

COVID-19-АССОЦИИРОВАННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Ю. В. Лобзин^{1,2,4}, А. Н. Усков¹, Н. В. Скрипченко^{1,3}, А. А. Вильниц^{1,3} ✉, М. К. Бехтерева^{1,3}, И. В. Бабаченко^{1,3}

¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Несмотря на невысокую заболеваемость и летальность, относительно легкое течение COVID-19 в педиатрической популяции, в последнее время у детей после перенесенной коронавирусной инфекции или контакта с инфицированным выросло число случаев развития состояния, по клинической картине схожего с болезнью Kawasaki, которое получило название педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19 (ПМВС). В обзоре представлены современные взгляды на возможный патогенез данного состояния, диагностику и лечение, а также данные по клинко-инструментальной картине и тактике ведения ПМВС у детей и подростков, госпитализированных в отделение интенсивной терапии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней. Изложены основные проблемы своевременной диагностики и прогнозирования исходов ПМВС у детей.

Ключевые слова: воспалительный мультисистемный синдром, коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, дети

Вклад авторов: Ю. В. Лобзин, А. Н. Усков, Н. В. Скрипченко — концепция и дизайн исследования; А. А. Вильниц, М. К. Бехтерева, И. В. Бабаченко — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста; Н. В. Скрипченко — редактирование.

✉ **Для корреспонденции:** Алла Ароновна Вильниц
ул. профессора Попова, д. 9, г. Санкт-Петербург, 197022 ; vilnitz@mail.ru

Статья получена: 07.06.2021 **Статья принята к печати:** 21.06.2021 **Опубликована онлайн:** 26.06.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.017

PEDIATRIC INFLAMMATORY MULTISYSTEM SYNDROME TEMPORALLY ASSOCIATED WITH SARS-COV-2 INFECTION

Lobzin YuV^{1,2,4}, Uskov AN¹, Skripchenko NV^{1,3}, Vilnits AA^{1,3} ✉, Bekhtereva MK^{1,3}, Babachenko IV^{1,3}

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of FMBA, Saint Petersburg, Russia

² Mechnikov North-West State Medical University, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

⁴ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Despite the low incidence, low mortality and relatively mild symptoms of COVID-19 in children, there has been a rise in pediatric patients who develop a condition resembling Kawasaki disease after COVID-19 or contact with individuals infected with SARS-CoV-2. This condition is known as the pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 infection (PIMS-TS). This review introduces the reader to the hypotheses of PIMS-TS pathogenesis, provides information about its diagnosis and treatment, presents clinical and laboratory data and describes treatments strategies used in children and adolescents hospitalized to the intensive care unit of the Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases. Besides, the review outlines the main diagnostic and prognostic challenges of PIMS-TS.

Keywords: multisystem inflammatory syndrome, coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, children

Author contribution: Lobzin YuV, Uskov AN, Skripchenko NV — study concept and design; Vilnits AA, Bekhtereva MK, Babachenko IV — data acquisition and processing, statistical analysis, manuscript preparation; Skripchenko NV — editing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Alla A. Vilnits
Professora Popova, 9, Saint Petersburg, 197022; vilnitz@mail.ru

Received: 07.06.2021 **Accepted:** 21.06.2021 **Published online:** 26.06.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.017

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на сегодняшний день продолжается, в мире зарегистрировано свыше 130 млн подтвержденных случаев и 2,8 млн летальных исходов [1]. Частота встречаемости COVID-19 у детей, по данным разных источников, составляет около 2–5% [2–4], в регионах РФ распространенность COVID-19 у детей составила 1–8,6% [5], в большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно или в легкой форме. Детская смертность при COVID-19, по данным CDC (от англ. Centers for disease control and prevention — центры по контролю и профилактике заболеваний), составила менее 0,1%, частота госпитализаций — около 2,5%, при этом случаи COVID-19 у детей, которым по тяжести состояния была необходима госпитализация в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), не превышала 0,8%

госпитализированных [6]. Необходимость проведения интенсивной терапии у детей, в первую очередь, была связана с наличием тяжелых коморбидных состояний.

Однако с апреля 2020 г. стали появляться сообщения из США и Великобритании [7, 8], а затем и из других стран, об увеличении числа госпитализаций в ОРИТ детей-подростков с развитием симптомов, схожих с проявлениями болезни Kawasaki, с признаками мультиорганный поражения, клинической картиной токсического или септического шока, миокардита с развитием кардиогенного шока. Общим для этих случаев являлась связь с перенесенным COVID-19 (наличие контакта с больным за 2–6 недель до появления жалоб или наличие специфичных антител). Стоит отметить, что у большинства поступавших в ОРИТ детей, острый

COVID-19 протекал с минимальной симптоматикой, а на момент госпитализации результаты анализов мазков из носоглотки на SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) были отрицательными. Данное патологическое состояние в Европе получило название педиатрического воспалительного мультисистемного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2, или PIMS-TS (от англ. paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 infection), в США — мультисистемного воспалительного синдрома у детей, или MIS-C (от англ. multisystem inflammatory syndrome in children).

Предполагаемые механизмы развития ПМВС, ассоциированного с вирусом SARS-CoV-2

Патогенез ПМВС до настоящего времени остается предметом дискуссии. Согласно одной из теорий, ключевым фактором может быть отсроченная выработка интерферона в начале COVID-19, которая у взрослых пациентов приводит к более тяжелому течению с выраженным объемным поражением ткани легких на второй неделе заболевания, тогда как у детей, по всей видимости, возникает уже тогда, когда вирус на слизистых оболочках носо- и ротоглотки не определяется [9, 10]. Еще одно предположение: существует механизм, подобный механизму развития лихорадки Денге, при котором путем фагоцитоза происходит антителозависимое усиление собственной репликации вируса, гибель иммунных клеток, что, в свою очередь, приводит к развитию шока и полиорганной недостаточности [11]. Описан клинический случай летального исхода у пациента с ПМВС в результате сердечной недостаточности, при котором было выявлено присутствие вируса в тканях миокарда, что может указывать на возможность вирусопосредованного повреждения тканей в качестве одного из факторов развития [12]. Очень близким по патогенезу является синдром активации макрофагов, наблюдаемый чаще у детей с юношеским артритом с системным началом, а также с реактивным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом, ассоциированным с вирусом [13–15]. Предполагается также потенциальная роль аутоантител в патогенезе ПМВС, как при болезни Кавасаки. Уровни ряда аутоантител, идентифицированных у детей с ПМВС были выше уровней, определяемых в контрольной группе здоровых, в группах детей с острым COVID-19 и у детей с болезнью Кавасаки. Выявлена сверхэкспрессия аутоантител, которые участвуют в активации лимфоцитов, внутриклеточных сигнальных путях и развитии сердца. Обнаружены аутоантитела к различным подтипам казеинкиназы, которые оказались специфичными для ПМВС. Мультисистемность поражения при ПМВС может быть ассоциирована с распространенностью потенциальных мишеней для таких аутоантител [16]. Новые данные свидетельствуют об увеличении уровней интерлейкинов IL18 и IL6 у пациентов с ПМВС, усилении лимфоцитарного и миелоидного хемотаксиса, а также иммунной дисрегуляции слизистых оболочек [17]. Гипервоспалительный синдром при ПМВС отличается от такового при болезни Кавасаки, где, главным образом, участвует IL17A, а также имеет отличия от острого COVID-19 у детей и цитокинового шторма у взрослых пациентов [16].

Клинико-лабораторные критерии ПМВС, ассоциированного с вирусом SARS-CoV-2

По данным различных систематических обзоров [18–22], клиническая картина ПМВС представлена персистирующей

лихорадкой (97–100% случаев) минимальной длительностью до 5 дней, часто встречается поражение кожи (сыпь в 36–81%) и слизистых (конъюнктивит, хейлит в 30–94%), могут появляться отеки стоп и кистей (16–68%), слабо выраженная лимфаденопатия (10–60%). Симптомы поражения желудочно-кишечного тракта выявлялись в 84–87% случаев с самого начала заболевания, из них наиболее часто присутствовали боль в животе, рвота, диарея. Респираторные симптомы (кашель, ринорея) встречались реже (12–34%). Поражение сердечно-сосудистой системы было выявлено примерно у 25% пациентов, в части случаев были затронуты коронарные артерии (по данным ультразвукового исследования, УЗИ) без проявлений миокардита и без развития острого коронарного синдрома, что отличает ПМВС от болезни Кавасаки, при которой риск поражений артерий обратно пропорционален возрасту и наблюдается у детей первого года жизни, тогда как ПМВС возникает у детей более старшего возраста и подростков (по разным источникам медиана возраста — 8–9 лет) [19, 20, 23, 24]. В ряде случаев поражение сердечно-сосудистой системы было представлено клинической картиной острейшего поражения миокарда с развитием кардиогенного и вазогенного шока, требовавшего вазопрессорной, инотропной поддерживающей терапии, с повышением маркеров кардиомиоцитолита [21, 22, 25]. Стоит также отметить, что в 26–56% случаев у детей с ПМВС наблюдали неврологическую симптоматику, включающую головную боль, спутанность сознания, менингеальные симптомы [19].

По данным лабораторной диагностики, при ПМВС выявляли значимое повышение провоспалительных маркеров (С-реактивный белок, прокальцитонин, ферритин, скорость оседания эритроцитов, IL6, фибриноген). Кроме того, может возрастать уровень маркеров поражения миокарда (мозгового натрийуретического пропептида, N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида и тропонина). У большинства пациентов регистрировали повышение уровня D-димера, нейтрофилию, лимфоцитопению и снижение уровня альбумина. Наличие в гемограмме тромбоцитопении — еще одно отличие ПМВС от классической болезни Кавасаки. По данным электрокардиографии могут быть выявлены нарушения реполяризации, очаговые ишемические изменения, нарушения проводимости и ритма. По данным визуализации при эхокардиографии в 60% случаев выявляют признаки миокардита, из них снижение фракции выброса левого желудочка до 50% и ниже выявлено в половине случаев, перикардальный выпот и дилатацию коронарных артерий — в 34 и 23% случаев соответственно [19]. В результате УЗИ органов брюшной полости могут быть обнаружены признаки гепатоспленомегалии, лимфаденопатии, асцита, колита, илеита [6, 26]. При рентгенографии грудной клетки или компьютерной томографии у 31–50% пациентов были выявлены изменения легких по типу «матового стекла», интерстициальные изменения, которые, вероятно, связаны с развитием недостаточности кровообращения, острого респираторного дистресс-синдрома и нарушениями гемокоагуляции.

Отсутствие подтвержденного участия отличного от SARS-CoV-2 этиологического агента, который может привести к развитию подобной симптоматики, является крайне важным критерием установления диагноза ПМВС. В дифференциальный ряд необходимо включать сепсис, токсический шок, вызванный стрептококком или

Таблица. Диагностика ПМБС

Критерии		Показатели
Клинические		Возраст пациента < 21 года
		+ температура тела выше 38 °C ≥ 1 сут
		+ необходимость госпитализации
		Плюс ≥ 1 из следующих:
		Гипотензия или признаки кардиогенного/вазогенного шока
		Признаки серьезного поражения сердца (признаки миокардита, перикардита, вальвулита, повышение уровня тропонина/натрийуретического пептида, коронарные аномалии и т. д.)
		ИЛИ
		Плюс ≥ 2 из следующих:
		пятнисто-папулезная сыпь
		негнойный двусторонний конъюнктивит
Два и более из следующих лабораторных показателей:		
Лабораторные	Стандартные	Нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы, лимфопения, тромбоцитопения, гипоальбуминемия, повышение уровня СРБ, СОЭ, уровня фибриногена, ферритина, D-димера, интерлейкина-6, ИЛИ повышение прокальцитонина
	Вирусологические/серологические	Один из следующих тестов на SARS-CoV-2:
		Положительный ПЦР-тест на момент обращения либо в предыдущие четыре недели
		Обнаружение антител классов М или G
Указание на один и более фактов, имевших место в течение шести недель до появления данных симптомов		
Эпидемиологические		Близкий контакт с инфицированным пациентом
		Близкий контакт с пациентом с клиническими симптомами COVID-19, находившимся в контакте с лабораторно подтвержденным пациентом с COVID-19
		Поездка или проживание в местности со значительным распространением COVID-19
Определение клинического случая		– Подтвержденный — клинические, лабораторные и вирусологические/серологические данные – Вероятный — клинические, стандартные лабораторные и эпидемиологические данные

стафилококком, энтеровирусное поражение миокарда, Кавасаки-синдром, синдром активации макрофагов или гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, а также дебют системного заболевания соединительной ткани [27].

CDC и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) для диагностики ПМБС предложили подходы, которые учитывают данные анамнеза и клинико-лабораторные показатели. Наиболее подробные рекомендации по диагностике ПМБС и тактике ведения пациентов предложены консенсусом специалистов Великобритании (табл.).

На сегодняшний день диагностика ПМБС затруднена, в первую очередь, на догоспитальном этапе. Такая ситуация обусловлена схожестью дебюта ПМБС и начальных проявлений многих других инфекционных заболеваний, что приводит к госпитализации пациентов в инфекционные отделения многопрофильных стационаров под «масками» кишечных, респираторных, нейроинфекций. С учетом высокого риска развития жизнеугрожающих состояний при ПМБС необходимо максимально раннее выявление детей с возможным ПМБС для проведения экстренной терапии и минимизации неблагоприятных исходов.

Проблема ПМБС в Санкт-Петербурге

В настоящее время частота встречаемости ПМБС в РФ и Санкт-Петербурге не известна, что связано со сложностями шифра по данным МКБ (часто заболеванию присваивают код каких-либо иных заболеваний или состояний). Однако можно провести предварительный анализ структуры пациентов с ПМБС, ассоциированным с COVID-19, поступавших в ОРИТ инфекционных стационаров Санкт-Петербурга.

В Санкт-Петербурге первые единичные случаи госпитализации детей с клиническими и лабораторными признаками ПМБС были зарегистрированы в апреле–мае 2020 г. В ДГКБ № 5 (основном стационаре, который принимает детей с COVID-19), первые пациенты появились в июне 2020 г, спустя два месяца от начала поступлений больных с острым COVID-19. Резкий прирост случаев ПМБС в Санкт-Петербурге был отмечен с осени 2020 г. Менее чем за три месяца (с ноября 2020 г. по январь 2021 г.) в ДГКБ № 5 было госпитализировано 25 детей, в СПбГПМУ — 17 детей, удовлетворяющих критериям ПМБС, ассоциированного с COVID-19 [28].

В «доковидный» период частота случаев болезни Кавасаки в Санкт-Петербурге составляла до 1,6 на 100 тыс. детей до 18 лет, однако только за ноябрь–декабрь 2020 г. она возросла до 5,2 на 100 тыс. детей (при расчете за 12 месяцев — более 20 случаев на 100 тыс.). Только за эти три месяца отмечено 10–15-кратное увеличение числа случаев детей с ПМБС — тяжелым осложнением COVID-19, оценка дальнейшей динамики представляется затруднительной.

По данным Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ), под «масками» инфекционных заболеваний до 2018 г. ежегодно поступало не более 3–5 детей с болезнью Кавасаки, с января 2018 г. до декабря 2020 г. было госпитализировано 30 детей (10–12 ежегодно), в большинстве случаев это были мальчики до 5 лет с полным по критериям EULAR/PreS (2006) [29, 30] синдромом комплексом болезни.

Несмотря на то что первые пациенты с ПМБС в Санкт-Петербурге были зарегистрированы в апреле–мае 2020 г., ретроспективно в декабре 2019 г. было выявлено несколько необычных случаев болезни Кавасаки, что не исключает более раннего появления вируса в популяции.

К августу 2020 г. волна ПМВС практически прекратилась, новые случаи стали появляться с конца октября 2020 г. и по настоящее время.

В ДНКЦИБ первый пациент с ПМВС поступил в октябре 2020 г., затем с конца декабря 2020 г. в течение четырех недель еще 14 детей. В отличие от болезни Kawasaki все пациенты были старше 4 лет, 53% составили девочки ($n = 8$). Средний возраст детей с ПМВС составил $11,25 \pm 3,28$ лет у мальчиков, $8,75 \pm 3,99$ лет у девочек. Поводом для госпитализации стала стойкая фебрильная лихорадка, продолжавшаяся более трех суток ($3,77 \pm 2,08$) в 100% случаев. 20% детей были госпитализированы на 1–2-й день болезни, в остальных случаях — на $4,46 \pm 1,66$ день от появления лихорадки. Основными диагнозами при направлении были острая респираторная инфекция 53% ($n = 8$) и острый гастроэнтерит 33,3% ($n = 5$). С момента поступления в стационар у 67% детей была выявлена экзантема, в 30% случаев — диарея. Лабораторные маркеры выраженного системного воспаления были выявлены у всех больных уже с момента поступления: уровень С-реактивного белка превышал 150 мг/л в 100% случаев, прокальцитонин тест был резко положительным у 8 из 10 детей, которым он был выполнен. Во всех случаях выявлены признаки кардиального поражения. В одном случае ПМВС в анамнезе была перенесенная новая коронавирусная инфекция (за два месяца до поступления в ДНКЦИБ), у троих детей (20%) имелись сведения о возможном контакте с источником инфекции, при этом у 14 детей (93,3%) были выявлены иммуноглобулины класса G к SARS-CoV-2, результаты мазка из носо- и ротоглотки методом ПЦР на SARS-CoV-2 у всех детей были отрицательными.

Для установления этиологии болезни всем детям было выполнено тщательное лабораторное обследование. В 66,7% ($n = 10$) случаев были верифицированы возбудители, среди которых доминировали энтеровирусы и иерсинии; в 20% случаев обнаружено наличие двух и более этиологических агентов, способных привести к заболеванию, со схожей симптоматикой. Однако не всегда подтверждение наличия того или иного возбудителя объясняло выраженность воспалительной реакции, частоту органических, прежде всего кардиальных, нарушений у исходно здоровых детей.

Заключение

Согласно существующим на сегодняшний день критериям, ПМВС является диагнозом исключения, между тем целесообразность исключения этого диагноза при одновременном выявлении и других этиологических факторов до настоящего момента не определена. На сегодняшний день нет четкого представления, является ли ПМВС самостоятельным заболеванием, развивающимся у детей, перенесших COVID-19, либо имеет место формирование иммунопатологического типа ответа на другие этиологические агенты у реконвалесцентов легкой или бессимптомной форм COVID-19. Для ответа на данный вопрос необходимы дополнительные данные об особенностях течения различных инфекций у детей и подростков, перенесших COVID-19, с проведением детального лабораторного обследования.

Мы не можем предположить, находится ли кто-то из детей в группе риска по развитию ПМВС при присоединении какой-либо другой инфекции, учитывая, что у большинства детей и подростков COVID-19 протекает бессимптомно.

Ребенок с риском развития ПМВС может попасть на прием к любому врачу, в первую очередь, педиатру и инфекционисту, от которых будет зависеть как своевременность госпитализации пациентов, так и сроки начала терапии. К сожалению, несмотря на всеобщее ознакомление специалистов с клиническими рекомендациями, посвященными тактике ведения пациентов с COVID-19, у многих врачей отсутствует представление о данном синдроме, нет разработанных четких дифференцированных подходов к его терапии. Нет доказательств преимущества и показаний к проведению терапии внутривенными иммуноглобулинами, как для болезни Kawasaki. Не определены четкие показания и схемы применения антицитокиновой терапии у детей с ПМВС. Тактика ведения пациентов с ПМВС заимствована из ревматологической и гематологической практики лечения наиболее близких состояний, таких как болезнь Kawasaki, синдром активации макрофагов, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз.

К настоящему времени не разработано доступных к реализации, четких рекомендаций по выявлению пациентов с вероятным или возможным ПМВС, которые бы позволили определить тактику ведения пациентов на разных этапах оказания помощи.

Проблема ПМВС носит мультидисциплинарный характер. В связи с мультиорганным характером поражения для лечения пациента необходима бригада специалистов, которая будет включать инфекционистов, реаниматологов, кардиологов, ревматологов, врачей лучевой и функциональной диагностики. Для ведения такой группы пациентов в клинике должны быть в наличии реанимационное оборудование и аппаратура по мониторингу состояния сердечно-сосудистой системы, а также хорошо оснащенная лабораторная служба.

На сегодняшний день не существует единого протокола по ведению детей с ПМВС. В доступных зарубежных и отечественных рекомендациях предложено использование антибиотиков, внутривенных иммуноглобулинов, ацетилсалициловой кислоты, глюкокортикостероидов, рекомбинантного рецепторного антагониста интерлейкина-1 (анакинра), ингибитора IL6 (тоцилизумаб), моноклональных антител к ФНО α (инфликсимаб) [22, 31]. Критерии для определения показаний к назначению разных схем терапии пациентов с ПМВС до настоящего момента не разработаны.

Нам неизвестны также отдаленные последствия перенесенного ПМВС, ассоциированного с COVID-19, ведь остается высокой вероятность того, что, как и при болезни Kawasaki, ПМВС может привести к тяжелым кардиоваскулярным осложнениям не только в остром периоде заболевания, но и через какое-то время. Пациенты после перенесенной болезни Kawasaki находятся на диспансерном наблюдении у кардиолога, при ПМВС диспансерный этап до настоящего времени не разработан. Между тем, перенесшим ПМВС детям вне зависимости от его клинического варианта, необходим тщательное диспансерное наблюдение педиатром после выписки из стационара с определением сроков контрольных обследований (показателей гемостаза, электрокардиографии, эхокардиографии), при необходимости и признаках поражения других систем и органов — профильных специалистов (кардиолога, невролога и др.).

В 2020 г. мир впервые столкнулся с глобальной проблемой, связанной с пандемией новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV2 и ассоциированным с ним педиатрическим мультисистемным воспалительным синдромом. ПМВС — мультидисциплинарная проблема,

решение которой невозможно без проведения мультицентровых исследований. В Санкт-Петербурге для изучения различных аспектов, связанных с ПМВС, создана рабочая группа, в которую вошли специалисты различных медицинских учреждений города, для накопления данных об эпидемиологии, клинико-патогенетических особенностях, разработки оптимальных схем диагностики и терапии ПМВС, применимых в практическом здравоохранении, для разработки маршрутизации пациентов в остром периоде заболевания и после выписки из стационара, обоснования схем диспансерного наблюдения и реабилитации переболевших.

Прогнозировать динамику эпидемической ситуации, связанной с COVID-19, на данный момент крайне сложно, однако прослеживается связь выраженного роста заболеваемости ПМВС с увеличением общего числа больных в популяции: с весны 2020 г. в США и в ряде европейских стран, с осени 2020 г. в РФ. Единственный реальный способ контроля за заболеваемостью COVID-19 — вакцинация; в перспективе, учитывая тяжесть ПМВС и непредсказуемость его последствий, необходимо рассматривать вакцинацию от COVID-19 не только взрослого населения, но и детей и подростков.

Литература

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2021 Apr (cited 2021 Apr 07). Available from: <https://covid19.who.int/>.
2. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr* 2020; 109: 1088–95. PMID: 32202343 DOI: 10.1111/apa.15270.
3. Ding Y, Yan H, Guo W. Clinical Characteristics of Children with COVID-19: A Meta-Analysis. *Front Pediatr* 2020; 8: 431. PMID: 32719759 DOI: 10.3389/fped.2020.00431.
4. Guo CX, He L, Yin JY, Meng XG, Tan W, Yang GP, et al. Epidemiological and clinical features of pediatric COVID-19. *BMC Med* 2020; 18: 250. PMID: 32762696 DOI:10.1186/s12916-020-01719-2.
5. Усков А. Н., Лобзин Ю. В., Рычкова С. В., Бабаченко И. В., Федоров В. В., Улуханова Л. У. и др. Течение новой коронавирусной инфекции у детей: некоторые аспекты мониторинга заболеваемости и анализа летальности. *Журнал инфектологии*. 2020; 12 (3): 12–20. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-12-20.
6. Leidman E, Duca LM, Omura JD, Proia K, Stephens JW, Sauber-Schatz EK. COVID-19 Trends Among Persons Aged 0–24 Years — United States, March 1–December 12, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021; 70 (3): 88–94. DOI: 10.15585/mmwr.mm7003e1. PMID: 33476314; PMCID: PMC7821770.
7. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Segal JB, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr*. 2020; 10 (6): 537–40. DOI: 10.1542/hpeds.2020-0123. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32265235.
8. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4 (9): 669–77. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30215-7. PMID: 32653054; PMCID: PMC7347350.
9. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10239): 1771–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X. PMID: 32410760; PMCID: PMC7220177.
10. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20 (8): 453–4. DOI: 10.1038/s41577-020-0367-5. PMID: 32546853; PMCID: PMC7296515.
11. Evans C, Davies P. SARS-CoV-2 paediatric inflammatory syndrome. *Paediatr Child Health (Oxford)*. 2021; 31 (3): 110–5. DOI: 10.1016/j.paed.2020.12.003. PMID: 33391390; PMCID: PMC7762804.
12. Dolhnikoff M, Ferreira Ferranti J, de Almeida Monteiro RA, Duarte-Neto AN, Soares Gomes-Gouvêa M, Viu Degaspere N, et al. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4 (10): 790–4. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30257-1. PMID: 32828177; PMCID: PMC7440866.
13. Брегель Л. В., Костик М. М., Фелль Л. З., Ефремова О. С., Соболева М. К., Крупская Т. С. и др. Болезнь Kawasaki и мультисистемный воспалительный синдром при инфекции COVID-19 у детей. *Педиатрия им. Г. Н. Сперанского*. 2020; 99 (6): 209–19. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-209-219.
14. Ravelli A, Minoia F, Davì S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 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;75(3):481–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208982. PMID: 26865703.
15. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020; 369: m2094. DOI: 10.1136/bmj.m2094. PMID: 32493739; PMCID: PMC7500538.
16. Consiglio C, Cotugno N, Sardh F, et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. 2020; 12; 183 (4): 968–81.e7. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.016. PMID: 32966765; PMCID: PMC7474869.
17. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F, et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell*. 2020; 183 (4): 982–95.e14. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.034. PMID: 32991843; PMCID: PMC7489877.
18. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2021; 18: 1–16. DOI: 10.1007/s00431-021-03993-5. PMID: 33599835; PMCID: PMC7890544.
19. Yasuhara J, Watanabe K, Takagi H, Sumitomo N, Kuno T. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2021; 11: 10.1002/ppul.25245. DOI: 10.1002/ppul.25245. PMID: 33428826; PMCID: PMC801339.
20. Tang Y, Li W, Baskota M, Zhou Q, Fu Z, Luo Z, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a systematic review of published case studies. *Transl Pediatr*. 2021; 10 (1): 121–35. DOI: 10.21037/tp-20-188. PMID: 33633944; PMCID: PMC7882293.
21. Daskalakis D. Health Alert# 13: pediatric multi-system inflammatory syndrome potentially associated with COVID-19 // NYC Health [Internet]. 2020 May [cited 2021 Apr 07]. Available from: <https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/han/alert/2020/covid-19-pediatric-multi-system-inflammatory-syndrome.pdf>.
22. Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020; 26: 100527. DOI: 10.1016/j.eclim.2020.100527. PMID: 32923992; PMCID: PMC7473262.
23. Jindal AK, Pilania RK, Prithvi A, Guleria S, Singh S. Kawasaki disease: characteristics, diagnosis, and unusual presentations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019; 15 (10): 1089–104. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1659726. PMID: 31456443.

24. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. 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; 324 (3): 259–69. DOI: 10.1001/jama.2020.10369. PMID: 32511692; PMCID: PMC7281356.
25. 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; 178: 114114. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114114. PMID: 32579957; PMCID: PMC7306106.
26. Royal College of Paediatric and Child Health. Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. 2020 May 01 (cited 2021 Apr 07). Available from: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19>.
27. Cuomo AM, Zucker HA, Dreslin S. Health advisory: pediatric multi-system inflammatory syndrome potentially associated with coronavirus disease (COVID-19) children //New York State of Opportunity. Department of Health. 2020 May 06 (cited 2021 Jan 24). Available from: https://www.health.ny.gov/press/releases/2020/docs/2020-05-06_covid19_pediatric_inflammatory_syndrome.pdf.
28. Лобзин Ю. В., Вильниц А. А., Костик М. М. и др. Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией: нерешенные проблемы. *Журнал инфектологии*. 2021; 13 (1): 13–20. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20>.
29. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2006; 82 (2): 59–71. DOI: 10.2183/pjab.82.59. PMID: 25792773; PMCID: PMC4323050.
30. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*. 2014; 17 (5): 597–600. DOI: 10.1111/1756-185X.12408.
31. Александрович Ю. С., Алексеева Е. И., Бакрадзе М. Д. и др. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. *Методические рекомендации*. Версия 2. Педиатрическая фармакология. 2020; 17 (3): 187–212. DOI: 10.15690/pf.v17i3.2123.

References

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2021 Apr (cited 2021 Apr 07). Available from: <https://covid19.who.int/>.
2. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr* 2020; 109: 1088–95. PMID: 32202343 DOI: 10.1111/apa.15270.
3. Ding Y, Yan H, Guo W. Clinical Characteristics of Children with COVID-19: A Meta-Analysis. *Front Pediatr* 2020; 8: 431. PMID: 32719759 DOI: 10.3389/fped.2020.00431.
4. Guo CX, He L, Yin JY, Meng XG, Tan W, Yang GP, et al. Epidemiological and clinical features of pediatric COVID-19. *BMC Med* 2020; 18: 250. PMID: 32762696 DOI:10.1186/s12916-020-01719-2.
5. Uskov AN, Lobzin JuV, Rychkova SV, Babachenko IV, Fedorov VV, Uluhanova LU i dr. Techenie novoj koronavirusnoj infekcii u detej: nekotorye aspekty monitoringa zaboлеваemosti i analiza letal'nosti. *Zhurnal infekologii*. 2020; 12 (3): 12–20. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-12-20. Russian.
6. Leidman E, Duca LM, Omura JD, Proia K, Stephens JW, Sauber-Schatz EK. COVID-19 Trends Among Persons Aged 0–24 Years — United States, March 1–December 12, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021; 70 (3): 88–94. DOI: 10.15585/mmwr.mm7003e1. PMID: 33476314; PMCID: PMC7821770.
7. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Segal JB, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr*. 2020; 10 (6): 537–40. DOI: 10.1542/hpeds.2020-0123. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32265235.
8. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4 (9): 669–77. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30215-7. PMID: 32653054; PMCID: PMC7347350.
9. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10239): 1771–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X. PMID: 32410760; PMCID: PMC7220177.
10. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20 (8): 453–4. DOI: 10.1038/s41577-020-0367-5. PMID: 32546853; PMCID: PMC7296515.
11. Evans C, Davies P. SARS-CoV-2 paediatric inflammatory syndrome. *Paediatr Child Health (Oxford)*. 2021; 31 (3): 110–5. DOI: 10.1016/j.paed.2020.12.003. PMID: 33391390; PMCID: PMC7762804.
12. Dolhnikoff M, Ferreira Ferranti J, de Almeida Monteiro RA, Duarte-Neto AN, Soares Gomes-Gouvêa M, Viu Degaspere N, et al. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4 (10): 790–4. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30257-1. PMID: 32828177; PMCID: PMC7440866.
13. Bregel LV, Kostik MM, Fell LZ, Efremova OS, Soboleva MK, Krupskaja TS i dr. Bolezn' Kawasaki i mul'tisistemnyj vospalitel'nyj sindrom pri infekcii COVID-19 u detej. *Pediatrija im. G. N. Speranskogo*. 2020; 99 (6): 209–19. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-209-219. Russian.
14. Ravelli A, Minoia F, Davì S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 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; 75(3):481–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208982. PMID: 26865703.
15. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020; 369: m2094. DOI: 10.1136/bmj.m2094. PMID: 32493739; PMCID: PMC7500538.
16. Consiglio C, Cotugno N, Sardh F, et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. 2020; 12; 183 (4): 968–81.e7. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.016. PMID: 32966765; PMCID: PMC7474869.
17. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F, et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell*. 2020; 183 (4): 982–95.e14. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.034. PMID: 32991843; PMCID: PMC7489877.
18. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2021; 18: 1–16. DOI: 10.1007/s00431-021-03993-5. PMID: 33599835; PMCID: PMC7890544.
19. Yasuhara J, Watanabe K, Takagi H, Sumitomo N, Kuno T. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2021; 11: 10.1002/ppul.25245. DOI: 10.1002/ppul.25245. PMID: 33428826; PMCID: PMC801339.
20. Tang Y, Li W, Baskota M, Zhou Q, Fu Z, Luo Z, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a systematic review of published case studies. *Transl Pediatr*. 2021; 10 (1): 121–35. DOI: 10.21037/

- tp-20-188. PMID: 33633944; PMCID: PMC7882293.
21. Daskalakis D. Health Alert# 13: pediatric multi-system inflammatory syndrome potentially associated with COVID-19 // NYC Health [Internet]. 2020 May [cited 2021 Apr 07]. Available from: <https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/han/alert/2020/covid-19-pediatric-multi-system-inflammatory-syndrome.pdf>.
 22. Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020; 26: 100527. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100527. PMID: 32923992; PMCID: PMC7473262.
 23. Jindal AK, Palaria RK, Prithvi A, Guleria S, Singh S. Kawasaki disease: characteristics, diagnosis, and unusual presentations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019; 15 (10): 1089–104. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1659726. PMID: 31456443.
 24. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. 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; 324 (3): 259–69. DOI: 10.1001/jama.2020.10369. PMID: 32511692; PMCID: PMC7281356.
 25. 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; 178: 114114. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114114. PMID: 32579957; PMCID: PMC7306106.
 26. Royal College of Paediatric and Child Health. Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. 2020 May 01 (cited 2021 Apr 07). Available from: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19>.
 27. Cuomo AM, Zucker HA, Dreslin S. Health advisory: pediatric multi-system inflammatory syndrome potentially associated with coronavirus disease (COVID-19) children // New York State of Opportunity. Department of Health. 2020 May 06 (cited 2021 Jan 24). Available from: https://www.health.ny.gov/press/releases/2020/docs/2020-05-06_covid19_pediatric_inflammatory_syndrome.pdf.
 28. Lobzin JuV, Vilnic AA, Kostik MM i dr. *Pediatricheskij mul'tisistemnyj vospalitel'nyj sindrom, associirovannyj s novoj koronavirusnoj infekciej: nereshennye problemy*. *Zhurnal infektologii*. 2021; 13 (1): 13–20. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20>. Russian.
 29. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2006; 82 (2): 59–71. DOI: 10.2183/pjab.82.59. PMID: 25792773; PMCID: PMC4323050.
 30. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*. 2014; 17 (5): 597–600. DOI: 10.1111/1756-185X.12408.
 31. Aleksandrovich JuS, Alekseeva EI, Bakradze MD i dr. *Osobennosti klinicheskikh pojavlenij i lechenija zabojevanija, vyzvannogo novoj koronavirusnoj infekciej (COVID-19), u detej. Metodicheskie rekomendacii. Versija 2*. *Pediatricheskaja farmakologija*. 2020; 17 (3): 187–212. DOI: 10.15690/pf.v17i3.2123. Russian.