogólnionej reakcji immunologicznej i miał zwykle odwracalny charakter.

Według badań światowych uszkodzenie nerek w PIMS-TS występowało stosunkowo często (u ok 20-46%), jednak w przeciwieństwie do ciężkiego COVID-19 u dorosłych miało zwykle charakter przejściowy i rzadko prowadziło do trwałego upośledzenia funkcji narządu [255][256]. Wynikało to z odmiennego mechanizmu patofizjologicznego, w którym dominującą rolę odgrywały odwracalne zaburzenia hemodynamiczne, uogólniona reakcja zapalna oraz dysfunkcja śródbłonna, a nie bezpośrednie, trwałe uszkodzenie miąższu nerek. Obecność schistocytów i białkomoczu u znacznego odsetka pacjentów sugerowało, że istotnym elementem patogenezy była także mikroangiopatia zakrzepowa i zaburzenia mikrokrażenia, wpisujące się w ogólnoustrojowy charakter choroby [193][255]. Pojedyncze przypadki wymagały leczenia nerkozastępczego, które stosowano maksymalnie u około 15% dzieci w analizowanych kohortach [138][241].

W badanej grupie pacjentów również obserwowano przejściowe zaburzenia nefrologiczne z podwyższonymi nerkowymi wskaźnikami biochemicznymi i nieprawidłowościami w badaniu ogólnym moczu. Trwałe uszkodzenie nerek wystąpiło jedynie u jednego pacjenta.

Objawy ze strony OUN były raportowane często w analizowanej kohorcie, występowały w ostrej fazie choroby, rzadko miały charakter utrwalony.

W literaturze szczególne znaczenie przypisywano IL-6, a także uszkodzeniu bariery krew–mózg i zaburzeniom mikrokrażenia, które prowadziły do obrzęku mózgu, zmian demielinizacyjnych i uszkodzeń niedokrwiennych [260][261]. U hospitalizowanych w naszym ośrodku pacjentów, którzy z przyczyn klinicznych wymagali badań obrazowych OUN, nie potwierdzono opisywanych w literaturze zmian, a w obserwacji rocznej jedynie u jednej pacjentki utrzymywały się objawy centralnego porażenia n. VII, IX i XII, a nieliczni starsi pacjenci raportowali problemy z koncentracją czy zaburzeniami snu.

Objawy skórno-słuzówkowe były opisywane porównywalnie często w badanej grupie, jak w obserwacjach światowych [142][144][212][274]. W dostępnej literaturze zmiany skórne miały zróżnicowany charakter i obejmowały wysypkę plamisto-grudkową, grudkowo-pęcherzykową, zmiany odropodobne, pokrzywkowe, liszajowate, sinicę siateczkową, livedo racemosa, wybroczyny oraz zmiany przypominające dengę lub rumień wielopostaciowy. Opisywano również pojedyncze przypadki zmian pęcherzowych w okolicy moszny, odbytu i dystalnych części kończyn, a także rzadkie zespoły autozapalne, czy zaburzenia pigmentacji skóry [275][276].

W badanej kohorcie dominowały zmiany plamiste i rumieniowe. Ich przejściowy charakter oraz szybkie ustępowanie po wdrożeniu dedykowanego leczenia potwierdzały fakt, że nie były jedynie manifestacją miejscową, lecz elementem ogólnoustrojowego procesu zapalnego charakterystycznego dla PIMS-TS.

Jednocześnie należy podkreślić, że objawy kliniczne w prezentowanej grupie dzieci miały charakter dynamiczny i zmienny, co utrudniało jednoznaczną ocenę ciężkości choroby wyłącznie na podstawie obrazu klinicznego w momencie przyjęcia. Obserwacja ta ma istotne znaczenie praktyczne, gdyż podkreśla konieczność wczesnej, wielokierunkowej

diagnostyki narządowej u każdego pacjenta z podejrzeniem PIMS-TS/zespołów hiperzapalnych, niezależnie od dominującego fenotypu objawowego.

6.3. Dominująca rola układu sercowo-naczyniowego w patofizjologii i ciężkości przebiegu PIMS-TS.

Jednym z najbardziej jednoznacznych wniosków niniejszego badania było potwierdzenie centralnej roli zajęcia układu sercowo-naczyniowego w przebiegu PIMS-TS. Podwyższone stężenia markerów uszkodzenia mięśnia sercowego, zwłaszcza NT-proBNP, stwierdzono niemal u wszystkich pacjentów, co wskazuje na powszechne zajęcie układu krążenia, nawet w przypadku względnie łagodnego obrazu klinicznego. Częstość ta była wyższa niż raportowana w części badań wieloośrodkowych, gdzie podwyższone NT-proBNP obserwowano u około 70-80% dzieci z MIS-C [142][222], ale potwierdza powszechność zajęcia serca w obserwacjach międzynarodowych [211][222][297][350][374-377].

Niska częstość istotnych zmian w tętnicach wieńcowych oraz brak dużych tętniaków w badanej kohorcie pozostają zgodne z tezą, że PIMS-TS, mimo pewnych podobieństw do choroby Kawasaki, charakteryzował się odmiennym profilem kardiologicznym, z dominacją dysfunkcji mięśniówki nad zmianami w naczyniach wieńcowych [381][382], jednak pozostaje odmienne od obserwacji międzynarodowych, gdzie nieprawidłowości występowały nawet u 68%, a trwały u 16% [128][135][142][215][216][218][219]. W danej grupie jedynie 5 pacjentów miało zmiany w tętnicach wieńcowych (niecałe 9%). Mogło to wynikać z różnic metodologicznych pomiędzy badaniami, w tym odmiennego czasu wykonania badań obrazowych czy długości obserwacji [128][135][142][213-216]. Nie wykluczone, że stosowany w naszym ośrodku schemat leczenia z dawką GKS przed IVIG wpływało ochronnie na naczynia wieńcowe.

Pomimo że obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory występowała jedynie u części dzieci w badanej kohorcie, to zaburzenia funkcji serca, cechy niewydolności krążenia według zmodyfikowanej skali Rossa oraz obecność płynu w worku osierdziowym potwierdziły, że dysfunkcja układu krążenia stanowiła kluczowy element ostrej fazy choroby. Co istotne, stopień niewydolności serca oceniany klinicznie często przewyższał nasilenie zaburzeń echokardiograficznych, co sugeruje udział mechanizmów zapalnych,

naczyniowych i metabolicznych, a nie wyłącznie strukturalnego uszkodzenia mięśnia sercowego [378-380].

Atutem pracy było potwierdzenie wyższości zmodyfikowanej skali Rossa nad badaniami obrazowymi i biochemicznymi w ocenie klinicznej ciężkości pacjentów.

6.4. NT-proBNP i Z-log NT-proBNP jako markery biologicznej ciężkości choroby.

Szczególnie istotnym i oryginalnym elementem pracy było wykazanie wysokiej wartości prognostycznej markerów osi sercowej, zwłaszcza standaryzowanego względem wieku wskaźnika Z-log NT-proBNP. W analizie jednoczynnikowej i wieloczynnikowej penalizowanej regresji logistycznej Z-log NT-proBNP, obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory oraz epizody desaturacji stanowiły najsilniejsze predyktory hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii, przewyższając klasyczne markery zapalne, takie jak CRP czy ferrytyna. Potwierdziło to dane innych analiz międzynarodowych, w których stwierdzono, że ciężkość przebiegu PIMS-TS była bardziej związana z dysfunkcją hemodynamiczną niż z nasileniem stanu zapalnego [141-145][374][376].

Wynik ten ma istotne znaczenie kliniczne, ponieważ w praktyce klinicznej CRP często traktowane jest jako główny wskaźnik ciężkości zespołów hiperzapalnych.

Standaryzacja NT-proBNP względem wieku pozwoliła na lepszą separację pacjentów o ciężkim przebiegu, co podkreśla konieczność uwzględniania fizjologicznej zmienności biomarkerów w populacji pediatrycznej.

Analiza ROC wykazała wysoką zdolność dyskryminacyjną parametrów kardiologicznych (LVEF, NT-proBNP, skala Rossa), ze szczególnym podkreśleniem wyższości Z-log NT-pro-BNP. W badanej kohorcie stwierdzono, że $Z\text{-log NT-proBNP} \geq 6,5$ mógłby stanowić punkt odcięcia dla eskalacji leczenia. Zbieżne wnioski prezentowali Rodriguez-Gonzalez i wsp., u których dzieci z $Z\text{-log-NT-proBNP} > 4$ częściej wymagały leków inotropowych i wsparcia OIOM [222].

6.5. Paradoks wieku w przebiegu klinicznym PIMS-TS.

Interesującą obserwacją niniejszego badania był paradoks wieku.

Młodsze dzieci (<5 r.ż.) częściej prezentowały nasilone objawy ogólnoustrojowe, takie jak tachykardia, tachypnoe czy objawy oddechowe, które mogły sugerować cięższy stan kliniczny przy przyjęciu. Jednocześnie jednak to dzieci starsze istotnie częściej wymagały hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii, co było związane przede wszystkim z zajęciem układu sercowo-naczyniowego i niewydolnością oddechową.

Zjawisko to można tłumaczyć różnicami immunologicznymi i fizjologicznymi zależnymi od wieku [202][203]. U młodszych dzieci odpowiedź zapalna ma często bardziej dynamiczny i uogólniony charakter, natomiast u dzieci starszych proces zapalny może prowadzić do bardziej selektywnej, lecz klinicznie groźniejszej dysfunkcji narządowej, zwłaszcza serca.

Obserwacja ta podkreśliła, że wiek nie powinien być traktowany jako samodzielny predyktor ciężkiego przebiegu, lecz raczej jako czynnik modyfikujący fenotyp kliniczny choroby.

6.6. Heterogenność fenotypów klinicznych i znaczenie fenotypowania.

Wyodrębnienie trzech fenotypów klinicznych (mieszanego, kardiologicznego oraz zapalno-oddechowego) potwierdziło wysoką heterogenność przebiegu PIMS-TS.

Dominacja fenotypu mieszanego wskazała na typowy, wieloukładowy charakter choroby, natomiast fenotyp kardiologiczny wiązał się z najwyższymi wartościami markerów sercowych i częstszą eskalacją leczenia.

Fenotyp zapalno-oddechowy, mimo niewielkiej liczebności, charakteryzował się szczególnie burzliwym przebiegiem i najwyższym odsetkiem hospitalizacji w OIOM, co wskazywało na istnienie podgrupy pacjentów o gwałtownej dekompensacji klinicznej. Zgodność uzyskanych fenotypów z klastrami wyodrębnionymi w analizie latentnych klas (LCA) wzmocniło wiarygodność zaproponowanej klasyfikacji, potwierdziło jej biologiczne uzasadnienie i znalazło potwierdzenie w analizach publikowanych w piśmiennictwie międzynarodowym, m.in. Ma K. i wsp., Geva A. i wsp., czy Mastrangelo i wsp. [234][383][384].

Fenotypowanie kliniczno-biologiczne może stanowić użyteczne narzędzie wspomagające personalizację postępowania terapeutycznego oraz identyfikację pacjentów wysokiego ryzyka w chorobach z zajęciem wielonarządowym.

6.7. Ciężkość przebiegu choroby i czynniki ryzyka leczenia w OIOM.

Odsetek pacjentów wymagających leczenia w oddziale intensywnej terapii pozostawał niższy (16%) niż w największych kohortach międzynarodowych, w których sięgał nawet 40-84% w zależności od przyjętych kryteriów ciężkości i charakterystyki ośrodka [142-145][373][385]. Nie odnotowano zgonów, co potwierdziło korzystne rokowanie przy wczesnym rozpoznaniu i leczeniu zgodnym z aktualnymi rekomendacjami immunomodulującymi [318]. Obserwacja ta była zgodna z danymi z krajów o wysokim poziomie opieki pediatrycznej, gdzie śmiertelność w PIMS-TS pozostała niska (<2%) [86][87][145][386].

W badanej kohorcie ciężki przebieg choroby był przede wszystkim związany z zajęciem układu krążenia, głęboką limfopenią oraz wysokimi stężeniami markerów sercowych, a nie z maksymalnymi wartościami CRP.

W analizie wieloczynnikowej wiek i markery zapalne nie wykazywały niezależnego znaczenia prognostycznego, co dodatkowo podkreślało nadrzędną rolę osi sercowo-immunologicznej w determinowaniu ciężkości przebiegu PIMS-TS. Uzyskane wyniki były spójne z koncepcją, że PIMS-TS jest zespołem hiperzapalnym prowadzącym do wtórnej dysfunkcji narządowej, a nie klasyczną sepsą zapalną [387][388][389].

6.8. Odpowiedź na leczenie i eskalacja terapii immunomodulującej.

Zastosowanie immunoglobulin dożylnych jako leczenia pierwszego rzutu u większości pacjentów oraz częsta konieczność włączenia glikokortykosteroidów odzwierciedlała aktualne rekomendacje terapeutyczne [318]. Obserwowany trend do częstszej eskalacji leczenia u dzieci starszych mógł wynikać z bardziej dojrzałej i nasilonej odpowiedzi prozapalnej typu Th1/Th17 [390]. Wg metaanaliz zaobserwowano, że w początkowym okresie pandemii stosowano głównie IVIG (ok 90% vs ok 75% z GKS) [88][337].

W kolejnych falach COVID-19 zmniejszała się rola immunoglobulin (nawet do 4,1%)

[134] i zaczął przeważać schemat IVIG+GKS. Mimo to, nawet ok 10% pacjentów nie zareagowało na leczenie i wymagało podaży II dawki IVIG lub inhibitora IL-1; spośród dzieci leczonych wyłącznie IVIG nawet >50% nie zareagowało na leczenie.

Mimo to potrzeba włączenia leczenia II i III rzutu w badanej kohorcie była globalnie niewielka (odpowiednio 50% i 2%), a ponowienie dawki IVIG zastosowano u 11% pacjentów. Glikokortykosteroidów wymagały głównie starsze dzieci, a lek biologiczny podano tylko jednemu pacjentowi.

Istotnym wnioskiem z analizy była także niska przydatność klasycznych skal predykcji oporności na IVIG, opracowanych dla choroby Kawasaki. Potwierdziło to obserwację Arane i wsp., która stwierdziła, że system punktacji ryzyka oporności na leczenie w KD (np. Kobayashi Score) okazał się skuteczny w populacjach japońskich, ale nie dla pacjentów rasy białej [391]. Brak ich wartości prognostycznej w PIMS-TS potwierdziła odmiennność patofizjologiczną tych jednostek oraz konieczność opracowania dedykowanych narzędzi stratyfikacji ryzyka, uwzględniających dominującą komponentę sercowo-zapalną.

6.9. Zmienność obrazu PIMS-TS w kolejnych falach pandemii.

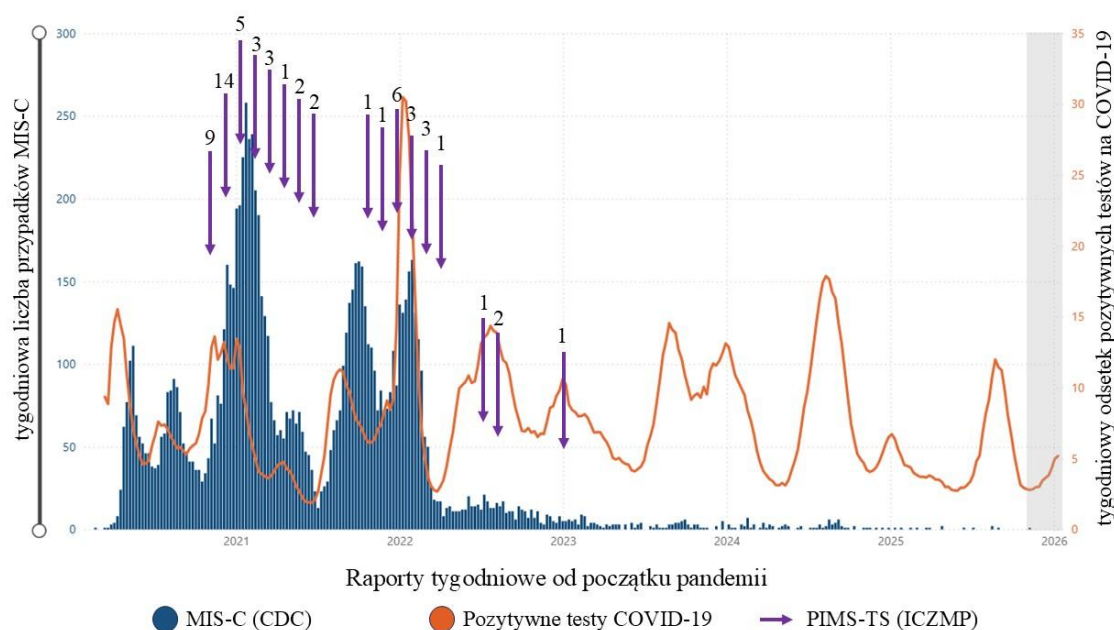
Analiza czasowa wykazała względną stabilność rdzenia klinicznego PIMS-TS, z dominacją zajęcia układu krążenia i przewodu pokarmowego we wszystkich falach pandemii. Jednocześnie obserwowano modyfikacje profilu narządowego oraz tendencję do cięższego przebiegu klinicznego, częstszej eskalacji leczenia i hospitalizacji w OIOM w późniejszych falach.

Zmiany te odzwierciedlały wpływ ewolucji wariantów SARS-CoV-2, narastającą odporność populacyjną oraz modyfikację strategii terapeutycznych i pokrywały się z obserwacjami innych autorów [328][331][392][393].

Interesującą obserwacją była także tendencja do wzrostu wartości Z-log NT-proBNP i stopniowego obniżania frakcji wyrzutowej lewej komory w późniejszych falach, co odzwierciedlało narastającą komponentę kardiologiczną choroby.

Co ciekawe, tak szybko jak PIMS-TS się pojawiło, tak szybko wygasło przy podobnej częstotliwości występowania KD (ryc. 32).

Rycina 32. Tygodniowa liczba przypadków MIS-C (CDC) i PIMS-TS (ICZMP) oraz odsetek dodatnich testów SARS-CoV-2 od początku pandemii COVID-19.



Modyfikacja własna na podst. [140].

6.10. Dynamika rekonwalescencji i powikłania odległe w rocznej obserwacji.

Jednym z atutów pracy była prospektywna, roczna obserwacja pacjentów w ramach projektu PRIMO-1. Uzyskane wyniki wskazały, że mimo ciężkiego, wielonarządowego przebiegu ostrej fazy choroby, u zdecydowanej większości dzieci dochodziło do stopniowej normalizacji parametrów laboratoryjnych i czynnościowych, co potwierdziły również inne kohorty z 6-24-miesięcznym follow-upem [222][377][394][395].

CRP wykazywało najszybszą dynamikę spadku i dobrze odzwierciedlało wygaszanie ostrej fazy zapalnej, natomiast NT-proBNP oraz LVEF normalizowały się wolniej, co mogło wynikać z dłuższej rekonwalescencji osi sercowo-naczyniowej. W obserwacji odległej utrzymujące się nieprawidłowości dotyczyły najczęściej łagodnych zaburzeń rytmu serca, natomiast istotne, trwałe uszkodzenie narządowe było rzadkie.

Brak zgonów oraz pełna odbudowa funkcji serca u większości pacjentów potwierdziły korzystne rokowanie odległe w PIMS-TS, pod warunkiem wczesnego rozpoznania i odpowiedniego leczenia. Wysoki odsetek pacjentów rezygnujących z badań kontrolnych umniejsza wagę obserwacji, lecz trzeba przyjąć założenie, że na kolejne badania nie zgłaszali się pacjenci bezobjawowi.

Nie odnotowano wzrostu zapadalności na PIMS-TS po zaszczepieniu szczepionkami mRNA, co obserwowano w pojedynczych doniesieniach [396][397]. W analizowanej kohorcie dwoje pacjentów było szczepionych przed rozwinięciem ostrych objawów choroby (u jednej pacjentki po II dawce otrzymanej 1 dzień przed PIMS-TS, u jednego pacjenta ok miesiąc wcześniej).

6.11. Wpływ PIMS-TS na układ odpornościowy – dysregulacja przejściowa, a nie trwała.

Analiza parametrów immunologicznych wykazała, że w ostrej fazie choroby dominowała limfopenia oraz przejściowe, łagodne zaburzenia odporności komórkowej i humoralnej, co było zgodne z obrazem dysregulacji immunologicznej w przebiegu innych zespołów hiperzapaalnych [398-400], ale odmienne niż te obserwowane w chorobie Kawasaki [401-405]. Jednocześnie w okresie rekonwalescencji mediany stężeń immunoglobulin, składowych dopełniacza oraz subpopulacji limfocytów pozostawały w większości przypadków w zakresie norm referencyjnych.

Uzyskane wyniki nie wskazywały na utrzymywanie się klinicznie istotnych zaburzeń odporności ani cech wtórnej immunosupresji w rocznych kontroli, co ma istotne znaczenie dla długoterminowej oceny bezpieczeństwa immunologicznego dzieci po przebyciu PIMS-TS. Obserwacje te wspierają hipotezę, że PIMS-TS był stanem przejściowej, odwracalnej dysregulacji immunologicznej, a nie trwałego uszkodzenia układu odpornościowego [164][175][406].

6.12. Autorska skala PIMS Severity Score i algorytm stratyfikacji ryzyka.

Opracowanie autorskiej skali PIMS Severity Score stanowił jeden z ważniejszych elementów pracy. Skala integrująca ocenę zajęcia układu krążenia, odpowiedzi zapalno-zakrzepowej oraz obrazu klinicznego wykazała bardzo dobrą zdolność predykcyjną

w odniesieniu do hospitalizacji w OIOM (AUC = 0,90) oraz dobrą w zakresie konieczności zastosowania glikokortykosteroidów. Wyniki te wskazały, że wieloparametryczne podejście do oceny ciężkości choroby jest bardziej użyteczne klinicznie niż analiza pojedynczych markerów.

Zaproponowany algorytm wczesnej stratyfikacji ryzyka, oparty na ocenie kardiologicznej i wybranych markerach, może w przyszłości wspierać podejmowanie decyzji terapeutycznych w praktyce klinicznej, szczególnie w ośrodkach referencyjnych u pacjentów z chorobami PIMS-like/KD-like.

6.13. Mocne strony badania.

Do najważniejszych mocnych stron niniejszej pracy należą: jednorodna kohorta pacjentów leczonych w ośrodku referencyjnym, roczna obserwacja w ramach projektu PRIMO-1, integracja oceny klinicznej i immunologicznej, szeroka wielonarzędowa diagnostyka w jednorodnych punktach czasowych oraz zastosowanie zaawansowanych metod statystycznych (m.in. regresji penalizowanej Firtha, analizy ROC, LCA). Dodatkowo opracowanie algorytmu postępowania i autorskiej skali ciężkości PIMS-TS stanowi istotny wkład aplikacyjny o potencjalnym znaczeniu klinicznym.

6.14. Ograniczenia badania.

Należy jednak uwzględnić istotne ograniczenia badania. Jednoośrodkowy charakter kohorty uniemożliwia uogólniania wyników na populacje o odmiennej charakterystyce epidemiologicznej i etnicznej. Stosunkowo niewielka liczebność próby, a zwłaszcza małe podgrupy fenotypowe i liczba pacjentów hospitalizowanych w OIOM, ograniczają moc statystyczną części analiz i skutkują szerokimi przedziałami ufności. Obserwowany odsetek utraty do obserwacji w odległych punktach kontrolnych wpływa na precyzję oceny powikłań późnych. Ponadto część badań immunologicznych nie była możliwa do wykonania u wszystkich pacjentów w ostrej fazie choroby z uwagi na stan kliniczny i ograniczenia praktyczne.

6.15. Znaczenie kliniczne wyników i implikacje dla praktyki pediatrycznej.

Uzyskane wyniki mają istotne implikacje praktyczne. Wskazują one na konieczność wczesnej, kompleksowej oceny kardiologicznej u każdego dziecka z podejrzeniem zespołu hiperzapalnego, w tym PIMS-TS, niezależnie od dominującego obrazu klinicznego.

Zastosowanie markerów osi sercowej, zwłaszcza Z-log NT-proBNP, oraz wieloparametrycznych narzędzi stratyfikacji ryzyka może wspierać identyfikację pacjentów wymagających intensywnego nadzoru i wczesnej eskalacji leczenia.

Ponadto wyniki projektu PRIMO-1 potwierdzają, że długoterminowe rokowanie u dzieci po PIMS-TS jest na ogół dobre, a obserwowane zaburzenia immunologiczne mają charakter przejściowy, co może ograniczać potrzebę długotrwałego monitorowania immunologicznego u pacjentów bez powikłań.

VII.

Wnioski

1. PIMS-TS u dzieci miał wyraźnie wieloukładowy charakter kliniczny, z najczęstszym zajęciem układu sercowo-naczyniowego, przewodu pokarmowego, a w mniejszym, ale nadal znaczącym stopniu – skóry i błon śluzowych oraz układu oddechowego.
2. PIMS-TS charakteryzował się znaczną heterogennością objawów klinicznych, a wyodrębnione fenotypy (mieszany, kardiologiczny i zapalno-oddechowy) różniły się profilem narządowym, nasileniem markerów biologicznych oraz ryzykiem intensywnej terapii.
3. W przebiegu rocznej obserwacji (projekt PRIMO-1) u większości dzieci dochodziło do stopniowej normalizacji parametrów zapalnych, kardiologicznych i immunologicznych, z pełną odbudową funkcji serca u przeważającej liczby pacjentów.
4. Zaburzenia immunologiczne obserwowane w ostrej fazie PIMS-TS miały charakter przejściowej dysregulacji i nie prowadziły do klinicznie istotnego upośledzenia funkcji układu odpornościowego w obserwacji rocznej.
5. Obraz kliniczny PIMS-TS ulegał modyfikacjom w kolejnych falach pandemii COVID-19, przy względnej stabilności rdzenia choroby i tendencji do cięższego przebiegu oraz częstszej eskalacji leczenia w późniejszym okresie pandemii.
6. Dominującym czynnikiem determinującym ciężkość przebiegu choroby było zajęcie układu krążenia, a nie wyłącznie nasilenie odpowiedzi zapalnej mierzonej klasycznymi markerami ostrej fazy.
7. Standaryzowany względem wieku wskaźnik Z-log NT-proBNP stanowił silny i niezależny predyktor ciężkiego przebiegu PIMS-TS oraz konieczności hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii.
8. Obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory, wysokie wartości markerów sercowych oraz epizody desaturacji były kluczowymi parametrami kliniczno-biologicznymi związanymi z ryzykiem leczenia w OIOM.
9. Wiek pacjenta nie był samodzielnym predyktorem ciężkiego przebiegu PIMS-TS, jednak wpływał na fenotyp kliniczny choroby, z częstszą koniecznością leczenia w OIOM u dzieci starszych mimo bardziej nasilonych objawów ogólnoustrojowych u dzieci młodszych.

10. Klasyczne skale predykcji oporności na immunoglobuliny stosowane w chorobie Kawasaki wykazały ograniczoną przydatność kliniczną w PIMS-TS, co potwierdziło odmienną patofizjologiczną obu jednostek chorobowych.
11. Autorska skala PIMS Severity Score wykazała wysoką zdolność predykcyjną w identyfikacji pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby oraz koniecznością hospitalizacji w OIOM i mogłaby stanowić użyteczne narzędzie wczesnej stratyfikacji ryzyka ciężkiego przebiegu choroby.

VIII.

Wykaz tabel, rycin i zdjęć

8.1. Wykaz tabel

Tabela 1. Porównanie koronawirusa zespołu ostrej niewydolności oddechowej (SARS-CoV), koronawirusa bliskowschodniego zespołu niewydolności oddechowej (MERS-CoV) i koronawirusa zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (zakażenie SARS-CoV-2)

Tabela 2. Definicje wieloukładowego zespołu zapalnego związanego z SARS-CoV-2 wg różnych organizacji.

Tabela 3. Porównanie definicji MIS-C według CDC (2020) oraz CSTE/CDC.

Tabela 4. Porównanie kryteriów MIS-C, MIS-A i MIS-N.

Tabela 5. Zaburzenia szlaku interferonów typu I o udokumentowanym znaczeniu w patogenezie ciężkiego przebiegu COVID-19 w świetle klasyfikacji pierwotnych niedoborów odporności International Union of Immunological Societies (IUIS, 2024).

Tabela 6. Porównanie kryteriów punktowych i parametrów laboratoryjnych w skalach DIC (2021, 2025) oraz SIC.

Tabela 7. Skala niewydolności narządów związanej z sepsą (SOFA)

Tabela 8. Porównanie obrazu klinicznego, badań laboratoryjnych i leczenia w ciężkim DIC i ciężkich TMA.

Tabela 9. Porównanie cech klinicznych, laboratoryjnych i rokowniczych PIMS-TS oraz wybranych jednostek uwzględnianych w diagnostyce różnicowej (ciężki COVID-19, choroba Kawasaki, TSS, HLH/MAS).

Tabela 10. Kryteria diagnostyczne zespołu wstrząsu toksycznego (TSS) wg CDC.

Tabela 11. Kryteria diagnostyczne zespołu hemofagocytarnego (HLH) według protokołu HLH-2004.

Tabela 12. Kryteria diagnostyczne zespołu aktywacji makrofagów (MAS) – opracowanie własne na podstawie Crayne i Crona.

Tabela 13. Cechy kliniczne i laboratoryjne pomocne w rozpoznaniu PIMS-TS – na podstawie.

Tabela 14. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w PIMS-TS – porównanie rekomendacji polskich i American College of Rheumatology (ACR).

Tabela 15. Harmonogram badań i procedur diagnostycznych u pacjentów z PIMS-TS.

Tabela 16. Zakres oceny narządowej w badaniu.

Tabela 17. Zmodyfikowana skala Rossa do oceny niewydolności serca u dzieci – kryteria punktacji w zależności od wieku.

Tabela 18. Klasyfikacja stadium wstrząsu kardiogennego u dzieci według zmodyfikowanej skali SCAI.

Tabela 19. Prawidłowe wartości gazometryczne krwi tętniczej, włosniczkowej i żyłnej.

Tabela 20. Klasyfikacja ciężkości ostrego uszkodzenia nerek wg KDIGO 2012.

Tabela 21. Charakterystyka socjodemograficzna badanej populacji oraz analiza porównawcza grup wiekowych.

Tabela 22. Wybrane parametry kliniczne przy przyjęciu w zależności od grupy wiekowej.

Tabela 23. Porównanie wybranych parametrów laboratoryjnych między grupami wiekowymi.

Tabela 24. Częstość obniżenia parametrów immunologicznych w zależności od wieku.

Tabela 25. Porównanie wybranych parametrów kardiologicznych między grupami wiekowymi.

Tabela 26. Ocena funkcji serca oraz klinicznych cech niewydolności krążenia w poszczególnych grupach wiekowych.

Tabela 27. Rozkład fenotypów klinicznych w badanej kohorcie.

Tabela 28. Charakterystyka fenotypów klinicznych PIMS-TS z analizą statystyczną.

Tabela 29. Charakterystyka fenotypów klinicznych PIMS-TS z medianą wybranych parametrów klinicznych, laboratoryjnych i czynnościowych.

Tabela 30. Wskaźniki ciężkości przebiegu choroby (OIOM, czas pobytu, ECMO) w zależności od wieku.

Tabela 31. Charakterystyka i wielkość efektu parametrów związanych z ciężkim przebiegiem PIMS-TS u dzieci leczonych w OIOM.

Tabela 32. Fenotypy PIMS-TS a hospitalizacja w OIOM.

Tabela 33. Jednoczynnikowa regresja logistyczna – predyktory hospitalizacji w OIOM.

Tabela 34. Wieloczynnikowa penalizowana regresja logistyczna metodą Firtha – predyktory hospitalizacji w OIOM (model fenotypowo-kliniczny).

Tabela 35. Wieloczynnikowa penalizowana regresja logistyczna metodą Firtha – predyktory hospitalizacji w OIOM (model kliniczno-markerowy).

Tabela 36. Właściwości diagnostyczne wybranych parametrów w predykcji hospitalizacji w OIOM.

Tabela 37. Korelacja NT-proBNP i Z-log NT-proBNP z innymi markerami w ocenie ciężkości przebiegu PIMS-TS.

Tabela 38. Zdolność dyskryminacyjna NT-proBNP i Z-log NT-proBNP w predykcji leczenia w OIOM.

Tabela 39. Porównanie dopasowania modeli regresji logistycznej penalizowanej w predykcji leczenia w OIOM dla różnych reprezentacji NT-proBNP.

Tabela 40. Porównanie przebiegu klinicznego PIMS-TS u pacjentów z nadwagą lub otyłością oraz u pozostałych pacjentów.

Tabela 41. Długość hospitalizacji w OIOM w zależności od cech klinicznych i epidemiologicznych.

Tabela 42. Schematy leczenia PIMS-TS w zależności od grupy wiekowej.

Tabela 43. Potrzeba eskalacji leczenia w zależności od wieku.

Tabela 44. Schematy leczenia w zależności od fenotypu PIMS-TS.

Tabela 45. Zdolność predykcyjna NT-proBNP i Z-log NT-proBNP w eskalacji leczenia immunomodulującego u dzieci z PIMS-TS.

Tabela 46. Skale a oporność na IVIG u pacjentów z PIMS-TS.

Tabela 47. Skale a konieczność zastosowania GKS.

Tabela 48. Fenotypy PIMS-TS w zależności od fali COVID-19.

Tabela 49. Parametry immunologiczne w zależności od fali pandemii COVID-19 (II–VI).

Tabela 50. Hospitalizacja w OIOM w zależności od fali COVID-19.

Tabela 51. Podstawowy schemat leczenia w zależności od fali COVID-19.

Tabela 52. Rodzaj terapii GKS po IVIG w zależności od fali COVID-19.

Tabela 53. Propozycja zmiennych używanych w skali PIMS Severity Score oraz uzasadnienie ich doboru (na podstawie literatury i obserwacji własnych).

Tabela 54. Autorski system punktowy do wczesnej predykcji hospitalizacji w OIOM u pacjentów z PIMS-TS (PIMS Severity Score):

Tabela 55. Rozkład punktacji w skali PIMS Severity Score w badanej kohorcie.

Tabela 56. Analiza ROC dla PIMS Severity Score w badanej kohorcie.

Tabela 57. PIMS Severity Score w zależności od wieku.

Tabela 58. PIMS Severity Score w zależności od fali COVID-19.

Tabela 59. Porównanie czasów hospitalizacji w zależności od wieku, płci i fali COVID-19.

Tabela 60. Liczebność pacjentów w poszczególnych punktach kontrolnych oraz odsetek utraty do obserwacji (drop-out).

Tabela 61. Częstość występowania objawów klinicznych w kolejnych punktach kontrolnych.

Tabela 62. Wyniki badań immunologicznych w okresie obserwacji po PIMS-TS.

Tabela 63. Wyniki badań czynnościowych w punktach kontrolnych.

Tabela 64. Analiza prędkości fali tętna (PWV) w punktach kontrolnych.

8.2. Wykaz rycin

Rycina 1. Drzewo filogenetyczne koronawirusa w oparciu o sekwencje genomu pełnej długości.

Rycina 2. Schemat budowy wirusa SARS-CoV-2.

Rycina 3. Łączna liczba przypadków COVID-19 na świecie zgłoszonych do WHO (tygodniowo).

Rycina 4. Liczba potwierdzonych zakażeń SARS-CoV-2 (A) oraz zgonów w przebiegu COVID-19 (B) w Polsce.

Rycina 5. Liczba potwierdzonych zakażeń SARS-CoV-2 (A) oraz zgonów w przebiegu COVID-19 (B) w województwie łódzkim.

Rycina 6. Możliwy przebieg kliniczny COVID-19

Rycina 7. Ostra odpowiedź na zakażenie wirusem SARS-CoV-2 w przestrzeni pęcherzykowej i naczyniowej.

Rycina 8. Prawidłowa odpowiedź immunologiczna na zakażenie SARS-CoV-2.

Rycina 9. Tygodniowa liczba przypadków MIS-C w USA i procent pozytywnych wyników testów na COVID-19 zgłaszanych do CDC.

Rycina 10. Zaburzona odpowiedź immunologiczna na zakażenie SARS-CoV-2 jako potencjalny mechanizm rozwoju PIMS-TS.

Rycina 11. Odsetek osób, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki przeciw COVID-19, według grup wieku w Polsce.

Rycina 12. Częstość objawów klinicznych przy przyjęciu u dzieci z PIMS-TS.

Rycina 13. Porównanie częstości wybranych objawów klinicznych u dzieci <5 r.ż. i ≥ 5 r.ż. z PIMS-TS.

Rycina 14. Stężenie IL-6 w zależności od wieku (maksimum per pacjent).

Rycina 15. Porównanie markerów laboratoryjnych między klastrami PIMS-TS.

Rycina 16. Krzywe ROC dla LVEF, Z-log NT-proBNP oraz skali Rossa w predykcji hospitalizacji w OIOM u pacjentów z PIMS-TS.

Rycina 17. Długość hospitalizacji w OIOM w zależności od wieku i fenotypu PIMS-TS.

Rycina 18. Zależność pomiędzy fenotypem PIMS-TS a schematem leczenia.

Rycina 19. Algorytm kliniczny wczesnej stratyfikacji ryzyka ciężkiego przebiegu PIMS-TS.

Rycina 20. Odsetek pacjentów z zajęciem poszczególnych układów narządowych przy przyjęciu w całej kohorcie oraz w kolejnych falach COVID-19 (II–VI).

Rycina 21. Rozkład fenotypów klinicznych PIMS-TS w całej kohorcie oraz w kolejnych falach pandemii COVID-19.

Rycina 22. Zmienność wybranych parametrów laboratoryjnych i echokardiograficznych w kolejnych falach pandemii COVID-19.

Rycina 23. Zmiany obrazu klinicznego i intensywności leczenia PIMS-TS w kolejnych falach pandemii COVID-19.

Rycina 24. PIMS Severity Score vs GKS i vs OIOM.

Rycina 25. Indywidualne trajektorie wybranych parametrów zapalnych, immunologicznych i kardiologicznych w trakcie wczesnej rekonwalescencji pacjentów z PIMS-TS.

Rycina 26. Zmiany Z-score tętnicy wieńcowej prawej (RCA; panel A) i lewej (LMCA; panel B) w przebiegu PIMS-TS.

Rycina 27. Ustępowanie istotnych zmian w badaniu ultrasonograficznym płuc u pacjentów z PIMS-TS w kolejnych dniach hospitalizacji.

Rycina 28. Dynamika względnego udziału objawów klinicznych w kolejnych punktach kontrolnych u dzieci z PIMS-TS (według układów).

Rycina 29. Zmiany w czasie wybranych parametrów zapalnych i sercowych u dzieci z zespołem PIMS-TS w kolejnych punktach kontrolnych.

Rycina 30. Zmiany w czasie wybranych parametrów immunologicznych (IL-6 i kalprotektyny) u dzieci z zespołem PIMS-TS w kolejnych punktach kontrolnych.

Rycina 31. Rozkład wartości subpopulacji limfocytów (panel A) i stężeń immunoglobulin (panel B) w okresie obserwacji po PIMS-TS.

Rycina 32. Tygodniowa liczba przypadków MIS-C (CDC) i PIMS-TS (ICZMP) oraz odsetek dodatnich testów SARS-CoV-2 od początku pandemii COVID-19.

8.3. Wykaz zdjęć

Zdjęcie 1. Gruboplamista wysypka na kończynie górnej.

Zdjęcie 2. Wysypka o charakterze plamisto-siateczkowatym.

Zdjęcie 3. Dobrze odgraniczone, nieregularne, różowo-czerwone plamy na tułowi, bez wyraźnego złuszczenia i pęcherzy.

Zdjęcie 4. Drobnoplamisto-grudkowe zmiany symetrycznie rozmieszczone na obu dłoniach, obejmujące powierzchnie dłoniowe i palce.

Zdjęcie 5. Nieropne zapalenie spojówek z łagodnym nastrzyknięciem.

Zdjęcie 6. Nieropne zapalenie spojówek z wylewem podspojówkowym.

IX.

Bibliografia

1. Glatter KA, Finkelman P. History of the Plague: An Ancient Pandemic for the Age of COVID-19. *Am J Med.* 2021 Feb;134(2):176-181. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.08.019.
2. World Health Organization. Influenza A (H1N1) outbreak [Internet]. WHO; [https://www.who.int/emergencies/situations/influenza-a-\(h1n1\)-outbreak](https://www.who.int/emergencies/situations/influenza-a-(h1n1)-outbreak) [dostęp 07.04.2026].
3. Centers for Disease Control and Prevention. Past pandemics [Internet]. CDC; <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/basics/past-pandemics.html> [dostęp 07.04.2026].
4. CDC. Global HIV [Internet]. CDC; <https://www.cdc.gov/globalhivtb/who-we-are/about-us/globalhiv/globalhiv.html> [dostęp 07.04.2026].
5. WHO. HIV/AIDS data [Internet]. WHO; <https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids#> [dostęp 07.04.2026].
6. UNAIDS. Fact sheet – Global HIV & AIDS statistics [Internet]. UNAIDS; <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> [dostęp 07.04.2026].
7. Wertheim JO, Chu DK, Peiris JS, Kosakovsky Pond SL, Poon LL. A case for the ancient origin of coronaviruses. *J Virol.* 2013 Jun;87(12):7039-45. doi: 10.1128/JVI.03273-12.
8. Weiss SR. Forty years with coronaviruses. *J Exp Med.* 2020 May 4;217(5):e20200537. doi: 10.1084/jem.20200537.
9. Woo PCY, de Groot RJ, Haagmans B, Lau SKP, Neuman BW, Perlman S i wsp. ICTV Virus Taxonomy Profile: *Coronaviridae* 2023. *J Gen Virol.* 2023 Apr;104(4):001843. doi: 10.1099/jgv.0.001843.
10. Chen B, Tian EK, He B, Tian L, Han R, Wang S i wsp. Overview of lethal human coronaviruses. *Signal Transduct Target Ther.* 2020 Jun 10;5(1):89. doi: 10.1038/s41392-020-0190-2.
11. Current ICTV Taxonomy Release [Internet]. ICTV; <https://ictv.global/taxonomy> [dostęp 07.04.2026].
12. McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1967 Apr;57(4):933-40. doi: 10.1073/pnas.57.4.933.
13. Pagani I, Ghezzi S, Alberti S, Poli G, Vicenzi E. Origin and evolution of SARS-CoV-2. *Eur Phys J Plus.* 2023;138(2):157. doi: 10.1140/epjp/s13360-023-03719-6.

14. van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJ i wsp. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med*. 2004 Apr;10(4):368-73. doi: 10.1038/nm1024.
15. Kong D, Zheng Y, Hu L, Chen J, Wu H, Teng Z i wsp. Epidemiological and co-infection characteristics of common human coronaviruses in Shanghai, 2015-2020: a retrospective observational study. *Emerg Microbes Infect*. 2021 Dec;10(1):1660-1668. doi: 10.1080/22221751.2021.1965498.
16. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1-23. doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1.
17. Amer HM. Bovine-like coronaviruses in domestic and wild ruminants. *Anim Health Res Rev*. 2018 Dec;19(2):113-124. doi: 10.1017/S1466252318000117.
18. Pyrc K. The human coronaviruses. *Post N Med*. 2015;28(4B):48-54.
19. Woo PCY, Huang Y, Lau SKP, Yuen KY. Coronavirus genomics and bioinformatics analysis. *Viruses*. 2010 Aug;2(8):1804-1820. doi: 10.3390/v2081803.
20. Lalchhandama K. The chronicles of coronaviruses: the electron microscope, the doughnut, and the spike. *Sci Vision*. 2020(2);78-92. doi: 10.33493/scivis.20.02.03
21. ICTV report. Family: Coronaviridae [Internet]. ICTV. <https://ictv.global/report/chapter/coronaviridae/coronaviridae> [dostęp 07.04.2026].
22. Karthika C, Swathy Krishna R, Rahman MH, Akter R, Kaushik D. COVID-19, the firestone in 21st century: a review on coronavirus disease and its clinical perspectives. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021 Dec;28(46):64951-64966. doi: 10.1007/s11356-021-16654-9.
23. Grobbelaar LM, Venter C, Vlok M, Ngoepe M, Laubscher GJ, Lourens PJ i wsp. SARS-CoV-2 spike protein S1 induces fibrin(ogen) resistant to fibrinolysis: implications for microclot formation in COVID-19. *Biosci Rep*. 2021 Aug 27;41(8):BSR20210611. doi: 10.1042/BSR20210611.
24. Duan L, Zheng Q, Zhang H, Niu Y, Lou Y, Wang H. The SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein Biosynthesis, Structure, Function, and Antigenicity: Implications for the Design of Spike-Based Vaccine Immunogens. *Front Immunol*. 2020 Oct 7;11:576622. doi: 10.3389/fimmu.2020.576622.
25. Duchene S, Featherstone L, Haritopoulou-Sinanidou M, Rambaut A, Lemey P, Baele G. Temporal signal and the phylodynamic threshold of SARS-CoV-2. *Virus Evol*. 2020 Aug 19;6(2):veaa061. doi: 10.1093/ve/veaa061.

26. Worobey M, Pekar J, Larsen BB, Nelson MI, Hill V, Joy JB i wsp. The emergence of SARS-CoV-2 in Europe and the US. *bioRxiv* [Preprint]. 2020 May 23;2020.05.21.109322. doi: 10.1101/2020.05.21.109322. Update: *Science*. 2020 Oct 30;370(6516):564-570. doi: 10.1126/science.abc8169.
27. Miranda MNS, Pingarilho M, Pimentel V, Torneri A, Seabra SG, Libin PJK i wsp. A Tale of Three Recent Pandemics: Influenza, HIV and SARS-CoV-2. *Front Microbiol*. 2022 Jun 2;13:889643. doi: 10.3389/fmicb.2022.889643.
28. Cosar B, Karagulleoglu ZY, Unal S, Ince AT, Uncuoglu DB, Tuncer G i wsp. SARS-CoV-2 Mutations and their Viral Variants. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2022 Feb;63:10-22. doi: 10.1016/j.cytogfr.2021.06.001.
29. Ahmad A, Fawaz MAM, Aisha A. A comparative overview of SARS-CoV-2 and its variants of concern. *Infez Med*. 2022 Sep 1;30(3):328-343. doi: 10.53854/liim-3003-2.
30. Morens DM, Fauci AS. Emerging Pandemic Diseases: How We Got to COVID-19. *Cell*. 2020 Sep 3;182(5):1077-1092. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.021. Epub 2020 Aug 15. Erratum in: *Cell*. 2020 Oct 29;183(3):837. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.022.
31. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S i wsp.; SARS Working Group. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003 May 15;348(20):1953-66. doi: 10.1056/NEJMoa030781.
32. Wang LF, Eaton BT. Bats, civets and the emergence of SARS. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2007;315:325-44. doi: 10.1007/978-3-540-70962-6_13.
33. Chan-Yeung M, Xu RH. SARS: epidemiology. *Respirology*. 2003 Nov;8 Suppl(Suppl 1):S9-14. doi: 10.1046/j.1440-1843.2003.00518.x.
34. World Health Organization. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). WHO [Internet] https://www.who.int/health-topics/severe-acute-respiratory-syndrome#tab=tab_1 [dostęp 07.04.2026].
35. Chiu WK, Cheung PC, Ng KL, Ip PL, Sugunan VK, Luk DC i wsp. Severe acute respiratory syndrome in children: experience in a regional hospital in Hong Kong. *Pediatr Crit Care Med*. 2003 Jul;4(3):279-83. doi: 10.1097/01.PCC.0000077079.42302.81.
36. Hon KL, Leung CW, Cheng WT, Chan PK, Chu WC, Kwan YW i wsp. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet*. 2003 May 17;361(9370):1701-3. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13364-8.

37. Leung TF, Wong GW, Hon KL, Fok TF. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in children: epidemiology, presentation and management. *Paediatr Respir Rev*. 2003 Dec;4(4):334-9. doi: 10.1016/s1526-0542(03)00088-5.
38. Cameron MJ, Ran L, Xu L, Danesh A, Bermejo-Martin JF, Cameron CM i wsp.; Canadian SARS Research Network. Interferon-mediated immunopathological events are associated with atypical innate and adaptive immune responses in patients with severe acute respiratory syndrome. *J Virol*. 2007 Aug;81(16):8692-706. doi: 10.1128/JVI.00527-07.
39. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK i wsp. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe*. 2016 Feb 10;19(2):181-93. doi: 10.1016/j.chom.2016.01.007.
40. Tansey CM, Louie M, Loeb M, Gold WL, Muller MP, de Jager J i wsp. One-year outcomes and health care utilization in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Arch Intern Med*. 2007 Jun 25;167(12):1312-20. doi: 10.1001/archinte.167.12.1312.
41. Zhang P, Li J, Liu H, Han N, Ju J, Kou Y i wsp. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res*. 2020 Feb 14;8:8. doi: 10.1038/s41413-020-0084-5. Erratum: *Bone Res*. 2020 Sep 21;8:34. doi: 10.1038/s41413-020-00113-1.
42. Ngai JC, Ko FW, Ng SS, To KW, Tong M, Hui DS. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology*. 2010 Apr;15(3):543-50. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x.
43. Yu CC, Li AM, So RC, McManus A, Ng PC, Chu W i wsp. Longer term follow up of aerobic capacity in children affected by severe acute respiratory syndrome (SARS). *Thorax*. 2006 Mar;61(3):240-6. doi: 10.1136/thx.2005.046854.
44. Leung WK, To KF, Chan PK, Chan HL, Wu AK, Lee N i wsp. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology*. 2003 Oct;125(4):1011-7. doi: 10.1016/s0016-5085(03)01215-0.
45. Ge XY, Li JL, Yang XL, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH i wsp. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*. 2013 Nov 28;503(7477):535-8. doi: 10.1038/nature12711.
46. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012

- Nov 8;367(19):1814-20. doi: 10.1056/NEJMoa1211721. Erratum in: N Engl J Med. 2013 Jul 25;369(4):394.
47. Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet*. 2015 Sep 5;386(9997):995-1007. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60454-8.
 48. European Centre for Disease Prevention and Control. MERS-CoV worldwide overview. Update, 3 February 2026. ECDC. <https://www.ecdc.europa.eu/en/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers-cov-situation-update> [dostęp 07.04.2026].
 49. Memish ZA, Al-Tawfiq JA, Makhdoom HQ, Al-Rabeeah AA, Assiri A, Alhakeem RF i wsp. Screening for Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in hospital patients and their healthcare worker and family contacts: a prospective descriptive study. *Clin Microbiol Infect*. 2014 May;20(5):469-74. doi: 10.1111/1469-0691.12562.
 50. Memish, ZA, Al-Tawfiq JA, Assiri A, AlRabiah FA, Al Hajjar S, Albarak A i wsp. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Disease in Children. *Ped Infect Dis J*. 2014 Sep 33(9):904-906. doi: 10.1097/INF.0000000000000325.
 51. MacIntyre CR, Chen X, Adam DC, Chughtai AA. Epidemiology of paediatric Middle East respiratory syndrome coronavirus and implications for the control of coronavirus virus disease 2019. *J Paediatr Child Health*. 2020 Oct;56(10):1561-1564. doi: 10.1111/jpc.15014.
 52. MacIntyre CR, Chughtai AA, Seale H, Dwyer DE, Quanyi W. Human coronavirus data from four clinical trials of masks and respirators. *Int J Infect Dis*. 2020 Jul;96:631-633. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.092.
 53. Iannarella R, Lattanzi C, Cannata G, Argentiero A, Neglia C, Fainardi V i wsp. Coronavirus infections in children: from SARS and MERS to COVID-19, a narrative review of epidemiological and clinical features. *Acta Biomed*. 2020 Sep 7;91(3):e2020032. doi: 10.23750/abm.v91i3.10294.
 54. Park HY, Park WB, Lee SH, Kim JL, Lee JJ, Lee H, Shin HS. Posttraumatic stress disorder and depression of survivors 12 months after the outbreak of Middle East respiratory syndrome in South Korea. *BMC Public Health*. 2020 May 15;20(1):605. doi: 10.1186/s12889-020-08726-1.
 55. O'Sullivan O. Long-term sequelae following previous coronavirus epidemics. *Clin Med (Lond)*. 2021 Jan;21(1):e68-e70. doi: 10.7861/clinmed.2020-0204.
 56. Løkke FB, Hansen KS, Dalgaard LS, Öbrink-Hansen K, Schiøttz-Christensen B, Leth S. Long-term complications after infection with SARS-CoV-1, influenza and MERS-

- CoV - Lessons to learn in long COVID? *Infect Dis Now*. 2023 Oct;53(8):104779. doi: 10.1016/j.idnow.2023.104779.
57. Choutka J, Jansari V, Hornig M, Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat Med*. 2022 May;28(5):911-923. doi: 10.1038/s41591-022-01810-6. Erratum in: *Nat Med*. 2022 Aug;28(8):1723. doi: 10.1038/s41591-022-01952-7.
58. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020 Apr;5(4):536-544. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z.
59. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J i wsp. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):514-523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
60. Baj J, Karakuła-Juchnowicz H, Teresiński G, Buszewicz G, Ciesielka M, Sitarz R i wsp. COVID-19: Specific and Non-Specific Clinical Manifestations and Symptoms: The Current State of Knowledge. *J Clin Med*. 2020 Jun 5;9(6):1753. doi: 10.3390/jcm9061753.
61. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y i wsp. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Erratum: *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):496. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30252-X.
62. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): Virus origin. WHO; March 2020 [Internet] https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/332197/WHO-2019-nCoV-FAQ-Virus_origin-2020.1-eng.pdf [dostęp 07.04.2026].
63. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. WHO [Internet] <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases> [dostęp 07.04.2026].
64. Worldometer. COVID-19 Coronavirus Pandemic [Internet] <https://www.worldometers.info/pl/> [dostęp 07.04.2026].
65. Koronawirus w Polsce – raport zakażeń. 08.01.2025. [Internet] <https://koronawirusunas.pl/> [dostęp 07.04.2026].
66. European Centre for Disease Prevention and Control. SARS-CoV-2 variants of concern. ECDC [Internet] <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern> [dostęp 07.04.2026].

67. Koronawirus w Polsce – województwo łódzkie. [Internet]
<https://koronawirusunas.pl/wojewodztwo-lodzkie> [dostęp 07.04.2026].
68. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K i wsp. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020 Mar;21(3):335-337. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
69. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW; the Northwell COVID-19 Research Consortium i wsp. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020 May 26;323(20):2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775. Erratum in: *JAMA.* 2020 May 26;323(20):2098. doi: 10.1001/jama.2020.7681.
70. Rahman N, Basharat Z, Yousuf M, Castaldo G, Rastrelli L, Khan H. Virtual Screening of Natural Products against Type II Transmembrane Serine Protease (TMPRSS2), the Priming Agent of Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Molecules.* 2020 May 12;25(10):2271. doi: 10.3390/molecules25102271.
71. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brüggemann MC i wsp. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy.* 2020 Jul;75(7):1564-1581. doi: 10.1111/all.14364.
72. van Eijk LE, Binkhorst M, Bourgonje AR, Offringa AK, Mulder DJ, Bos EM i wsp. COVID-19: immunopathology, pathophysiological mechanisms, and treatment options. *J Pathol.* 2021 Jul;254(4):307-331. doi: 10.1002/path.5642.
73. 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 Jun;37(8):845-849. doi: 10.1055/s-0040-1710512.
74. Chen Z, John Wherry E. T cell responses in patients with COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2020 Sep;20(9):529-536. doi: 10.1038/s41577-020-0402-6.
75. Loske J, Röhm J, Lukassen S, Stricker S, Magalhães VG, Liebig J i wsp. Pre-activated antiviral innate immunity in the upper airways controls early SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Biotechnol.* 2022 Mar;40(3):319-324. doi: 10.1038/s41587-021-01037-9.
76. Pierce CA, Sy S, Galen B, Goldstein DY, Orner E, Keller MJ i wsp. Natural mucosal barriers and COVID-19 in children. *JCI Insight.* 2021 May 10;6(9):e148694. doi: 10.1172/jci.insight.148694.

77. Flemming A. Cross-reactive tissue-resident CD8⁺ T cells may provide first line of defence against SARS-CoV-2. *Nat Rev Immunol*. 2021 Nov;21(11):693. doi: 10.1038/s41577-021-00638-4.
78. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M i wsp.; Sinai Immunology Review Project. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*. 2020 Jun 16;52(6):910-941. doi: 10.1016/j.immuni.2020.05.002.
79. Gierynska M, Schollenberger A, Schollenberger A. Molekularne rozpoznawanie zakażeń wirusowych – stymulacja odpowiedzi immunologicznej. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2011;65:299–313. doi:10.5604/17322693.945199
80. Chau AS, Weber AG, Maria NI, Narain S, Liu A, Hajizadeh N i wsp. The Longitudinal Immune Response to Coronavirus Disease 2019: Chasing the Cytokine Storm. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Jan;73(1):23-35. doi: 10.1002/art.41526.
81. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y i wsp. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1199-1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
82. To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC i wsp. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020 May;20(5):565-574. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1.
83. American Academy of Pediatrics. COVID-19. [Internet] AAP 2025/2026. <https://www.aap.org/en/patient-care/covid-19/> [dostęp 07.04.2026].
84. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020 Jun;145(6):e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
85. Forrest CB, Burrows EK, Mejias A, Razzaghi H, Christakis D, Jhaveri R i wsp. Severity of Acute COVID-19 in Children <18 Years Old March 2020 to December 2021. *Pediatrics*. 2022 Apr 1;149(4):e2021055765. doi: 10.1542/peds.2021-055765.
86. Marks KJ, Whitaker M, Anglin O i wsp. Hospitalizations of Children and Adolescents with Laboratory-Confirmed COVID-19 — COVID-NET, 14 States, July 2021–January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:271–278. doi:10.15585/mmwr.mm7107e4.
87. Shi DS, Whitaker M, Marks KJ i wsp. Hospitalizations of Children Aged 5–11 Years with Laboratory-Confirmed COVID-19 – COVID-NET, 14 States, March 2020–

- February 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022;71:574-581.
doi:10.15585/mmwr.mm7116e1.
88. Holm M, Hartling UB, Schmidt LS, Glenthøj JP, Kruse A, Rytter MH i wsp. Multisystem inflammatory syndrome in children occurred in one of four thousand children with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Acta Paediatr*. 2021 Sep;110(9):2581-2583. doi: 10.1111/apa.15985.
89. Kompaniyets L, Agathis NT, Nelson JM, Preston LE, Ko JY, Belay B i wsp. Underlying Medical Conditions Associated With Severe COVID-19 Illness Among Children. *JAMA Netw Open*. 2021 Jun 1;4(6):e2111182. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11182.
90. Bhopal SS, Bagaria J, Olabi B, Bhopal R. Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 May;5(5):e12-e13. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00066-3. Epub 2021 Mar 11. Erratum in: *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 May;5(5):e18. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00091-2.
91. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 as the Underlying or Contributing Cause of Death. [Internet] CDC; Nov 16, 2022.
https://archive.cdc.gov/www_cdc_gov/coronavirus/2019-ncov/science/data-review/primary-cause.html [dostęp 07.04.2026].
92. Kumar R, Aktay-Cetin Ö, Craddock V, Morales-Cano D, Kosanovic D, Cogolludo A i wsp. Potential long-term effects of SARS-CoV-2 infection on the pulmonary vasculature: Multilayered cross-talks in the setting of coinfections and comorbidities. *PLoS Pathog*. 2023 Jan 12;19(1):e1011063. doi: 10.1371/journal.ppat.1011063.
93. Emmi G, Bettiol A, Mattioli I, Silvestri E, Di Scala G, Urban ML i wsp. SARS-CoV-2 infection among patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2020 Jul;19(7):102575. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102575.
94. Mathian A, Mahevas M, Rohmer J, Roumier M, Cohen-Aubart F, Amador-Borrero B i wsp. Clinical course of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a series of 17 patients with systemic lupus erythematosus under long-term treatment with hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):837-839. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217566.
95. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Zalecenia w long COVID i post-COVID. [Internet] Biblioteka AOTMiT nr 20; 2023.
<https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2023/01/Biblioteka-AOTMiT-nr-20-Zalecenia-w-long-COVID-i-post-COVID.pdf> [dostęp 07.04.2026].

96. Kikkenborg Berg S, Palm P, Nygaard U, Bundgaard H, Petersen MNS, Rosenkilde S i wsp. Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive children aged 0-14 years and matched controls in Denmark (LongCOVIDKidsDK): a national, cross-sectional study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022 Sep;6(9):614-623. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00154-7.
97. O'Regan E, Spiliopoulos L, Bech Svalgaard I, Nielsen NM, Vedel Sørensen AI, Bager P i wsp. Post-COVID-19 Condition Fatigue Outcomes Among Danish Residents. *JAMA Netw Open*. 2024 Oct 1;7(10):e2434863. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.34863.
98. Ely EW, Brown LM, Fineberg HV; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine Committee on Examining the Working Definition for Long Covid. Long Covid Defined. *N Engl J Med*. 2024 Nov 7;391(18):1746-1753. doi: 10.1056/NEJMs2408466.
99. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Author Correction: Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023 Jun;21(6):408. doi: 10.1038/s41579-023-00896-0. Erratum: *Nat Rev Microbiol*. 2023 Mar;21(3):133-146. doi: 10.1038/s41579-022-00846-2.
100. Morrow AK, Malone LA, Kokorelis C, Petracek LS, Eastin EF, Lobner KL i wsp. Long-Term COVID 19 Sequelae in Adolescents: the Overlap with Orthostatic Intolerance and ME/CFS. *Curr Pediatr Rep*. 2022;10(2):31-44. doi: 10.1007/s40124-022-00261-4.
101. Edlow AG, Castro VM, Shook LL, Kaimal AJ, Perlis RH. Neurodevelopmental Outcomes at 1 Year in Infants of Mothers Who Tested Positive for SARS-CoV-2 During Pregnancy. *JAMA Netw Open*. 2022 Jun 1;5(6):e2215787. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.15787.
102. Gao JC, Huang A, Desai A, Safai B, Marmon S. "COVID toes": A true viral phenomenon or a diagnosis without a leg to stand on? *JAAD Int*. 2022 Dec;9:1-6. doi: 10.1016/j.jdin.2022.06.012.
103. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 May;34(5):e212-e213. doi: 10.1111/jdv.16387.
104. Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Suarez-Valle A, Moreno-Arrones OM, Saceda-Corralo D, Arana-Raja A, Ortega-Quijano D. Characterization of acute acral skin lesions in nonhospitalized patients: A case series of 132 patients during the COVID-19

- outbreak. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jul;83(1):e61-e63. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.093.
105. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A i wsp. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020 Jul;183(1):71-77. doi: 10.1111/bjd.19163.
106. Cline A, Berk-Krauss J, Keyes Jacobs A, Fonseca M, Wu J, Asrani F i wsp. The underrepresentation of "COVID toes" in skin of color: An example of racial bias or evidence of a tenuous disease association? *J Am Acad Dermatol*. 2021 Feb;84(2):e91-e92. doi: 10.1016/j.jaad.2020.11.003.
107. Deutsch A, Blasiak R, Keyes A, Wu J, Marmon S, Asrani F i wsp. COVID toes: Phenomenon or epiphenomenon? *J Am Acad Dermatol*. 2020 Nov;83(5):e347-e348. doi: 10.1016/j.jaad.2020.07.037.
108. Avancini J, Miyamoto D, Arnone M, Gabbi TVB, Ferreira PS, Festa-Neto C, Sanches JA. Absence of specific cutaneous manifestations of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in a reference center in Brazil. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Jan;84(1):e67. doi: 10.1016/j.jaad.2020.09.030.
109. Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riaño M, Noguera-Morel L, Hernández-Martín A, Andina D i wsp. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. *Br J Dermatol*. 2020 Oct;183(4):729-737. doi: 10.1111/bjd.19327.
110. Ko CJ, Harigopal M, Damsky W, Gehlhausen JR, Bosenberg M, Patrignelli R, McNiff JM. Perniosis during the COVID-19 pandemic: Negative anti-SARS-CoV-2 immunohistochemistry in six patients and comparison to perniosis before the emergence of SARS-CoV-2. *J Cutan Pathol*. 2020 Nov;47(11):997-1002. doi: 10.1111/cup.13830.
111. La Y, Hong JY, Lee HS, Lee EH, Lee KH, Song YG, Kim SB, Han SH. Increase of multidrug-resistant bacteria after the COVID-19 pandemic in South Korea: Time-series analyses of a long-term multicenter cohort. *J Infect*. 2022 Dec;85(6):702-769. doi: 10.1016/j.jinf.2022.09.026.
112. Segala FV, Bavaro DF, Di Gennaro F, Salvati F, Marotta C, Saracino A i wsp. Impact of SARS-CoV-2 Epidemic on Antimicrobial Resistance: A Literature Review. *Viruses*. 2021 Oct 20;13(11):2110. doi: 10.3390/v13112110.

113. Chang R, Yen-Ting Chen T, Wang SI, Hung YM, Chen HY, Wei CJ. Risk of autoimmune diseases in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *EClinicalMedicine*. 2023 Feb;56:101783. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101783.
114. Tesch F, Ehm F, Vivirito A, Wende D, Batram M, Loser F i wsp. Incident autoimmune diseases in association with SARS-CoV-2 infection: a matched cohort study. *Clin Rheumatol*. 2023 Oct;42(10):2905-2914. doi: 10.1007/s10067-023-06670-0. Erratum: *Clin Rheumatol*. 2023 Oct;42(10):2919-2920. doi: 10.1007/s10067-023-06692-8.
115. Stopyra L, Kowalik A, Stala J, Majchrzak I, Szebla J, Jakosz M i wsp. Characteristics of Hospitalized Pediatric Patients in the First Five Waves of the COVID-19 Pandemic in a Single Center in Poland-1407 Cases. *J Clin Med*. 2022 Nov 17;11(22):6806. doi: 10.3390/jcm11226806.
116. Garazzino S, Lo Vecchio A, Pierantoni L, Calò Carducci FI, Marchetti F, Meini A i wsp. Epidemiology, Clinical Features and Prognosis of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) — A Systematic Review. *Front Pediatr*. 2021;9:649358. doi:10.3389/fped.2021.649358
117. CoVariants.org. Explorer of SARS-CoV-2 variants. [Internet] <https://covariants.org/> [dostęp 07.04.2026].
118. Raman R, Patel KJ, Ranjan K. COVID-19: Unmasking Emerging SARS-CoV-2 Variants, Vaccines and Therapeutic Strategies. *Biomolecules*. 2021 Jul 6;11(7):993. doi: 10.3390/biom11070993.
119. Chenchula S, Karunakaran P, Sharma S, Chavan M. Current evidence on efficacy of COVID-19 booster dose vaccination against the Omicron variant: A systematic review. *J Med Virol*. 2022 Jul;94(7):2969-2976. doi: 10.1002/jmv.27697.
120. Ministerstwo Zdrowia RP. Zakażenia i zgony – COVID-19 w Polsce [Internet]. <https://www.gov.pl/web/koronawirus/wykaz-zarazen-koronawirusem-sars-cov-2> [dostęp 07.04.2026].
121. Ministerstwo Zdrowia RP. COVID-19 – dane historyczne [Internet]. [dane.gov.pl. https://dane.gov.pl/pl/dataset/2582-statystyki-zakazen-i-zgonow-z-powodu-covid-19-z-uw](https://dane.gov.pl/pl/dataset/2582-statystyki-zakazen-i-zgonow-z-powodu-covid-19-z-uw) [dostęp 07.04.2026].
122. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny (NIZP-PZH). Koronawirus SARS-CoV-2 – informacje i raporty. <https://www.pzh.gov.pl/koronawirus-sars-cov-2/> [dostęp 07.04.2026].
123. Koley T, Kumar M, Goswami A, Ethayathulla AS, Hariprasad G. Structural modeling of Omicron spike protein and its complex with human ACE-2 receptor: Molecular

- basis for high transmissibility of the virus. *Biochem Biophys Res Commun*. 2022 Feb 12;592:51-53. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.12.082.
124. VanBlargan LA, Errico JM, Halfmann PJ, Zost SJ, Crowe JE Jr, Purcell LA i wsp. An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by therapeutic monoclonal antibodies. *Nat Med*. 2022 Mar;28(3):490-495. doi: 10.1038/s41591-021-01678-y.
125. Paediatric Intensive Care Society. PICS Statement: Increased number of reported cases of novel presentation of multi-system inflammatory disease. 27 Apr 2020 [Internet] <https://cdn.nimbu.io/s/yba55wt/assets/PICS-statement-re-novel-KD-C19-presentation-v2-27042020.pdf> [dostęp 07.04.2026].
126. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020 May 23;395(10237):1607-1608. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
127. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M i wsp. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020 Jun 6;395(10239):1771-1778. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
128. Belhadj Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S i wsp. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation*. 2020 Aug 4;142(5):429-436. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360.
129. Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, Blatz AM, Chang J, Diorio C i wsp. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the Coronavirus 2019 Pandemic: A Case Series. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020 Jul 13;9(3):393-398. doi: 10.1093/jpids/piaa069.
130. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. WHO; 15 May 2020 [Internet] <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> [dostęp 07.04.2026].
131. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid risk assessment: Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children. Stockholm: ECDC; 15 May 2020 [Internet]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-and-sars-cov-2-rapid-risk-assessment> [dostęp 07.04.2026].

132. Belay ED, Abrams J, Oster ME, Giovanni J, Pierce T, Meng L i wsp. Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children With Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Pediatr.* 2021 Aug 1;175(8):837-845. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.0630.
133. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F i wsp. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ.* 2020 Jun 3;369:m2094. doi: 10.1136/bmj.m2094.
134. Nguyen PNT, Thuc TT, Hung NT, Hao NT, Viet NMT, Phuong NTN i wsp. Coronary artery dilation in children with MIS-C: prevalence, risk factor, and progression. *Eur J Pediatr.* 2025 Mar 3;184(3):221. doi: 10.1007/s00431-025-06051-6.
135. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J i wsp. New York State and Centers for Disease Control and Prevention Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Investigation Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med.* 2020 Jul 23;383(4):347-358. doi: 10.1056/NEJMoa2021756.
136. Payne AB, Gilani Z, Godfred-Cato S, Belay ED, Feldstein LR, Patel MM i wsp. Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among US Persons Infected With SARS-CoV-2. *JAMA Netw Open.* 2021 Jun 1;4(6):e2116420. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.16420.
137. Sorg AL, Hufnagel M, Doenhardt M, Diffloth N, Schrotten H, von Kries R i wsp. Risk for severe outcomes of COVID-19 and PIMS-TS in children with SARS-CoV-2 infection in Germany. *Eur J Pediatr.* 2022 Oct;181(10):3635-3643. doi: 10.1007/s00431-022-04587-5.
138. Tripathi AK, Pilia RK, Bhatt GC i wsp. Acute kidney injury following multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol* 2023(38);357–370. doi:10.1007/s00467-022-05701-3.
139. Centers for Disease Control and Prevention. COVID Data Tracker: MIS-C National Surveillance. CDC. [Internet] <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance> [dostęp 07.04.2026].
140. Centers for Disease Control and Prevention. About MIS-C. CDC. [Internet] <https://www.cdc.gov/mis/about/> [dostęp 07.04.2026].

141. Stierman B, Abrams JY, Godfred-Cato SE, Oster ME, Meng L, Yip L i wsp. Racial and Ethnic Disparities in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the United States, March 2020 to February 2021. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Nov 1;40(11):e400-e406. doi: 10.1097/INF.0000000000003294.
142. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF i wsp. Overcoming COVID-19 Investigators; CDC COVID-19 Response Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23;383(4):334-346. doi: 10.1056/NEJMoa2021680.
143. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P i wsp.; PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020 Jul 21;324(3):259-269. doi: 10.1001/jama.2020.10369.
144. Baykal Selçuk L, Ferhatosmanoğlu A, Gayretli Aydın ZG, Aksu Arıca D, Yeşilbaş O. Dermatologic manifestations of multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic. *An Bras Dermatol*. 2023 Mar-Apr;98(2):168-175. doi: 10.1016/j.abd.2022.08.003.
145. Melgar M, Lee EH, Miller AD, Lim S, Brown CM, Yousaf AR i wsp. Council of State and Territorial Epidemiologists/CDC Surveillance Case Definition for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2 Infection - United States. *MMWR Recomm Rep*. 2022 Dec 16;71(4):1-14. doi: 10.15585/mmwr.rr7104a1.
146. Vogel TP, Top KA, Karatzios C, Hilmers DC, Tapia LI, Mocerri P i wsp. Multisystem inflammatory syndrome in children and adults (MIS-C/A): Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2021 May 21;39(22):3037-3049. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.01.054.
147. Son MBF, Burns JC, Newburger JW. A New Definition for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatrics*. 2023 Mar 1;151(3):e2022060302. doi: 10.1542/peds.2022-060302.
148. Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, Ramnarayan P, Ramanan AV i wsp.; PIMS-TS National Consensus Management Study Group. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Feb;5(2):133-141. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30304-7.

Erratum: Lancet Child Adolesc Health. 2021 Feb;5(2):e5. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30400-4.

149. Okarska-Napierała M, Ludwikowska KM, Szenborn L, Dudek N, Mania A, Buda P i wsp.; Mois CoR Study Group; Kuchar E. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS) Did Occur in Poland during Months with Low COVID-19 Prevalence, Preliminary Results of a Nationwide Register. *J Clin Med*. 2020 Oct 22;9(11):3386. doi: 10.3390/jcm9113386.
150. PIMS w Polsce – informacje o PIMS u dzieci [Internet] <https://pimsudzieci.pl/pims-w-polsce/> [dostęp 07.04.2026]
151. Lakshminrusimha S, More K, Shah PS, Wynn JL, Sánchez PJ. Multisystem inflammatory syndrome in neonates (MIS-N) associated with perinatal SARS CoV-2 infection: Does it exist? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2023 Apr;28(2):101433. doi: 10.1016/j.siny.2023.101433.
152. Kappanayil M, Balan S, Alawani S, Mohanty S, Leeladharan SP, Gangadharan S i wsp. Multisystem inflammatory syndrome in a neonate, temporally associated with prenatal exposure to SARS-CoV-2: a case report. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Apr;5(4):304-308. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00055-9.
153. Sève P, Stankovic K, Smail A, Durand DV, Marchand G, Broussolle C. Adult Kawasaki disease: report of two cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2005 Jun;34(6):785-92. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.01.012.
154. Gomard-Mennesson E, Landron C, Dauphin C, Epaulard O, Petit C, Green L i wsp. Kawasaki disease in adults: report of 10 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2010 May;89(3):149-158. doi: 10.1097/MD.0b013e3181df193c.
155. Mitani Y, Tsuda E, Kato H, Higaki T, Fujiwara M, Ogawa S i wsp. Emergence and Characterization of Acute Coronary Syndrome in Adults After Confirmed or Missed History of Kawasaki Disease in Japan: A Japanese Nationwide Survey. *Front Pediatr*. 2019 Jul 9;7:275. doi: 10.3389/fped.2019.00275.
156. Shaigany S, Gnirke M, Guttman A, Chong H, Meehan S, Raabe V i wsp. An adult with Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19. *Lancet*. 2020 Jul 25;396(10246):e8-e10. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31526-9.
157. Jones I, Bell LCK, Manson JJ, Last A; UCLH COVID Response Team. An adult presentation consistent with PIMS-TS. *Lancet Rheumatol*. 2020 Sep;2(9):e520-e521. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30234-4.

158. Raffeiner B, Rojatti M, Tröbinger C, Nailescu AM, Pagani L. Multisystem Inflammatory Syndrome of Adults (MIS-A) as Delayed Severe Presentation of SARS-CoV-2 Infection: A Description of Two Cases. *J Clin Med*. 2024 Nov 5;13(22):6632. doi: 10.3390/jcm13226632.
159. Morris SB, Schwartz NG, Patel P, Abbo L, Beauchamps L, Balan S i wsp. Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with SARS-CoV-2 Infection - United Kingdom and United States, March-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Oct 9;69(40):1450-1456. doi: 10.15585/mmwr.mm6940e1.
160. European Centre for Disease Prevention and Control. Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 — rapid risk assessment. Stockholm: ECDC; 15 May 2020 [Internet] <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-and-sars-cov-2-rapid-risk-assessment> [dostęp 07.04.2026].
161. Rodriguez-Smith JJ, Verweyen EL, Clay GM, Esteban YM, de Loizaga SR, Baker EJ i wsp. Inflammatory biomarkers in COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children, Kawasaki disease, and macrophage activation syndrome: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021 Aug;3(8):e574-e584. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00139-9.
162. Henderson LA, Yeung RSM. MIS-C: early lessons from immune profiling. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Feb;17(2):75-76. doi: 10.1038/s41584-020-00566-y.
163. Esteve-Sole A, Anton J, Pino-Ramirez RM, Sanchez-Manubens J, Fumadó V, Fortuny C i wsp. Similarities and differences between the immunopathogenesis of COVID-19-related pediatric multisystem inflammatory syndrome and Kawasaki disease. *J Clin Invest*. 2021 Mar 15;131(6):e144554. doi: 10.1172/JCI144554.
164. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F i wsp. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell*. 2020 Nov 12;183(4):982-995.e14. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.034. Erratum: *Cell*. 2023 Jul 20;186(15):3325. doi: 10.1016/j.cell.2023.06.012.
165. Vella LA, Giles JR, Baxter AE, Oldridge DA, Diorio C, Kuri-Cervantes L i wsp. UPenn COVID Processing Unit. Deep immune profiling of MIS-C demonstrates marked but transient immune activation compared to adult and pediatric COVID-19. *Sci Immunol*. 2021 Mar 2;6(57):eabf7570. doi: 10.1126/sciimmunol.abf7570.

166. Jones BA, Beamer M, Ahmed S. Fractalkine/CX3CL1: a potential new target for inflammatory diseases. *Mol Interv.* 2010 Oct;10(5):263-70. doi: 10.1124/mi.10.5.3.
167. Hoste L, Roels L, Naesens L, Bosteels V, Vanhee S, Dupont S i wsp. TIM3+ TRBV11-2 T cells and IFN γ signature in patrolling monocytes and CD16+ NK cells delineate MIS-C. *J Exp Med.* 2022 Feb 7;219(2):e20211381. doi: 10.1084/jem.20211381.
168. COVID Human Genetic Effort. About the COVID Human Genetic Effort. COVIDHGE. [Internet] <https://www.covidhge.com/> [dostęp 07.04.2026].
169. Matuozzo D, Talouarn E, Marchal A, Manry J, Seeleuthner Y, Zhang Y i wsp.; COVID Human Genetic Effort; COVIDeF Study Group; French COVID Cohort Study Group; CoV-Contact Cohort; COVID-STORM Clinicians; COVID Clinicians; Orchestra Working Group; Amsterdam UMC Covid-19 Biobank; NIAID-USUHS COVID Study Group. Rare predicted loss-of-function variants of type I IFN immunity genes are associated with life-threatening COVID-19. *medRxiv [Preprint]*. 2022 Oct 25:2022.10.22.22281221. doi: 10.1101/2022.10.22.22281221. Update: *Genome Med.* 2023 Apr 5;15(1):22. doi: 10.1186/s13073-023-01173-8.
170. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J i wsp. COVID-STORM Clinicians; COVID Clinicians; Imagine COVID Group; French COVID Cohort Study Group; CoV-Contact Cohort; Amsterdam UMC Covid-19 Biobank; COVID Human Genetic Effort; NIAID-USUHS/TAGC COVID Immunity Group. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020 Oct 23;370(6515):eabd4570. doi: 10.1126/science.abd4570.
171. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y i wsp. HGID Lab; NIAID-USUHS Immune Response to COVID Group; COVID Clinicians; COVID-STORM Clinicians; Imagine COVID Group; French COVID Cohort Study Group; Milieu Intérieur Consortium; CoV-Contact Cohort; Amsterdam UMC Covid-19 Biobank; COVID Human Genetic Effort. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020 Oct 23;370(6515):eabd4585. doi: 10.1126/science.abd4585.
172. Kołtan S, Ziętkiewicz M, Grześk E, Becht R, Berdej-Szczot E, Cienkusz M i wsp. COVID-19 in unvaccinated patients with inborn errors of immunity-polish experience. *Front Immunol.* 2022 Sep 23;13:953700. doi: 10.3389/fimmu.2022.953700.
173. Meyts I, Buccioli G, Quinti I, Neven B, Fischer A, Seoane E i wsp. IUIS Committee of Inborn Errors of Immunity; Warnatz K, Sullivan KE, Tangye SG. Coronavirus disease

- 2019 in patients with inborn errors of immunity: An international study. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Feb;147(2):520-531. doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.010.
174. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W i wsp. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 2022 Oct;42(7):1508-1520. doi: 10.1007/s10875-022-01352-z.
175. Lee PY, Platt CD, Weeks S, Grace RF, Maher G, Gauthier K i wsp. Immune dysregulation and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in individuals with haploinsufficiency of SOCS1. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Nov;146(5):1194-1200.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.033.
176. Chou J, Platt CD, Habiballah S, Nguyen AA, Elkins M, Weeks S i wsp. Taking on COVID-19 Together Study Investigators. Mechanisms underlying genetic susceptibility to multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Sep;148(3):732-738.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2021.06.024.
177. Porritt RA, Paschold L, Rivas MN, Cheng MH, Yonker LM, Chandnani H i wsp. HLA class I-associated expansion of TRBV11-2 T cells in multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest.* 2021 May 17;131(10):e146614. doi: 10.1172/JCI146614.
178. Sacco K, Castagnoli R, Vakkilainen S, Liu C, Delmonte OM, Oguz C i wsp. NIAID Immune Response to COVID Group; Chile MIS-C Group; Pavia Pediatric COVID-19 Group. Immunopathological signatures in multisystem inflammatory syndrome in children and pediatric COVID-19. *Nat Med.* 2022 May;28(5):1050-1062. doi: 10.1038/s41591-022-01724-3.
179. Bucciol G, Tangye SG, Meyts I. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: lessons learned. *Curr Opin Pediatr.* 2021 Dec 1;33(6):648-656. doi: 10.1097/MOP.0000000000001062.
180. Leppkes M, Knopf J, Naschberger E, Lindemann A, Singh J, Herrmann I i wsp. Vascular occlusion by neutrophil extracellular traps in COVID-19. *EBioMedicine.* 2020 Aug;58:102925. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102925.
181. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y i wsp. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev.* 2020 Jun;7(6):998-1002. doi: 10.1093/nsr/nwaa041.
182. Ratajczak MZ, Bujko K, Ciechanowicz A, Sielatycka K, Cymer M, Marlicz W, Kucia M. SARS-CoV-2 Entry Receptor ACE2 Is Expressed on Very Small CD45⁻ Precursors of Hematopoietic and Endothelial Cells and in Response to Virus Spike Protein

- Activates the Nlrp3 Inflammasome. *Stem Cell Rev Rep*. 2021 Feb;17(1):266-277. doi: 10.1007/s12015-020-10010-z.
183. Świerczyński M, Fichna J. Inflammasom NLRP3 jako czynnik sprawczy i ochronny w patogenezie nieswoistych chorób zapalnych jelit [NLRP3 inflammasome as causative and protecting factor in pathogenesis of inflammatory bowel diseases]. *Postepy Biochem*. 2021 Jan 5;67(1):44-53. doi: 10.18388/pb.2020_354. PMID: 34378904.
184. Sefik E, Qu R, Junqueira C, Kaffe E, Mirza H, Zhao J i wsp. Inflammasome activation in infected macrophages drives COVID-19 pathology. *Nature*. 2022 Jun;606(7914):585-593. doi: 10.1038/s41586-022-04802-1.
185. Zheng X, Chen W, Gong F, Chen Y, Chen E. The Role and Mechanism of Pyroptosis and Potential Therapeutic Targets in Sepsis: A Review. *Front Immunol*. 2021 Jul 7;12:711939. doi: 10.3389/fimmu.2021.711939.
186. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA i wsp. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020 Jun 4;5(11):e138999. doi: 10.1172/jci.insight.138999.
187. Beckmann ND, Comella PH, Cheng E, Lepow L, Beckmann AG, Tyler SR i wsp. Downregulation of exhausted cytotoxic T cells in gene expression networks of multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Commun*. 2021 Aug 11;12(1):4854. doi: 10.1038/s41467-021-24981-1.
188. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L i wsp. CACTUS Study Team. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell*. 2020 Nov 12;183(4):968-981.e7. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.016.
189. Bartsch YC, Wang C, Zohar T, Fischinger S, Atyeo C, Burke JS i wsp. Humoral signatures of protective and pathological SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Med*. 2021 Mar;27(3):454-462. doi: 10.1038/s41591-021-01263-3.
190. Kumar D, Rostad CA, Jaggi P, Villacis Nunez DS, Prince C, Lu A i wsp. Distinguishing immune activation and inflammatory signatures of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) versus hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). *J Allergy Clin Immunol*. 2022 May;149(5):1592-1606.e16. doi: 10.1016/j.jaci.2022.02.028.
191. Polycarpou A, Grigoriadou S, Klavinskis L, Sacks S. Does the Lectin Complement Pathway Link Kawasaki Disease and SARS-CoV-2? *Front Immunol*. 2021 Jan 14;11:604512. doi: 10.3389/fimmu.2020.604512.

192. Yu J, Yuan X, Chen H, Chaturvedi S, Braunstein EM, Brodsky RA. Direct activation of the alternative complement pathway by SARS-CoV-2 spike proteins is blocked by factor D inhibition. *Blood*. 2020 Oct 29;136(18):2080-2089. doi: 10.1182/blood.2020008248.
193. Diorio C, McNerney KO, Lambert M, Paessler M, Anderson EM, Henrickson SE i wsp. Evidence of thrombotic microangiopathy in children with SARS-CoV-2 across the spectrum of clinical presentations. *Blood Adv*. 2020 Dec 8;4(23):6051-6063. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003471.
194. Canzano P, Brambilla M, Porro B, Cosentino N, Tortorici E, Vicini S i wsp. Platelet and Endothelial Activation as Potential Mechanisms Behind the Thrombotic Complications of COVID-19 Patients. *JACC Basic Transl Sci*. 2021 Mar;6(3):202-218. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.12.009.
195. Ramaswamy A, Brodsky NN, Sumida TS, Comi M, Asashima H, Hoehn KB i wsp. Immune dysregulation and autoreactivity correlate with disease severity in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children. *Immunity*. 2021 May 11;54(5):1083-1095.e7. doi: 10.1016/j.immuni.2021.04.003.
196. Lin YS, Lin CF, Fang YT, Kuo YM, Liao PC, Yeh TM i wsp. Antibody to severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus spike protein domain 2 cross-reacts with lung epithelial cells and causes cytotoxicity. *Clin Exp Immunol*. 2005 Sep;141(3):500-8. doi: 10.1111/j.1365-2249.2005.02864.x.
197. Bukulmez H. Current Understanding of Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) Following COVID-19 and Its Distinction from Kawasaki Disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2021 Jul 3;23(8):58. doi: 10.1007/s11926-021-01028-4.
198. Goncalves D, Mezidi M, Bastard P, Perret M, Saker K, Fabien N i wsp. Antibodies against type I interferon: detection and association with severe clinical outcome in COVID-19 patients. *Clin Transl Immunology*. 2021 Aug 17;10(8):e1327. doi: 10.1002/cti2.1327.
199. Chauvineau-Grenier A, Bastard P, Servajean A, Gervais A, Rosain J, Jouanguy E i wsp. Autoantibodies Neutralizing Type I Interferons in 20% of COVID-19 Deaths in a French Hospital. *J Clin Immunol*. 2022 Apr;42(3):459-470. doi: 10.1007/s10875-021-01203-3.
200. Calabrese LH, Winthrop K, Strand V, Yazdany J, Walter JE. Type I interferon, anti-interferon antibodies, and COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2021 Apr;3(4):e246-e247. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00034-5.

201. Ballou M. The IgG molecule as a biological immune response modifier: mechanisms of action of intravenous immune serum globulin in autoimmune and inflammatory disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Feb;127(2):315-23; quiz 324-5. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.030.
202. Medzhitov R, Schneider DS, Soares MP. Disease tolerance as a defense strategy. *Science*. 2012 Feb 24;335(6071):936-41. doi: 10.1126/science.1214935.
203. Brodin P. SARS-CoV-2 infections in children: Understanding diverse outcomes. *Immunity*. 2022 Feb 8;55(2):201-209. doi: 10.1016/j.immuni.2022.01.014.
204. Cheng MH, Zhang S, Porritt RA, Noval Rivas M, Paschold L, Willscher E i wsp. Superantigenic character of an insert unique to SARS-CoV-2 spike supported by skewed TCR repertoire in patients with hyperinflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Oct 13;117(41):25254-25262. doi: 10.1073/pnas.2010722117.
205. Du W, Yu J, Liu X, Chen H, Lin L, Li Q. Persistence of SARS-CoV-2 virus RNA in feces: A case series of children. *J Infect Public Health*. 2020 Jul;13(7):926-931. doi: 10.1016/j.jiph.2020.05.025.
206. Arostegui D, Castro K, Schwarz S, Vaidy K, Rabinowitz S, Wallach T. Persistent SARS-CoV-2 Nucleocapsid Protein Presence in the Intestinal Epithelium of a Pediatric Patient 3 Months After Acute Infection. *JPGN Rep*. 2021 Dec 3;3(1):e152. doi: 10.1097/PG9.0000000000000152.
207. Suskun C, Kilic O, Yilmaz Ciftcioglu D, Guven S, Karbuz A, Ozkaya Parlakay A i wsp. Intestinal microbiota composition of children with infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and multisystem inflammatory syndrome (MIS-C). *Eur J Pediatr*. 2022 Aug;181(8):3175-3191. doi: 10.1007/s00431-022-04494-9. Erratum: *Eur J Pediatr*. 2022 Aug;181(8):3193-3194. doi: 10.1007/s00431-022-04525-5.
208. Yonker LM, Gilboa T, Ogata AF, Senussi Y, Lazarovits R, Boribong BP i wsp. Multisystem inflammatory syndrome in children is driven by zonulin-dependent loss of gut mucosal barrier. *J Clin Invest*. 2021 Jul 15;131(14):e149633. doi: 10.1172/JCI149633.
209. Chakravarty D, Nair SS, Hammouda N, Ratnani P, Gharib Y, Wagaskar V i wsp. Sex differences in SARS-CoV-2 infection rates and the potential link to prostate cancer. *Commun Biol*. 2020 Jul 8;3(1):374. doi: 10.1038/s42003-020-1088-9.

210. Palmer S, Cunliffe N, Donnelly R. COVID-19 hospitalization rates rise exponentially with age, inversely proportional to thymic T-cell production. *J R Soc Interface*. 2021 Mar;18(176):20200982. doi: 10.1098/rsif.2020.0982.
211. Ludwikowska KM, Moksud N, Tracewski P, Sokolski M, Szenborn L. Cardiac Involvement in Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in Poland. *Biomedicines*. 2023 Apr 23;11(5):1251. doi: 10.3390/biomedicines11051251.
212. Marczak M, Krejner-Bienias A, Jasińska A, Kulus M, Miklis P, Grzela K, Grzela T. The High Levels of Soluble Receptors for Tumor Necrosis Factor and Heart Injury in Children with the Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Associated with Coronavirus Infection: Is This Just a Coincidence? A Proof-of-Concept Study. *Int J Mol Sci*. 2025 Jan 22;26(3):924. doi: 10.3390/ijms26030924.
213. 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.
214. Garbin M, Raso I, Piersanti A, Gianolio L, De Silvestri A, Calcaterra V i wsp. Advanced Echocardiographic Analysis in Medium-Term Follow-Up of Children with Previous Multisystem Inflammatory Syndrome. *Children (Basel)*. 2022 Jun 18;9(6):917. doi: 10.3390/children9060917.
215. Karagözlü S, Ramoğlu MG, Bayram Ö, Bakhtiyarzada J, Aydın A, Yılmaz MM i wsp. Cardiovascular manifestations and cardiac magnetic resonance follow-up of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Cardiol Young*. 2024 Feb;34(2):291-300. doi: 10.1017/S1047951123001348.
216. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G i wsp. 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. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Sep;4(9):669-677. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30215-7. Erratum: *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Sep;4(9):e35. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30233-9.
217. De Wolf R, Zaqout M, Tanaka K, Muiño-Mosquera L, van Berlaer G, Vandekerckhove K i wsp. Evaluation of late cardiac effects after multisystem inflammatory syndrome in children. *Front Pediatr*. 2023 Aug 24;11:1253608. doi: 10.3389/fped.2023.1253608.
218. Baykan A, Kum YE, Yilmazer MM, Varan C, Yakut K, Sert A i wsp. One-Year Follow-Up Results of MIS-C Patients with Coronary Artery Involvement: A Multi-

center Study. *Pediatr Cardiol.* 2024 Feb;45(2):282-291. doi: 10.1007/s00246-023-03364-x.

219. Lee S, Harahsheh AS, Raghuveer G, Portman MA, Sabati AA, Khoury M i wsp. Spectrum of Coronary Artery Involvement With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Versus Kawasaki Disease. *J Am Heart Assoc.* 2025 May 6;14(9):e037761. doi: 10.1161/JAHA.124.037761.
220. Tracewski P, Ludwikowska KM, Szenborn L, Kusa J. The first case of pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 infection (PIMS-TS) in Poland, complicated by giant coronary artery aneurysms. *Kardiol Pol.* 2020 Oct 23;78(10):1064-1065. doi: 10.33963/KP.15623.
221. Zimmerman D, Shwayder M, Souza A, Su JA, Votava-Smith J, Wagner-Lees S i wsp. Cardiovascular Follow-up of Patients Treated for MIS-C. *Pediatrics.* 2023 Dec 1;152(6):e2023063002. doi: 10.1542/peds.2023-063002.
222. Rodriguez-Gonzalez M, Castellano-Martinez A. Age-adjusted NT-proBNP could help in the early identification and follow-up of children at risk for severe multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 (MIS-C). *World J Clin Cases.* 2022 Oct 16;10(29):10435-10450. doi: 10.12998/wjcc.v10.i29.10435.
223. Caorsi R, Consolaro A, Speziani C, Sozeri B, Ulu K, Faugier-Fuentes E i wsp.; HyperPED-COVID study group; ERN-RITA (European Reference Network for Rare Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases); PReS (Pediatric Rheumatology European Society); ESID (European Society for Immunodeficiencies); ISSAID (International Society of Systemic Auto-Inflammatory Diseases) and the; **Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). The HyperPed-COVID international registry: Impact of age of onset, disease presentation and geographical distribution on the final outcome of MIS-C. *J Autoimmun.* 2024 Jul;147:103265. doi: 10.1016/j.jaut.2024.103265.
224. Mehdizadegan N, Omidbakhsh S, Shorafa E, Hosseini H, Amoozgar H, Mohammadi H i wsp. Speckle-tracking and conventional echocardiography in MIS-C: tracking cardiac involvement and recovery. *BMC Pediatr.* 2025 Feb 25;25(1):137. doi: 10.1186/s12887-025-05509-8.
225. Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, Theocharis P, Chikermane A, Di Filippo S i wsp.; AEPC COVID-19 Rapid Response Team*. 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. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050065.
226. Hofer J, Rosales A, Fischer C, Giner T. Extra-renal manifestations of complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Front Pediatr*. 2014 Sep 8;2:97. doi: 10.3389/fped.2014.00097.
227. Sengupta T, Luiz A, Suganthi C, Majumder S. Coagulopathy in severe COVID-19 patients: causes, concerns and current treatment regimen. *Acta Haematol Pol*. 2024;55(1):13-21. doi:10.5603/ahp.96721.
228. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H i wsp. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996 Jul;22(7):707-10. doi: 10.1007/BF01709751.
229. Wada H, Matsumoto T, Suzuki K, Imai H, Katayama N, Iba T, Matsumoto M. Differences and similarities between disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy. *Thromb J*. 2018 Jul 11;16:14. doi: 10.1186/s12959-018-0168-2.
230. Cheong RCT, Jephson C, Frauenfelder C, Cavalli L, Moshal K, Butler CR, Wyatt ME. Otolaryngologic Manifestations in Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021 May 1;147(5):482-484. doi: 10.1001/jamaoto.2020.5698.
231. Ghezzi M, Longoni E, Munari A, Raso I, Biganzoli G, Zuccotti G, D'Auria E. Lung involvement in children with COVID-19 multisystem inflammatory syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2023 Feb;58(2):615-618. doi: 10.1002/ppul.26224.
232. Ibrahim HM, Mohammad SA, Fouda E, Abouelfotouh K, Habeeb NM, Rezk AR i wsp. Clinical Characteristics and Pulmonary Computerized Imaging Findings of Critically Ill Egyptian Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Glob Pediatr Health*. 2022 Apr 7;9:2333794X221085386. doi: 10.1177/2333794X221085386.
233. Camporesi A, Gemma M, Buonsenso D, Ferrario S, Mandelli A, Pessina M i wsp. Lung Ultrasound Patterns in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C)-Characteristics and Prognostic Value. *Children (Basel)*. 2022 Jun 21;9(7):931. doi: 10.3390/children9070931.

234. Ma KC, Yousaf AR, Miller A, Lindsey KN, Wu MJ, Melgar M i wsp. Phenotypic Classification of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Using Latent Class Analysis. *JAMA Netw Open*. 2025 Jan 2;8(1):e2456272. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.56272.
235. Domínguez-Rojas J, Coronado Munoz Á, Luna-Delgado Y, Alvarado-Gamarra G, Quispe Flores G, Caqui-Vilca P i wsp. Lung mechanics in pediatric acute respiratory distress syndrome associated to acute COVID-19 and MIS-C: implications for therapies and outcomes. *Andes Pediatr*. 2023 Jun;94(3):350-360. doi: 10.32641/andespediatr.v94i3.4616.
236. Bakhle A, Sreekumar K, Baracho B, Sardessai S, Silveira MP. Cavitory lung lesions in a neonate: Potential manifestation of COVID-19 related multisystem inflammatory syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2022 Jan;57(1):311-314. doi: 10.1002/ppul.25732.
237. Sriboonyong T, Katanyuwong P, Vaewpanich J. A unilateral whiteout lung in child with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 due to SARS-CoV-2: one case report of a boy. *BMC Pulm Med*. 2023 May 4;23(1):157. doi: 10.1186/s12890-023-02428-1.
238. Tomczonek-Moruś J, Krysiak N, Blomberg A, Depczyk-Bukała M, Tkaczyk M, Zeman K. Role of Lung Ultrasonography (LUS) as a Tool for Evaluating Children with Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS). *J Clin Med*. 2023 Apr 13;12(8):2850. doi: 10.3390/jcm12082850.
239. Mohammed I, Podhala S, Zamir F, Shiyam S, Salameh AR, Salahuddin Z i wsp. Gastrointestinal Sequelae of COVID-19: Investigating Post-Infection Complications—A Systematic Review. *Viruses*. 2024; 16(10):1516. doi:10.3390/v16101516.
240. Lei S, Jiang F, Su W, Chen C, Chen J, Mei W i wsp. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *EClinicalMedicine*. 2020 Apr 5;21:100331. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100331.
241. Miller J, Cantor A, Zachariah P, Ahn D, Martinez M, Margolis KG. Gastrointestinal Symptoms as a Major Presentation Component of a Novel Multisystem Inflammatory Syndrome in Children That Is Related to Coronavirus Disease 2019: A Single Center Experience of 44 Cases. *Gastroenterology*. 2020 Oct;159(4):1571-1574.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.079.

242. Morparia K, Park MJ, Kalyanaraman M, McQueen D, Bergel M, Phatak T. Abdominal Imaging Findings in Critically Ill Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Feb 1;40(2):e82-e83. doi: 10.1097/INF.0000000000002967.
243. Rouva G, Vergadi E, Galanakis E. Acute abdomen in multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *Acta Paediatr*. 2022 Mar;111(3):467-472. doi: 10.1111/apa.16178.
244. Ardicli B, User IR, Tigli T, Ozcan HN, Oguz B, Haliloglu M i wsp. Favourable outcomes of conservatively managed acute abdomen associated with multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic. *ANZ J Surg*. 2023 Jan;93(1-2):108-114. doi: 10.1111/ans.18162.
245. Ramosaj-Morina A, Keka-Sylaj A, Baloku A, Gjaka P, Podrimaj A. Coincidental or mimicking acute appendicitis secondary to MIS-C associated with SARS-CoV-2: A case report. *SAGE Open Med Case Rep*. 2023 Apr 20;11:2050313X231167375. doi: 10.1177/2050313X231167375.
246. Blevrakis E, Vergadi E, Stefanaki M, Alexiadi-Oikonomou I, Rouva G, Germanakis I, Galanakis E. Mesenteric Lymphadenitis Presenting as Acute Abdomen in a Child with Multisystem Inflammatory Syndrome. *Infect Dis Rep*. 2022 Jun 6;14(3):428-432. doi: 10.3390/idr14030046.
247. Uğur C, Mete UC, Ömeroğlu E. A Case of Multisystem Inflammatory Syndrome Due to SARS-CoV-2 Presenting With Acute Appendicitis Symptoms. *Cureus*. 2022 Feb 14;14(2):e22206. doi: 10.7759/cureus.22206.
248. Khesrani LS, Chana K, Sadar FZ, Dahdouh A, Ladjadj Y, Bouguermouh D. Intestinal ischemia secondary to Covid-19. *J Pediatr Surg Case Rep*. 2020 Oct;61:101604. doi: 10.1016/j.epsc.2020.101604.
249. Anderson J, Bhisitkul D, Pham T, Wilson K, Barbera AR. Multisystem Inflammatory Syndrome Presenting as Early Acute Appendicitis. *Cureus*. 2021 Dec 6;13(12):e20200. doi: 10.7759/cureus.20200.
250. Manz N, Höfele-Behrendt C, Bielicki J, Schmid H, Matter MS, Bielicki I i wsp. MIS-C-Implications for the Pediatric Surgeon: An Algorithm for Differential Diagnostic Considerations. *Children (Basel)*. 2021 Aug 19;8(8):712. doi: 10.3390/children8080712.
251. Valitutti F, Verde A, Pepe A, Sorrentino E, Veneruso D, Ranucci G i wsp. Multisystem inflammatory syndrome in children. An emerging clinical challenge for pediatric

- surgeons in the COVID 19 era. *J Pediatr Surg Case Rep*. 2021 Jun;69:101838. doi: 10.1016/j.epsc.2021.101838.
252. Cantor A, Miller J, Zachariah P, DaSilva B, Margolis K, Martinez M. Acute Hepatitis Is a Prominent Presentation of the Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Single-Center Report. *Hepatology*. 2020 Nov;72(5):1522-1527. doi: 10.1002/hep.31526.
253. Intensive Care National Audit & Research Centre (ICNARC). COVID-19 Report: 8 April 2022. ICNARC; 2022 [Internet] https://www.icnarc.org/wp-content/uploads/2024/05/ICNARC_COVID-19_Report_2022-04-08.pdf-2.pdf [dostęp 07.04.2026].
254. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S i wsp.; Mount Sinai COVID Informatics Center (MSCIC). AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2021 Jan;32(1):151-160. doi: 10.1681/ASN.2020050615.
255. Lipton M, Mahajan R, Kavanagh C, Shen C, Batal I, Dogra S, Jain NG, Lin F, Uy NS. AKI in COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Kidney360*. 2021 Feb 3;2(4):611-618. doi: 10.34067/KID.0005372020.
256. Powell TC, Powell SL, Allen BK, Griffin RL, Warnock DG, Wang HE. Association of inflammatory and endothelial cell activation biomarkers with acute kidney injury after sepsis. *Springerplus*. 2014 Apr 28;3:207. doi: 10.1186/2193-1801-3-207.
257. Kojima H, Sakamoto N, Kosaka A, Kobayashi M, Amemiya M, Washino T i wsp. COVID-19-associated leukoencephalopathy in the absence of severe hypoxia with subsequent improvement: a case report. *BMC Infect Dis*. 2022 May 10;22(1):444. doi: 10.1186/s12879-022-07426-y.
258. Abdel-Mannan O, Eyre M, Löbel U, Bamford A, Eltze C, Hameed B i wsp. Neurologic and Radiographic Findings Associated With COVID-19 Infection in Children. *JAMA Neurol*. 2020 Nov 1;77(11):1440-1445. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2687. Erratum: *JAMA Neurol*. 2020 Dec 1;77(12):1582. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.3946.
259. Abbati G, Attaianesi F, Rosati A, Indolfi G, Trapani S. Neurological Involvement in Children with COVID-19 and MIS-C: A Retrospective Study Conducted for More than Two Years in a Pediatric Hospital. *Children (Basel)*. 2022 Nov 24;9(12):1809. doi: 10.3390/children9121809.
260. Tetsuka S. Reversible lesion in the splenium of the corpus callosum. *Brain Behav*. 2019 Nov;9(11):e01440. doi: 10.1002/brb3.1440.

261. Starkey J, Kobayashi N, Numaguchi Y, Moritani T. Cytotoxic Lesions of the Corpus Callosum That Show Restricted Diffusion: Mechanisms, Causes, and Manifestations. *Radiographics*. 2017 Mar-Apr;37(2):562-576. doi: 10.1148/rg.2017160085.
262. Camargo-Martínez W, Lozada-Martínez I, Escobar-Collazos A, Navarro-Coronado A, Moscote-Salazar L, Pacheco-Hernández A i wsp. Post-COVID 19 neurological syndrome: Implications for sequelae's treatment. *J Clin Neurosci*. 2021 Jun;88:219-225. doi: 10.1016/j.jocn.2021.04.001.
263. Panda PK, Sharawat IK, Panda P, Natarajan V, Bhakat R, Dawman L. Neurological Complications of SARS-CoV-2 Infection in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Trop Pediatr*. 2021 Jul 2;67(3):fmaa070. doi: 10.1093/tropej/fmaa070.
264. Wati DK, Suryawan IB, Suparyatha G i wsp. Neurological manifestations in patients with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the post-COVID-19 era. *Paediatr Indones*. 2025;65(3):239-244. doi:10.14238/pi65.3.2025.239-44.
265. Moin A, Lowe RB, Desai BJ. Acute Ischemic Stroke in a Teenage Patient: Are We "MIS-C"ing Something? *Cureus*. 2023 Oct 19;15(10):e47321. doi: 10.7759/cureus.47321.
266. Kong J, Lyu S, Nam SO, Kim YO, Ahn JY, Yeom JS i wsp. Influence of SARS-CoV-2 omicron variant infection on seizure occurrence among children: The large-scale multicenter study. *Brain Dev*. 2025 Jun;47(3):104341. doi: 10.1016/j.braindev.2025.104341.
267. Akçay N, Oğur M, Emin Mementoğlu M, İrem Sofuoğlu A, Boydağ Güvenç K, Bakırtaş Palabiyik F, Şevketoğlu E. Acute Cerebellitis in MIS-C: A Case Report. *Pediatr Infect Dis J*. 2022 Jan 1;41(1):e16-e18. doi: 10.1097/INF.0000000000003358.
268. Bilen NM, Sahbudak Bal Z, Yildirim Arslan S, Kanmaz S, Kurugol Z, Ozkinay F. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Presenting With Pseudotumor Cerebri and a Review of the Literature. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Dec 1;40(12):e497-e500. doi: 10.1097/INF.0000000000003327.
269. Halfpenny R, Stewart A, Carter A, Wyatt M, Jephson C, O'Dwyer E, Cavalli L. Dysphonia and dysphagia consequences of paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2021 Sep;148:110823. doi: 10.1016/j.ijporl.2021.110823.
270. Becker AE, Chiotos K, McGuire JL, Bruins BB, Alcamo AM. Intracranial Hypertension in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *J Pediatr*. 2021 Jun;233:263-267. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.02.062.

271. Dehghan A, Saleh R, Rahimi H, Pourmoghaddas Z, Sadeghizadeh A, Javadi N. Acute neurological symptoms in multisystem inflammatory syndrome in children: A case series. *Heliyon*. 2023 Jul 21;9(8):e18566. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e18566.
272. González González F, Cortés Correa C, Peñaranda Contreras E. Cutaneous Manifestations in Patients With COVID-19: Clinical Characteristics and Possible Pathophysiologic Mechanisms. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021 Apr;112(4):314-323. doi: 10.1016/j.ad.2020.11.013.
273. Batu ED, Sener S, Ozen S. COVID-19 associated pediatric vasculitis: A systematic review and detailed analysis of the pathogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2022 Aug;55:152047. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152047.
274. Naka F, Melnick L, Gorelik M, Morel KD. A dermatologic perspective on multisystem inflammatory syndrome in children. *Clin Dermatol*. 2021 Mar-Apr;39(2):337-343. doi: 10.1016/j.clindermatol.2020.11.005.
275. El-Hamdi NS, Dacy NN, Brown SC, Fernandez MP. Cutaneous presentation of bullous multisystem inflammatory syndrome in a child: A diagnosis not to "MIS-C". *Pediatr Dermatol*. 2023 May-Jun;40(3):571-572. doi: 10.1111/pde.15233.
276. Anwer Khan SE, Khattak UM, Nousherwani MD. A Case Report on the Atypical Symptoms of the Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, and Osteitis (SAPHO) Syndrome: Could COVID-19 Be a Cause? *Cureus*. 2023 Jul 7;15(7):e41498. doi: 10.7759/cureus.41498.
277. Penna M, Pupa L, Lee G, Kim SJ. Skin manifestations and related clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in children: A descriptive retrospective cohort study at Texas Children's Hospital. *JAAD Int*. 2024 Oct 22;18:122-127. doi: 10.1016/j.jdin.2024.09.009.
278. Seyfi S, Alijanpour R, Aryanian Z, Ezoji K, Mahmoudi M. Prevalence of telogen effluvium hair loss in COVID-19 patients and its relationship with disease severity. *J Med Life*. 2022 May;15(5):631-634. doi: 10.25122/jml-2021-0380.
279. Herzum A, Viglizzo G, Gariazzo L, Garibeh E, Occella C. Pediatric alopecia areata following COVID-19 infection. *J Cosmet Dermatol*. 2023 Mar;22(3):734-736. doi: 10.1111/jocd.15618.
280. Hayran Y, Yorulmaz A, Gür G, Aktaş A. Different hair loss patterns in two pediatric patients with COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children. *Dermatol Ther*. 2021 Mar;34(2):e14820. doi: 10.1111/dth.14820.

281. Colonna C, Giacalone S, Zussino M, Monzani NA, Cambiaghi S, Cavalli R. A case of onychomadesis associated with chilblain-like lesions after COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Sep;36(9):e668-e669. doi: 10.1111/jdv.18208.
282. Wollina U, Kanitakis J, Baran R. Nails and COVID-19 - A comprehensive review of clinical findings and treatment. *Dermatol Ther*. 2021 Sep;34(5):e15100. doi: 10.1111/dth.15100.
283. Meneghel A, Martini G, Balzarini M, Zabadneh N, Fastiggi M, Tirelli F, Zulian F. Case report: Exploring under the tip of the iceberg: A case series of "self-limiting" multisystem inflammatory syndrome in children. *Front Pediatr*. 2022 Dec 13;10:1012582. doi: 10.3389/fped.2022.1012582.
284. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, Javouhey E, Madhi F, Lorrot M i wsp.; French Covid-19 Paediatric Inflammation Consortium. Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA*. 2021 Mar 2;325(9):855-864. doi: 10.1001/jama.2021.0694. Erratum: *JAMA*. 2021 Jul 6;326(1):90. doi: 10.1001/jama.2021.7427.
285. Varghese S, Al-Hassani I, Al-Aani U, Rob NJ, Al-Mannai S, Jaguri A i wsp. Long-Term Complications of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Adults Post-COVID-19: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2025 Nov 3;26(21):10695. doi: 10.3390/ijms262110695.
286. Truong DT, Trachtenberg FL, Hu C, Pearson GD, Friedman K, Sabati AA i wsp.; MUSIC Study Investigators. Six-Month Outcomes in the Long-Term Outcomes After the Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Study. *JAMA Pediatr*. 2025 Mar 1;179(3):293-301. doi: 10.1001/jamapediatrics.2024.5466.
287. Roge-Gurecka I, Kivite-Urtane A, Pavare J. Two-year follow-up on multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-c): findings from a tertiary paediatric hospital in Latvia. *Eur J Pediatr*. 2025 Aug 9;184(9):542. doi: 10.1007/s00431-025-06253-y. Erratum in: *Eur J Pediatr*. 2025 Sep 3;184(9):588. doi: 10.1007/s00431-025-06456-3.
288. Maniscalco V, Niccolai R, Marrani E, Maccora I, Bertini F, Pagnini I i wsp. Thrombotic Events in MIS-C Patients: A Single Case Report and Literature Review. *Children (Basel)*. 2023 Mar 25;10(4):618. doi: 10.3390/children10040618.

289. Mehrotra-Varma S, Nguyen HQ, Henry S i wsp. Long-Term Outcomes of COVID-19 Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C): A 4.5-Year Observational Study. SSRN [Preprint]. 2025. doi:10.2139/ssrn.5852120.
290. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H i wsp. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 3. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Apr;74(4):e1-e20. doi: 10.1002/art.42062.
291. Ptak K, Olszewska M, Olchawa-Czech A, Wietecha A, Kukla K, Cisowska M, i wsp. Long-COVID symptoms after multisystem inflammatory syndrome in children during different pandemic waves. *Pediatr Pol*. 2024;99(4):283-290. doi:10.5114/polp.2024.143119.
292. Buddingh EP, Vossen ACTM, Lamb HJ, van der Palen RLF, Brinkman DMC. Reinfection With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Without Recurrence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(12):e491-e492. doi:10.1097/INF.0000000000003280.
293. Yori SC, Agrimbau Vázquez J, Berberian G, Curtti T, Urrutia L. Reinfección por SARS-CoV-2 en un niño con antecedente de síndrome inflamatorio multisistémico: a propósito de un caso [Reinfection by SARS-CoV-2 in a child with history of multisystem inflammatory syndrome: a case report]. *Arch Argent Pediatr*. 2022 Jun;120(3):e147-e150. Spanish. doi: 10.5546/aap.2022.e147.
294. Soysal A, Topçu B, Atıcı S, Gönüllü E, Öner CN. MIS-C patients who were reinfected with SARS-CoV-2. Report of 2 cases. *Arch Argent Pediatr*. 2023 Dec 1;121(6):e202202893. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2022-02893.eng.
295. Stasiak A, Kędziora P, Smolewska E. Complications of Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with SARS-CoV-2 Infection-Many Facets of One Disease-A Literature Review Based on a Case Report. *J Clin Med*. 2024 Jul 16;13(14):4146. doi: 10.3390/jcm13144146.
296. Godfred-Cato S, Abrams JY, Balachandran N, Jaggi P, Jones K, Rostad CA i wsp. Distinguishing Multisystem Inflammatory Syndrome in Children From COVID-19, Kawasaki Disease and Toxic Shock Syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2022 Apr 1;41(4):315-323. doi: 10.1097/INF.0000000000003449.
297. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H i wsp.; Overcoming COVID-19 Investigators. 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):1074-1087. doi: 10.1001/jama.2021.2091.
298. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC i wsp. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2006 Jul;65(7):936-41. doi: 10.1136/ard.2005.046300.
 299. 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;17(4):335-340. doi: 10.1007/s12519-021-00435-y.
 300. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M i wsp.; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999. doi: 10.1161/CIR.0000000000000484. Erratum: *Circulation*. 2019 Jul 30;140(5):e181-e184. doi: 10.1161/CIR.0000000000000703.
 301. Chen MR, Kuo HC, Lee YJ, Chi H, Li SC, Lee HC, Yang KD. Phenotype, Susceptibility, Autoimmunity, and Immunotherapy Between Kawasaki Disease and Coronavirus Disease-19 Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Front Immunol*. 2021 Feb 26;12:632890. doi: 10.3389/fimmu.2021.632890. Erratum: *Front Immunol*. 2021 Aug 05;12:722582. doi: 10.3389/fimmu.2021.722582.
 302. Hayashida K, Ae R, Masuda H, Kosami K, Matsumura M, Makino N i wsp. Clinical Characteristics of Patients With Kawasaki Disease Whose Siblings Had the Same Disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Jun 1;40(6):531-536. doi: 10.1097/INF.0000000000003074.
 303. Banday AZ, Bhattacharya D, Pandiarajan V, Singh S. Kawasaki disease in siblings in close temporal proximity to each other-what are the implications? *Clin Rheumatol*. 2021 Mar;40(3):849-855. doi: 10.1007/s10067-020-05328-5.
 304. Lim L, Lim SJ, Loy JS, Ng DC. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) occurring in temporal proximity between siblings. *BMJ Case Rep*. 2021 Sep 16;14(9):e246066. doi: 10.1136/bcr-2021-246066.

305. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, Frazer JR, Pancheri J, Tremoulet AH i wsp. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics*. 2009 May;123(5):e783-9. doi: 10.1542/peds.2008-1871.
306. Gamez-Gonzalez LB, Moribe-Quintero I, Cisneros-Castolo M, Varela-Ortiz J, Muñoz-Ramírez M, Garrido-García M, Yamazaki-Nakashimada M. Kawasaki disease shock syndrome: Unique and severe subtype of Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2018 Sep;60(9):781-790. doi: 10.1111/ped.13614.
307. Esper F, Shapiro ED, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease. *J Infect Dis*. 2005 Feb 15;191(4):499-502. doi: 10.1086/428291.
308. Vaňková L, Bufka J, Křížková V. Pathophysiological and clinical point of view on Kawasaki disease and MIS-C. *Pediatr Neonatol*. 2023 Sep;64(5):495-504. doi: 10.1016/j.pedneo.2023.05.002.
309. Low DE. Toxic shock syndrome: major advances in pathogenesis, but not treatment. *Crit Care Clin*. 2013 Jul;29(3):651-75. doi: 10.1016/j.ccc.2013.03.012.
310. Cook A, Janse S, Watson JR, Erdem G. Manifestations of Toxic Shock Syndrome in Children, Columbus, Ohio, USA, 2010-2017¹. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jun;26(6):1077-1083. doi: 10.3201/eid2606.190783.
311. La Rosée P, La Rosée F. HLH: diagnostics revisited and improved. *Blood*. 2024 Nov 28;144(22):2274-2275. doi: 10.1182/blood.2024026243.
312. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S i wsp. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Feb;48(2):124-31. doi: 10.1002/pbc.21039.
313. Crayne C, Cron RQ. Pediatric macrophage activation syndrome, recognizing the tip of the Iceberg. *Eur J Rheumatol*. 2020 Feb;7(Suppl1):S13-S20. doi: 10.5152/eurjrheum.2019.19150.
314. Ravelli A, Minoia F, Davì S, Horne A, Bovis F, Pistorio A i wsp.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Histiocyte Society. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):481-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208982.

315. Minoia F, Bovis F, Davì S, Horne A, Fischbach M, Frosch M i wsp.; Pediatric Rheumatology International Trials Organization, the Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance, the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and the Histiocyte Society. Development and initial validation of the MS score for diagnosis of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019 Oct;78(10):1357-1362. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215211.
316. Loomba RS, Villarreal EG, Flores S. COVID-19 and Hyperinflammatory Syndrome in Children: Kawasaki Disease with Macrophage Activation Syndrome in Disguise? *Cureus*. 2020 Aug 1;12(8):e9515. doi: 10.7759/cureus.9515.
317. Ludwikowska K, Okarska-Napierała M, Dudek N, i wsp. Multisystem inflammatory syndrome in European White children – study of 274 cases. *medRxiv [Preprint]*. 2021. doi:10.1101/2021.03.30.21254584.
318. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H i wsp. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Nov;72(11):1791-1805. doi: 10.1002/art.41454.
319. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H i wsp. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Apr;73(4):e13-e29. doi: 10.1002/art.41616.
320. Okarska-Napierała M, Ludwikowska K, Jackowska T, Kuchar E i wsp. Approach to a child with Multisystem Inflammatory Syndrome associated with COVID-19. Recommendations by the Polish Paediatric Society Expert Group. Update – February 2021. *Pediatr Pol*. 2021;96(2):121-128. doi:10.5114/polp.2021.107395.
321. European Commission. Community Register – Commission Notice on the application of Union health legislation and policies (2016/C 222/01). Charakterystyka produktu leczniczego. *Kineret*. Official Journal of the European Union; 21 Jun 2016 [Internet] https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160602135155/anx_135155_pl.pdf [dostęp 07.04.2026].
322. European Commission. Community Register – Commission Notice on the application of Union health legislation and policies (2016/C 246/01). Charakterystyka produktu

- leczniczego. RoActemra. Official Journal of the European Union; 29 Jul 2016 [Internet] https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160729135481/anx_135481_pl.pdf [dostęp 07.04.2026].
323. European Commission. Community Register – Commission Notice on the application of Union health legislation and policies (2018/C 252/01). Charakterystyka produktu leczniczego. Remsima. Official Journal of the European Union; 21 Jun 2018 [Internet] https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180621141216/anx_141216_pl.pdf [dostęp 07.04.2026].
324. Ludwikowska KM, Okarska-Napierała M, Matkowska-Kocjan A, Jackowska T, Wysocki J, Kuchar E, Szenborn L. Rekomendacje dotyczące szczepienia dzieci po przebytych wieloukładowym zespole zapalnym powiązanym z COVID-19. *Przegl Pediatr.* 2022;51(1):19-28. doi: 10.26625/10089
325. Nijman RG, De Guchtenaere A, Koletzko B, Ross Russell R, Copley S, Titomanlio L i wsp. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Statement by the Pediatric Section of the European Society for Emergency Medicine and European Academy of Pediatrics. *Front Pediatr.* 2020 Aug 28;8:490. doi: 10.3389/fped.2020.00490.
326. Cohen JM, Carter MJ, Cheung CR, Ladhani S; Evelina Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally related to SARS-CoV-2 (PIMS-TS) Study Group. Lower Risk of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children With the Delta and Omicron Variants of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Clin Infect Dis.* 2023 Feb 8;76(3):e518-e521. doi: 10.1093/cid/ciac553.
327. Sorg AL, Schönfeld V, Siedler A, Hufnagel M, Doenhardt M, Diffloth N i wsp. SARS-CoV-2 variants and the risk of pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 among children in Germany. *Infection.* 2023 Jun;51(3):729-735. doi: 10.1007/s15010-022-01908-6.
328. Miller AD, Zambrano LD, Yousaf AR, Abrams JY, Meng L, Wu MJ i wsp.; MIS-C Surveillance Authorship Group. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children-United States, February 2020-July 2021. *Clin Infect Dis.* 2022 Aug 24;75(1):e1165-e1175. doi: 10.1093/cid/ciab1007. Erratum: *Clin Infect Dis.* 2022 Aug 24;75(1):186. doi: 10.1093/cid/ciac253.
329. Moreno Rojas AF, Bainto E, Harvey H, Tremoulet AH, Burns JC, Dummer KB. SARS-CoV-2 variants are associated with different clinical courses in children with MIS-C. *World J Pediatr.* 2024 Feb;20(2):143-152. doi: 10.1007/s12519-023-00778-8.

330. Miller AD, Yousaf AR, Bornstein E, Wu MJ, Lindsey K, Melgar M i wsp. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Delta and Omicron Variant Circulation-United States, July 2021-January 2022. *Clin Infect Dis*. 2022 Oct 3;75(Suppl 2):S303-S307. doi: 10.1093/cid/ciac471.
331. Harahsheh AS, Sharron MP, Bost JE, Ansusinha E, Wessel D, DeBiasi RL; Children's National Hospital MIS-C Taskforce. Comparison of First and Second Wave Cohorts of Multisystem Inflammatory Disease Syndrome IN Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2022 Jan 1;41(1):e21-e25. doi: 10.1097/INF.0000000000003388.
332. Abraham DR, Butters C, Abdulbari Yunis N, Lishman J, Scott C, van der Zalm MM i wsp. The Impact of SARS-CoV-2 Variants on the Clinical Phenotype and Severity of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in South Africa. *Pediatr Infect Dis J*. 2022 Dec 1;41(12):e510-e512. doi: 10.1097/INF.0000000000003691.
333. Ganguly M, Gupta P, Biswas D, Sarkar SD, Pal P. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C): Comparison of the First and the Second Waves. *Indian Pediatr*. 2023 Jan 15;60(1):71-72. doi: 10.1007/s13312-023-2699-2.
334. Levy N, Koppel JH, Kaplan O, Yechiam H, Shahar-Nissan K, Cohen NK, Shavit I. Severity and Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During 3 SARS-CoV-2 Pandemic Waves in Israel. *JAMA*. 2022 Jun 28;327(24):2452-2454. doi: 10.1001/jama.2022.8025.
335. Lohrmann F, Doenhardt M, Diffloth N, Jakob A, Hospach A, Schneider DT i wsp.; PIMS-DGPI Working Group. Severity of Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2 Diminished During Successive Waves of the COVID-19 Pandemic: Data from a Nationwide German Survey. *J Pediatr*. 2025 Mar;278:114419. doi: 10.1016/j.jpeds.2024.114419.
336. Ward JL, Harwood R, Kenny S, Cruz J, Clark M, Davis PJ i wsp. Pediatric Hospitalizations and ICU Admissions Due to COVID-19 and Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2 in England. *JAMA Pediatr*. 2023 Jul 31;177(9):947-55. doi: 10.1001/jamapediatrics.2023.2357. Erratum: *JAMA Pediatr*. 2023 Nov 1;177(11):1242. doi: 10.1001/jamapediatrics.2023.4155.
337. McCrindle BW, Harahsheh AS, Handoko R, Raghuv eer G, Portman MA, Khoury M; International Kawasaki Disease Registry. SARS-CoV-2 Variants and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *N Engl J Med*. 2023 Apr 27;388(17):1624-1626. doi: 10.1056/NEJMc2215074.

338. Yousaf AR, Miller AD, Lindsey K, Shah AB, Wu MJ, Melgar M i wsp. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among Persons Who Completed a Two-dose COVID-19 Vaccine Primary Series Compared With Those Reporting No COVID-19 Vaccination, US National MIS-C Surveillance. *Pediatr Infect Dis J*. 2023 Dec 1;42(12):e476-e478. doi: 10.1097/INF.0000000000004103.
339. The Vaccine Tracker Team. COVID-19 vaccine trials by country. TrackVaccines. [Internet] <https://covid19.trackvaccines.org/trials-vaccines-by-country/> [dostęp 07.04.2026].
340. Mathieu E, Ritchie H, Rodés-Guirao L, Appel C, Gavrilov D, Giattino C, i wsp. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. Our World in Data. 2020 [Internet] <https://archive.ourworldindata.org/20260222-063515/covid-vaccinations.html> [dostęp 07.04.2026].
341. The Vaccine Tracker Team. COVID-19 vaccine trials and data – Poland. TrackVaccines. [Internet] <https://covid19.trackvaccines.org/country/poland/> [dostęp 07.04.2026].
342. European Medicines Agency. COVID-19 medicines: overview of human regulatory. EMA [Internet] <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-medicines> [dostęp 07.04.2026].
343. McDonald I, Murray SM, Reynolds CJ, Altmann DM, Boyton RJ. Comparative systematic review and meta-analysis of reactogenicity, immunogenicity and efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *NPJ Vaccines*. 2021 May 13;6(1):74. doi: 10.1038/s41541-021-00336-1.
344. Mól N, Olchawa-Czech A, Szymońska I, Ptak K, Konarska K, Góreczny S, Kwinta P. Risk factors of cardiac insufficiency in children with multisystem inflammatory syndrome and COVID-19: A prospective cohort study. *Kardiol Pol*. 2021;79(12):1365-1367. doi: 10.33963/KP.a2021.0144.
345. Son MBF, Murray N, Friedman K, Young CC, Newhams MM, Feldstein LR i wsp.; Overcoming COVID-19 Investigators. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - Initial Therapy and Outcomes. *N Engl J Med*. 2021 Jul 1;385(1):23-34. doi: 10.1056/NEJMoa2102605.
346. Lee EH, Kepler KL, Geevarughese A, Paneth-Pollak R, Dorsinville MS, Ngai S, Reilly KH. Race/Ethnicity Among Children With COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome. *JAMA Netw Open*. 2020 Nov 2;3(11):e2030280. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.30280.

347. Kułaga Z, Rózdzyńska-Świątkowska A, Palczewska I, Grajda A, Gorzkowska B, Napieralska E. Siatki centylowe wysokości, masy ciała i wskaźnika masy ciała dzieci i młodzieży w Polsce – wyniki badania OLAF. *Stand Med Pediatr.* 2010;7:690–700.
348. Instytut Matki i Dziecka. Siatki centylowe 0–5 lat (WHO) – wskaźniki wzrostu i masy ciała dzieci. IMiD. [Internet] https://www.imid.med.pl/images/do-pobrania/Siatki_0-5_lat_WHO.pdf [dostęp 07.04.2026].
349. Kułaga Z, Litwin M, Grajda A, Gurzkowska B, Napieralska E, Kułaga K, Grupa Badaczy OLAF. Rozkłady wartości ciśnienia krwi w populacji referencyjnej dzieci i młodzieży w wieku szkolnym. *Standardy Medyczne Pediatria* 2010;7:853-864.
350. Palm J, Hoffmann G, Klawonn F, Tutarel O, Palm H, Holdenrieder S, Ewert P. Continuous, complete and comparable NT-proBNP reference ranges in healthy children. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Apr 18;58(9):1509-1516. doi: 10.1515/cclm-2019-1185.
351. Lai WW, Geva T, Shirali GS, Frommelt PC, Humes RA, Brook MM i wsp.; Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography; Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006 Dec;19(12):1413-30. doi: 10.1016/j.echo.2006.09.001.
352. Ross RD. The Ross classification for heart failure in children after 25 years: a review and an age-stratified revision. *Pediatr Cardiol.* 2012 Dec;33(8):1295-300. doi: 10.1007/s00246-012-0306-8.
353. Gil RJ, Gajewski P, Pawłowski T, Tajstra M, Kleczyński P, Szuldrzyński K, i wsp. Założenia Narodowego Programu Leczenia Wstrząsu Kardiogenego w Polsce. *Kardiologia Polska.* 2024;82(Suppl II):207-14.
354. Litwin M, Januszewicz A, Prejbisz A. Nadciśnienie tętnicze u młodzieży i młodych dorosłych. Zapobieganie, diagnostyka, leczenie. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2011.
355. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, i wsp. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension.* 2020;75(6):1334-1357. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
356. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW i wsp.; International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for

International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS). International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med.* 2012 Apr;38(4):577-91. doi: 10.1007/s00134-012-2513-4.

357. Olesiewicz T, Knapp M, Tycińska A, Sawicki R, Lisowska A. Zastosowanie ultrasonografii przezklatkowej płuc w różnicowaniu kardiologicznych i niekardiologicznych przyczyn duszności. *Folia Cardiol.* 2017;12(5):459-466. doi:10.5603/FC.2017.0086.
358. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P i wsp.; American Thoracic Society/European Respiratory Society Working Group on Infant and Young Children Pulmonary Function Testing. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Jun 15;175(12):1304-45. doi: 10.1164/rccm.200605-642ST.
359. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R i wsp. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005 Nov;26(5):948-68. doi: 10.1183/09031936.05.00035205.
360. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A i wsp.; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005 Aug;26(2):319-38. doi: 10.1183/09031936.05.00034805.
361. Weber Santos B, Scalco JC, Parazzi PLF, Schivinski CIS. Compatibility of the global lung function 2012 spirometry reference values in children, adolescents and young adults: a systematic review. *Expert Rev Respir Med.* 2024 Nov;18(11):883-892. doi: 10.1080/17476348.2024.2421849.
362. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I i wsp. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J.* 2022 Jul 13;60(1):2101499. doi: 10.1183/13993003.01499-2021.
363. Cichocka-Jarosz E, Lis G. Podstawy oceny zaburzeń utlenowania u dzieci. W: Pietrzyk JJ, Kwinta P, red. *Pediatrics*. Tom 1. Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego; 2018. s.114-117.
364. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics.* 1976 Aug;58(2):259-63.

365. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Mar;20(3):629-37. doi: 10.1681/ASN.2008030287.
366. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179-84. doi: 10.1159/000339789.
367. Bussler S, Vogel M, Pietzner D, Harms K, Buzek T, Penke M i wsp. New pediatric percentiles of liver enzyme serum levels (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, γ -glutamyltransferase): Effects of age, sex, body mass index, and pubertal stage. *Hepatology*. 2018 Oct;68(4):1319-1330. doi: 10.1002/hep.29542.
368. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T i wsp. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation*. 2006 Jun 6;113(22):2606-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592865.
369. Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, Yamamoto T, Maki I, Miki K i wsp. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *Eur J Pediatr*. 2007 Feb;166(2):131-7. doi: 10.1007/s00431-006-0223-z.
370. Egami K, Muta H, Ishii M, Suda K, Sugahara Y, Iemura M, Matsuishi T. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2006 Aug;149(2):237-40. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.03.050.
371. Lin MT, Chang CH, Sun LC, Liu HM, Chang HW, Chen CA i wsp. Risk factors and derived formosa score for intravenous immunoglobulin unresponsiveness in Taiwanese children with Kawasaki disease. *J Formos Med Assoc*. 2016 May;115(5):350-5. doi: 10.1016/j.jfma.2015.03.012.
372. Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, Newburger JW, Glode MP. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group. *Pediatr Infect Dis J*. 1998 Dec;17(12):1144-8. doi: 10.1097/00006454-199812000-00009.
373. Graf T, Money NM, Malay S, Minich N, Bochner R, Winik B i wsp. Normative Laboratory Value Ranges in Pediatric Patients Who Underwent Evaluation for MIS-C. *Emerg Med Int*. 2025 Nov 25;2025:2660909. doi: 10.1155/emmi/2660909.
374. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2021 Jul;180(7):2019-2034. doi: 10.1007/s00431-021-03993-5.

375. Fabi M, Harahsheh AS, Raghuveer G, Wehrmann M, Portman MA, Dahdah N i wsp.; International Kawasaki Disease Registry. Gastrointestinal Symptoms in Kawasaki Disease and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatr Cardiol*. 2026 Jan 24. doi: 10.1007/s00246-025-04097-9.
376. Chakraborty A, Philip R, Santoso M, Naik R, Merlocco A, Johnson JN. Cardiovascular Magnetic Resonance in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with COVID-19: Institutional Protocol-Based Medium-Term Follow-up Study. *Pediatr Cardiol*. 2022 Dec;43(8):1879-1887. doi: 10.1007/s00246-022-02927-8.
377. Kamińska H, Rożnowska-Wójtowicz A, Cacko A, Okarska-Napierała M, Kuchar E, Werner B. Three-Dimensional Echocardiography and Global Longitudinal Strain in Follow-Up After Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Six-Month, Single-Center, Prospective Study. *J Pediatr*. 2023 Sep;260:113516. doi: 10.1016/j.jpeds.2023.113516.
378. Wu L, O'Kane AM, Peng H, Bi Y, Motriuk-Smith D, Ren J. SARS-CoV-2 and cardiovascular complications: From molecular mechanisms to pharmaceutical management. *Biochem Pharmacol*. 2020 Aug;178:114114. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114114.
379. Harahsheh AS, Krishnan A, DeBiasi RL, Olivieri LJ, Spurney C, Donofrio MT i wsp. Cardiac echocardiogram findings of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2-associated multi-system inflammatory syndrome in children. *Cardiol Young*. 2022 May;32(5):718-726. doi: 10.1017/S1047951121003024. Erratum: *Cardiol Young*. 2022 May;32(5):727. doi: 10.1017/S1047951121003735.
380. Bhatia S, Singh GK, Kadiu G, Misra A, Safa R, Sanil Y i wsp. Effects of Cardiac Remodeling and Altered Mechanics on Cardiac Outcomes in Fulminant Myocarditis in Children: Insight from a Longitudinal Pilot Study. *Pediatr Cardiol*. 2026 Mar;47(3):982-993. doi: 10.1007/s00246-025-03865-x.
381. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ i wsp. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019 Sep 10;140(11):e596-e646. doi: 10.1161/CIR.0000000000000678. Erratum: *Circulation*. 2019 Sep 10;140(11):e649-e650. doi: 10.1161/CIR.0000000000000725. Erratum: *Circulation*.

2020 Jan 28;141(4):e60. doi: 10.1161/CIR.0000000000000755. Erratum: Circulation.

2020 Apr 21;141(16):e774. doi: 10.1161/CIR.0000000000000771.

382. McMurray JC, May JW, Cunningham MW, Jones OY. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), a Post-viral Myocarditis and Systemic Vasculitis-A Critical Review of Its Pathogenesis and Treatment. *Front Pediatr*. 2020 Dec 16;8:626182. doi: 10.3389/fped.2020.626182.
383. Geva A, Patel MM, Newhams MM, Young CC, Son MBF, Kong M i wsp.; Overcoming COVID-19 Investigators. Data-driven clustering identifies features distinguishing multisystem inflammatory syndrome from acute COVID-19 in children and adolescents. *EClinicalMedicine*. 2021 Oct;40:101112. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101112.
384. Mastrangelo G, Tsoukas P, Go E, Lu H, Cheng AHH, Xu A, Yeung RSM; SickKids MIS-C Working Group. Multisystem inflammatory syndrome in children is a SARS-CoV-2 triggered Kawasaki disease. *Pediatr Res*. 2025 Oct 27. doi: 10.1038/s41390-025-04499-8.
385. Avrusin IS, Abramova NN, Belozerov KE, Kondratiev GV, Bregel LV, Efremova OS i wsp. Determination of Risk Factors for Severe Life-Threatening Course of Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 in Children. *Children (Basel)*. 2023 Aug 9;10(8):1366. doi: 10.3390/children10081366.
386. Bowen A, Miller AD, Zambrano LD, Wu MJ, Oster ME, Godfred-Cato S i wsp. Demographic and Clinical Factors Associated With Death Among Persons <21 Years Old With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children-United States, February 2020-March 2021. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Jul 19;8(8):ofab388. doi: 10.1093/ofid/ofab388.
387. Carter MJ, Fish M, Jennings A, Doores KJ, Wellman P, Seow J i wsp. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2020 Nov;26(11):1701-1707. doi: 10.1038/s41591-020-1054-6.
388. Patel MA, Fraser DD, Daley M, Cepinskas G, Veraldi N, Grazioli S. The plasma proteome differentiates the multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) from children with SARS-CoV-2 negative sepsis. *Mol Med*. 2024 Apr 17;30(1):51. doi: 10.1186/s10020-024-00806-x.

389. Wolff N, Koutroulis I. From hyperinflammation to recovery: serum immune biomarkers predict severity and track rapid inflammatory resolution in MIS-C. *Pediatr Res.* 2026 Jan 3. doi: 10.1038/s41390-025-04745-z.
390. Pavan Kumar N, Abbas KM, Renji RM, Venkataraman A, Nancy A, Varadarjan P i wsp. Multisystem inflammatory syndrome in children characterized by enhanced antigen-specific T-cell expression of cytokines and its reversal following recovery. *Front Pediatr.* 2023 Dec 5;11:1235342. doi: 10.3389/fped.2023.1235342.
391. Arane K, Mendelsohn K, Mimouni M, Mimouni F, Koren Y, Brik Simon D i wsp. Japanese scoring systems to predict resistance to intravenous immunoglobulin in Kawasaki disease were unreliable for Caucasian Israeli children. *Acta Paediatr.* 2018 Dec;107(12):2179-2184. doi: 10.1111/apa.14418.
392. Alvarado-Gamarra G, Estupiñan-Vigil M, Garcés-Ghilardi R, Domínguez-Rojas J, Del Águila O, Alcalá-Marcos K i wsp. Short-, mid-, and long-term complications after multisystem inflammatory syndrome in children over a 24-month follow-up period in a hospital in Lima-Peru, 2020-2022. *Front Pediatr.* 2023 Nov 24;11:1232522. doi: 10.3389/fped.2023.1232522.
393. Ptak K, Szymońska I, Olchawa-Czech A, Kukla K, Cisowska M, Kwinta P. Comparison of the course of multisystem inflammatory syndrome in children during different pandemic waves. *Eur J Pediatr.* 2023 Apr;182(4):1647-1656. doi: 10.1007/s00431-022-04790-4.
394. 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. *J Magn Reson Imaging.* 2022 Mar;55(3):883-891. doi: 10.1002/jmri.27870.
395. Alvarado-Gamarra G, Alcalá-Marcos K, Celis CR, Balmaceda-Nieto P, Cieza L, Morán-Mariños C i wsp. Post-MIS-C cardiovascular outcomes: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2026 Feb 20;185(3):140. doi: 10.1007/s00431-026-06798-6.
396. Ouldali N, Bagheri H, Salvo F, Antona D, Pariente A, Leblanc C i wsp.; “French Covid-19 Paediatric Inflammation Consortium” and the “French Pharmacovigilance network”*. Hyper inflammatory syndrome following COVID-19 mRNA vaccine in children: A national post-authorization pharmacovigilance study. *Lancet Reg Health Eur.* 2022 Jun;17:100393. doi: 10.1016/j.lanepe.2022.100393. Erratum: *Lancet Reg Health Eur.* 2022 Oct;21:100468. doi: 10.1016/j.lanepe.2022.100468.

397. Hoste L, Soriano-Arandes A, Buddingh EP, Whittaker E, Belot A, Ulloa-Gutierrez R i wsp. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Vaccination in Children with a History of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: An International Survey. *J Pediatr*. 2022 Sep;248:114-118. doi: 10.1016/j.jpeds.2022.05.028.
398. Planas R, Felber M, Vavassori S, Pachlopnik Schmid J. The hyperinflammatory spectrum: from defects in cytotoxicity to cytokine control. *Front Immunol*. 2023 Apr 28;14:1163316. doi: 10.3389/fimmu.2023.1163316.
399. Tavernier SJ, Athanasopoulos V, Verloo P, Behrens G, Staal J, Bogaert DJ i wsp. A human immune dysregulation syndrome characterized by severe hyperinflammation with a homozygous nonsense Roquin-1 mutation. *Nat Commun*. 2019 Oct 21;10(1):4779. doi: 10.1038/s41467-019-12704-6. Erratum: *Nat Commun*. 2019 Nov 20;10(1):5337. doi: 10.1038/s41467-019-13379-9.
400. Syrimi E, Fennell E, Richter A, Vrljicak P, Stark R, Ott S i wsp. The immune landscape of SARS-CoV-2-associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) from acute disease to recovery. *iScience*. 2021 Nov 19;24(11):103215. doi: 10.1016/j.isci.2021.103215.
401. Gowin E, Dworacki G, Siewert B, Wysocki J, Januszkiewicz-Lewandowska D. Immune profile of children diagnosed with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection (MIS-C). *Cent Eur J Immunol*. 2022;47(2):151-159. doi: 10.5114/ceji.2022.116385.
402. Yeoh S, Estrada-Rivadeneira D, Jackson H, Keren I, Galassini R, Cooray S i wsp.; PERFORM, DIAMONDS and UK KD Genetic Consortia. Plasma Protein Biomarkers Distinguish Multisystem Inflammatory Syndrome in Children From Other Pediatric Infectious and Inflammatory Diseases. *Pediatr Infect Dis J*. 2024 May 1;43(5):444-453. doi: 10.1097/INF.0000000000004267.
403. Kaneko S, Noguchi Y, Hatano M, Shimbo A, Irabu H, Furuno K i wsp. Usefulness of T-Cell Receptor V β Repertoire Analysis for Differentiating Multisystem Inflammatory Syndrome in Japanese Children From Toxic Shock Syndrome and Kawasaki Disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2024 Apr 1;43(4):e125-e127. doi: 10.1097/INF.0000000000004227.
404. Zhou C, Zhao Y, Wang X, Huang Y, Tang X, Tang L. Laboratory parameters between multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease. *Pediatr Pulmonol*. 2021 Dec;56(12):3688-3698. doi: 10.1002/ppul.25687.

405. Triantafyllou M, Koutroulis I. MIS-C and Kawasaki disease: a shared spectrum of post-infectious hyperinflammation. *Pediatr Res.* 2025 Nov 29. doi: 10.1038/s41390-025-04661-2.
406. Jaxybayeva I, Boranbayeva R, Bulegenova M, Urazalieva N, Gerein V, Manzhuova L. Long-term outcomes and immune profiling in children with multisystem inflammatory syndrome (MIS-C). *Acta Biomed.* 2023 Dec 5;94(6):e2023233. doi: 10.23750/abm.v94i6.14788.