

1. Румянцев А.Г. Коронавирусная инфекция COVID-19. Научные вызовы и возможные пути лечения и профилактики заболевания. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2020; 7 (3): 37–53.
2. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia J. Thromb. Haemot. 2020; 18: 844–847.
3. Филькова А.А., Мартынов А.А., Румянцев А.Г., Атауллаханов Ф.И. Система гемостаза при COVID-19. Природа РАН. 2020. doi: 10.7868/S0032874X20100014.
4. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Я.М., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Кренков Н.М., Калинин Д.В. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас. М.: ДЗС, 2020: 116.
5. Ahmadoor P, Rostaing L. Why the immune system fails to mount an adaptive immune response to a COVID-19 infection. Transpl. Int. 2020; 33 (7): 824–825.
6. Ristano AM, Mastellos DC, Huber-Lang M, Yancopoulos D. Complement as a target in COVID-19? Nat. Rev. Immunol. 2020; 1–2. doi: 10.1038/s41577-020-0320-7
7. Временные методические рекомендации «Профи-

- лактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8.1. Утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации 01.10.2020. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/219/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.8.1%29.pdf?1601561462
8. Буланов А.Ю., Буланова Е.Л., Симарова И.Б., Бовт Е.А. и др. Система гемостаза у пациентов с COVID-19 на терапии гепарином. Профилактическая медицина. 2020; в печати.
9. Долгов В.В., Свириц П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. Тверь: Б Триада, 2005: 227.
10. Nicoll D, Mc Phee SJ, Pignone M, Lu SM. Pocket guide to Diagnostic Tests. NY: McGraw-Hill, 2008.
11. Whiting D, DiNardo JA. TEG and ROTEM: technology and clinical applications: TEG and Rotem. Am. J. Hematol. 2014; 89 (2): 228–232.
12. Применение теста тромбодинамики для оценки состояния системы гемостаза: Методические рекомендации. Шулуток А.М., ред. М.: Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, 2015: 72.

© Коллектив авторов, 2020

DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-73-83
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-73-83>

Ю.Ю. Новикова^{1,2}, Д.Ю. Овсянников^{1–3}, А.А. Глазырина^{1,2}, О.И. Жданова³,
 Н.Н. Зверева⁴, М.А. Карпенко^{1,3}, Е.С. Крышова², С.Х. Курбанова², А.Ю. Ртищев^{1,2,4},
 Р.Ф. Сайфуллин⁴, А.В. Харькин², И.О. Шедеркина², Е.Ю. Брыксина⁵, П.И. Богдан⁴,
 Н.И. Колганова¹, Д.А. Сергеев⁴, М.А. Зорина⁴, Е.Е. Петрайкина^{1,2,4}, В.В. Горев²

КЛИНИЧЕСКАЯ, ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ТЕЧЕНИЕ И ТЕРАПИЯ ДЕТСКОГО МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА, АССОЦИИРОВАННОГО С COVID-19

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, ²ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», ³ГБУЗ г. Москвы «Детская инфекционная клиническая больница № 6 ДЗМ», ⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, ⁵ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, РФ



Самым тяжелым проявлением новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей является ассоциированный с ней детский мультисистемный воспалительный синдром (ДМВС). Систематический обзор зарубежных публикаций по состоянию на 25 июля 2020 г. содержит анализ течения заболевания у 662 детей с данным синдромом и используется для сравнения с полученными данными. Цель исследования – характеристика клинической манифестации, результатов лабораторно-инструментальных исследований, терапии, исходов и последствий ДМВС, ассоциированного с COVID-19, основанная на наблюдении пациентов, госпитализированных в период с 1 мая по 15 сентября 2020 г. в Морозовскую ДГКБ и ДИКБ № 6 ДЗМ. Материалы и методы исследования: в пилотное исследование были включены 32 ребенка в воз-

Контактная информация:

Новикова Юлия Юрьевна – к.м.н., асс. каф. педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», врач-ревматолог ГБУЗ ДЗМ «Морозовская детская городская клиническая больница»
 Адрес: Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
 Тел.: (495) 959-88-00, доб. 1508,
 E-mail: yunovikovayu@mail.ru
 Статья поступила 8.10.20,
 принята к печати 24.11.20.

Contact Information:

Novikova Yulia Yurievna – MD, PhD, assistant of Pediatrics Department, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; rheumatologist at the Morozov Children's City Clinical Hospital
 Address: Russia, 117198, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, 6
 Phone: (495) 959-88-00, ext. 1508,
 E-mail: yunovikovayu@mail.ru
 Received on Oct. 8, 2020,
 submitted for publication on Nov. 24, 2020.

расте 9 мес. – 15 лет с ДМВС, ассоциированным с COVID-19, верифицированным на основании критериев ВОЗ (2020), включающих симптомы болезни Kawasaki (БК), артериальную гипотензию/шок, лабораторно-инструментальные признаки поражения сердца, признаки коагулопатии, гастроинтестинальные симптомы, повышение маркеров воспаления, маркеры COVID-19. Результаты: медиана возраста больных составила 6 лет, среди больных преобладали мальчики (66%), у всех пациентов были обнаружены антитела к SARS-CoV-2 (у 31 ребенка класса IgG); ДМВС манифестировал в виде комбинации симптомокомплекса БК (75% больных) с артериальной гипотензией/шоком (28%), неврологическими (50%), респираторными (41%), гастроинтестинальными (59%) симптомами; у 16% пациентов был верифицирован синдром активации макрофагов (САМ). Терапия включала иммуноглобулин для внутривенного введения (75%), системные глюкокортикостероиды (88%), антикоагулянты (91%), вазоактивную/вазопрессорную поддержку (31%). Лечение в 38% случаев проводилось в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии; один ребенок погиб. У 16% по данным эхокардиографии были выявлены коронарит, эктазии, аневризмы коронарных артерий. Заключение: ДМВС, ассоциированный с COVID-19, характеризуется тяжелым течением, перекрестными чертами с БК, синдромом шока при БК, САМ, что требует проведения интенсивной терапии и может стать причиной приобретенной патологии сердечно-сосудистой системы у детей.

Ключевые слова: COVID-19, дети, детский мультисистемный воспалительный синдром, болезнь Kawasaki, диагностика, терапия.

Цит.: Ю.Ю. Новикова, Д.Ю. Овсянников, А.А. Глазырина, О.И. Жданова, Н.Н. Зверева, М.А. Карпенко, Е.С. Крышова, С.Х. Курбанова, А.Ю. Ртищев, Р.Ф. Сайфуллин, А.В. Харьковин, И.О. Шедеркина, Е.Ю. Брыксина, П.И. Богдан, Н.И. Колганова, Д.А. Сергеев, М.А. Зорина, Е.Е. Петрайкина, В.В. Горев. Клиническая, лабораторно-инструментальная характеристика, течение и терапия детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (6): 73–83.

Yu.Yu. Novikova^{1,2}, D.Yu. Ovsyannikov^{1–3}, A.A. Glazyrina^{1,2}, O.I. Zhdanova³, N.N. Zvereva³, M.A. Karpenko^{1,3}, E.S. Kryshova², S.Kh. Kurbanova², A.Yu. Rtishchev^{1,2,4}, R.F. Sayfullin⁴, A.V. Kharkin², I.O. Shchederкина², E.Yu. Bryksina⁵, P.I. Bogdan⁴, N.I. Kolganova¹, D.A. Sergeev⁴, M.A. Zorina⁴, E.E. Petryaykina^{1,2,4}, V.V. Gorev²

CLINICAL, LABORATORY-INSTRUMENTAL CHARACTERISTICS, COURSE AND THERAPY OF PEDIATRIC MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME ASSOCIATED WITH COVID-19

¹Peoples' Friendship University of Russia, ²Morozov Children's City Clinical Hospital,

³Children's clinical hospital of infectious diseases № 6, ⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, ⁵Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

The most severe manifestation of the new coronavirus infection COVID-19 in children is the multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). A systematic review of foreign publications as of July 25, 2020 contains an analysis of the disease course in 662 children with this syndrome and is used for comparison with the data obtained. Objective of the research: to characterize clinical manifestation, results of laboratory and instrumental studies, therapy, outcomes and consequences of the COVID-19-associated MIS-C, based on the observation of patients hospitalized to Morozov Children's City Clinical Hospital and Children's clinical hospital of infectious diseases № 6 from May 1 to September 15, 2020. Materials and methods: the pilot study included 32 children aged 9 months – 15 years with COVID-19-associated MIS-C, verified based on WHO criteria (2020), including symptoms of Kawasaki disease (KD), arterial hypotension/shock, laboratory and instrumental signs of heart damage, signs of coagulopathy, gastrointestinal symptoms, increased inflammation markers, COVID-19 markers. Results: the median age of patients was 6 years, boys predominated among the patients (66%), all patients had antibodies to SARS-CoV-2 (31 children of the IgG class); MIS-C manifested itself as a combination of KD symptom complex (75% of patients) with arterial hypotension/shock (28%), neurological (50%), respiratory (41%), gastrointestinal (59%) symptoms; macrophage activation syndrome (MAS) was verified in 16% of patients. Therapy included intravenous immunoglobulin (75%), systemic glucocorticosteroids (88%), anticoagulants (91%), vasoactive/vasopressor support (31%). In 38% of cases treatment was performed in intensive care unit; one child died. According to echocardiography, 16% of patients had coronariitis, ectasia, and coronary arteries aneurysms. Conclusion: COVID-19-associated MIS-C is characterized

by a severe course, cross-features with KD, shock syndrome with KD, MAS which requires intensive therapy and can cause acquired pathology of the cardiovascular system in children.

Keywords: COVID-19, children, multisystem inflammatory syndrome in children, Kawasaki disease, diagnosis, therapy.

Quote: Yu.Yu. Novikova, D.Yu. Ovsyannikov, A.A. Glazyrina, O.I. Zhdanova, N.N. Zvereva, M.A. Karpenko, E.S. Kryshova, S.Kh. Kurbanova, A.Yu. Rtishchev, R.F. Sayfullin, A.V. Kharkin, I.O. Shchederkina, E.Yu. Bryksina, P.I. Bogdan, N.I. Kolganova, D.A. Sergeev, M.A. Zorina, E.E. Petryaykina, V.V. Gorev. Clinical, laboratory-instrumental characteristics, course and therapy of pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky. 2020; 99 (6): 73–83.*

Первые сообщения о вспышке новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, приводящим к тяжелому острому респираторному синдрому, появились в декабре 2019 г. в Китае (провинция Хубэй, г. Ухань) [1]. Высокая скорость распространения заболевания по всему миру стала причиной пандемии COVID-19, объявленной ВОЗ 11 марта 2020 г. По состоянию на 18 сентября 2020 г. зарегистрировано 30 055 710 подтвержденных случаев заболевания и 933 433 летальных исхода [2]. В структуре заболеваемости COVID-19 доля детей невысока и составляет в разных странах 2–7% в зависимости от численности детей в общей популяции [3–5]. При этом согласно результатам систематического обзора, включающего 1065 пациентов в возрасте младше 19 лет, данная инфекция протекает у детей в основном с умеренными респираторными и общими симптомами или бессимптомно [6]. Аналогичные данные содержатся в описании серии наблюдений 728 китайских детей с подтвержденной COVID-19, из которых 55% переносили заболевание в легкой или бессимптомной форме [7]. По опыту ведения пациентов детского возраста с COVID-19 в нашей стране, заболевание у них протекает в подавляющем большинстве случаев легко, характеризуясь лишь поражением верхних дыхательных путей, либо бессимптомно [8–10]. Однако с марта 2020 г. на фоне пандемии COVID-19 в европейских странах (Италия, Франция, Швейцария, Великобритания) и США стали появляться сообщения о новом заболевании, ассоциированном с COVID-19, у детей, с выраженным гипервоспалительным ответом, соответствующим диагностическим критериям болезни Кавасаки (БК), а у ряда пациентов протекающим в виде синдрома токсического шока или миокардита с кардиогенным шоком. Единой терминологии для данного заболевания, ассоциированного с COVID-19, нет. В разных странах предложены следующие названия: «мультисистемный воспалительный синдром у детей», «педиатрический мультисистемный воспалительный синдром», «детский мультисистемный воспалительный синдром (ДМВС)» [11–16]. По состоянию на 25 июля 2020 г. в систематическом обзоре на основании 39 обсервационных исследований, опубликованных в зарубежной литературе, были проанализированы данные о 662 детях с ДМВС. На основании обобщения клинических

данных и результатов лабораторно-инструментальных методов обследования больных авторы пришли к заключению, что ДМВС – опасное системное инфекционное заболевание, характеризующееся воспалением крайней степени выраженности, лихорадкой, абдоминальными симптомами, конъюнктивитом и сыпью. Симптомы ДМВС обычно проявляются в период от 3 до 4 недель после заражения SARS-CoV-2, и у многих из них быстро развиваются шок и кардиореспираторная недостаточность, требующие лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). У детей с ДМВС часто (48%, 268 из 558 больных) имеются сопутствующие заболевания: избыточная масса тела/ожирение (50,8%), заболевания дыхательной системы (26,5%), заболевания иммунной системы/аллергические заболевания (17; 6,3%) и др. [17].

Цель настоящего исследования – клиническая, лабораторно-инструментальная характеристика, описание терапии, исходов и последствий ДМВС, ассоциированного с COVID-19, на основании наблюдений пациентов, госпитализированных в Морозовскую детскую городскую клиническую больницу (МДГКБ) и детскую инфекционную клиническую больницу № 6 (ДИКБ № 6) ДЗМ.

Материалы и методы исследования

Проведен метаанализ, в котором были использованы собственные первичные данные настоящего оригинального исследования и опубликованные (вторичные) результаты исследований, посвященные одной проблеме. Собственные первичные данные были получены в ходе проспективного многоцентрового открытого несравнительного пилотного исследования, которое было проведено на клинических базах кафедры педиатрии РУДН (МДГКБ, ДИКБ № 6). Размер выборки предварительно не рассчитывали. От всех родителей/законных представителей пациентов получено информированное согласие на включение ребенка в программу обследования, обработку его результатов и публикацию материалов.

Критерии включения: соответствие диагностическим критериям ДМВС ВОЗ, выписка из стационара на момент включения в исследование. Критерии исключения: несоответствие диагностическим критериям ДМВС ВОЗ; соответствие диагностическим критериям БК, но несо-

ответствие диагностическим критериям ДМВС ВОЗ; нахождение в стационаре на момент включения в исследование (табл. 1). Период включения в исследование – 1 мая – 15 сентября 2020 г. Исследование было пилотным, в связи с этим расчет необходимого объема выборки не проводили.

Всем детям проводили клиническое обследование, уточнение эпидемиологического анамнеза; выявление и идентификация специфических фрагментов РНК SARS-CoV-2 в мазках из верхних дыхательных путей методом полимеразной цепной реакции (ПЦР, использовали набор реагентов для выявления РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР «АмплиТест SARS-CoV-2») и серологическое обследование с определением специфических иммуноглобулинов классов IgM, IgG методом иммунохемилюминесцентного анализа Mindray; общий клинический и биохимический анализы крови, пульсоксиметрия; мониторинг артериального давления, эхокардиография (ЭхоКГ) с исследованием коронарных артерий (КА); у 31 ребенка – исследование коагулограммы, УЗИ органов брюшной полости; у 29 детей – рентгенография органов грудной клетки; у 19 – компьютерная томография органов грудной клетки (отмечалось снижение пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла», типичное для COVID-19, разной степени выраженности и давности); у 9 – определение сывороточной концентрации интерлейкина (ИЛ) 6. Для проведения трансторакальной ЭхоКГ использовали аппарат Philips iU 22 (США). Применяли режим одномерного и двухмерного изображения в сочетании с доплер-ЭхоКГ. Изучение структур сердца проводили из стандартных позиций, используя парастернальный, апикальный, субкостальный и супрастернальный доступы. Оценивали параметры морфологического и функционального состояния сердца – конечно-диастолический размер левого желудочка (ЛЖ), фракцию выброса (ФВ) ЛЖ. Для определения линейной скорости кровотока и выявления регургитантных потоков применяли доплер-ЭхоКГ. Под поражением КА понимали образование аневризмы или расширения КА. Локальное расширение сосуда считали аневризмой, если его диаметр составлял $\geq 2,5$ z-score (т.е. не менее чем на 2,5 стандартных отклонения превышал нормальный размер КА для площади тела пациента) или в $\geq 1,5$ раза превышал диаметр соседнего неизмененного участка КА. Если диаметр КА был больше нормы на большом протяжении без сегментарной аневризмы, сосуд считали расширенным (эктазия) [22]. Определение концентрации ИЛ-6 проводили методом иммунохемилюминесцентного анализа на анализаторе IMMULITE 2000 XPi (Siemens Healthcare Diagnostics, США – Германия) при помощи зарегистрированных наборов реагентов. На основании клинико-анамнестического и лабораторно-инструментального обследования определяли соответствие полученных результатов диагностическим критериям полной или неполной формы БК, шока при БК, синдрома активации макрофагов (САМ) (табл. 1).

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Учитывая распределение при-

знаков, отличное от нормального (критерий Шапиро–Уилка), при статистической обработке данных использовали методы непараметрической статистики, адекватные поставленным задачам. Количественные признаки описывали с помощью медиан и квартилей (Me [LQ; UQ]). Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона. При анализе четырехпольных таблиц при ожидаемом явлении хотя бы в одной ячейке менее 10 рассчитывали критерий χ^2 с поправкой Йетса. Если число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовали точный критерий Фишера. Сравнение медиан двух независимых выборок проводили при помощи критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Среди 32 наблюдаемых больных с ДМВС преобладали мальчики (21 ребенок, 66%), возраст пациентов – от 9 мес. до 15 лет (медиана возраста 6 [3; 10,5] лет), медиана койко-дня составила 13 [10; 18] суток. По этнической принадлежности больные распределялись следующим образом: европеоиды – 15 (47%), монголоиды – 6 (19%), другие (армяне, азербайджанцы, арабы, евреи) – 11 (34%). Положительный эпидемиологический анамнез по COVID-19 был у 18 (56%) больных. IgM и/или IgG к SARS-CoV-2 были выявлены у всех детей: IgM к SARS-CoV-2 – у 2 (6%), IgG – у 31 (97%), при этом ПЦР была отрицательной у всех пациентов. Выявление в повышенном титре IgG свидетельствует о перенесенной инфекции, ДМВС обычно развивается через 1–6 нед. от начала COVID-19. Полученные нами данные совпадают с наблюдениями пациентов с ДМВС во Франции, Швейцарии (n=35) и Великобритании (n=58), у большинства из которых (74 и 87% соответственно) определялись в повышенном титре IgG к SARS-CoV-2, в то время как IgM-антитела были обнаружены не более чем в 2% случаев [13, 14]. Показано, что IgG к SARS-CoV-2 могут иметь важное патогенетическое значение для развития «цитокинового шторма», лежащего в основе ДМВС, за счет стимулирующего влияния на продукцию провоспалительных цитокинов макрофагами [23]. Отсутствие в нашем исследовании пациентов с положительной ПЦР может быть обусловлено принципами маршрутизации больных COVID-19 в Москве. При подозрении на данную инфекцию при госпитализации в МДГКБ, ДИКБ № 6 проводилось исследование ПЦР, и при положительном результате пациенты переводились в другой стационар.

В табл. 2 представлена сравнительная характеристика по полу, возрасту, клиническим симптомам и терапии наблюдавшихся пациентов, включенных в настоящее исследование, и результатов систематического обзора 662 пациентов с ДМВС, описанных в мировой литературе

Диагностические критерии детского мультисистемного воспалительного синдрома, болезни Кавасаки, синдрома шока при болезни Кавасаки, синдрома активации макрофагов

<p>Мультисистемный воспалительный синдром у детей и подростков, ассоциированный с COVID-19 (ВОЗ) [18]</p> <p>Дети и подростки в возрасте от 0 до 19 лет И наличие двух из следующих проявлений:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) сыпь или двусторонний негнойный конъюнктивит или признаки воспалительных изменений слизистых оболочек и кожи (полость рта, верхние и нижние конечности) 2) артериальная гипотензия или шок 3) признаки миокардиальной дисфункции, перикардит, вальвулит или поражение коронарных артерий (результаты ЭхоКГ или повышенный уровень тропонина/NT-proBNP) 4) признаки коагулопатии (измененные протромбиновое время, активированное частичное тромбластиновое время, повышенный уровень D-димера) 5) острые желудочно-кишечные симптомы (диарея, рвота или боли в животе) И повышение уровня маркеров воспаления, таких как СОЭ, СРБ или прокальцитонин И исключение других инфекционных заболеваний, в том числе сепсиса, стафилококкового или стрептококкового токсического шока, И маркеры COVID-19 (ПЦР для обнаружения РНК SARS-CoV-2 или положительный серологический тест), или высокая вероятность контакта с пациентами с COVID-19
<p>Болезнь Кавасаки (Американская кардиологическая ассоциация) [19]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Лихорадка, часто до 40⁰ С и выше, длительностью минимум 5 дней (эссенциальный критерий) 2. Изменения слизистых оболочек, особенно ротовой полости и дыхательных путей, сухие, в трещинах губы; «земляничный» или «малиновый» язык, гиперемия губ и ротоглотки 3. Изменения кожи кистей, стоп, в том числе плотный отек, покраснение ладоней и подошв, часто – яркая эритема над мелкими суставами кистей и стоп в ранней фазе, а также генерализованное или локализованное шелушение в паховых областях и на подушечках пальцев рук и ног на 14–21-й день от начала заболевания 4. Изменения со стороны глаз, прежде всего двусторонняя инъекция сосудов склеры и конъюнктивы, без слезотечения и изъязвления роговицы; при осмотре глаза в проходящем свете может быть выявлен передний увеит 5. Увеличение размеров лимфоузлов (в 50% случаев), особенно шейных, чаще одиночный шейный болезненный лимфоузел диаметром более 1,5 см 6. Сыпь, которая появляется в первые несколько дней болезни и угасает через неделю; сыпь чаще диффузная, полиморфная – макулопапулезная, уртикарная, скарлатиноподобная или кореподобная без везикул или корочек <p>Полная форма БК: 5 из 6 критериев (обязательна лихорадка), или 4 критерия + аневризмы коронарных артерий Неполная форма БК: при меньшем количестве критериев при наличии признаков поражения сердца</p>
<p>Синдром шока при болезни Кавасаки [20]</p> <ul style="list-style-type: none"> • артериальная гипотензия • снижение систолического артериального давления на 20% и более от возрастной нормы • клинические признаки периферической гипоперфузии
<p>Синдром активации макрофагов (синонимы: вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, гемофагоцитарный синдром) при системном варианте ювенильного идиопатического артрита [21]</p> <p>Уровень ферритина сыворотки крови >684 нг/мл И 2 из следующих признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> • число тромбоцитов крови $\leq 180 \times 10^9 / \text{л}$ • уровень аспартатаминотрансферазы сыворотки крови >48 Ед/л • уровень триглицеридов сыворотки крови >156 мг/дл • уровень фибриногена крови ≤ 360 мг/дл

[17]. Собственные данные и данные систематического обзора литературы были сопоставимы по полу пациентов ($p=0,140$). На рисунке представлены изменения со стороны кожи и слизистых оболочек у наблюдаемых нами пациентов (см. рисунок).

При анализе данных, представленных в табл. 2, можно видеть определенные различия в частоте ряда клинических проявлений ДМВС в собственной группе пациентов и по результатам систематического обзора. Клиническая картина заболевания у наблюдаемых нами пациентов статистически значимо чаще соответствовала диагностическим критериям БК ($p<0,05$). Одним из объяснений данных различий может быть статистически значимая разница в возрасте пациентов в сравниваемых группах ($p<0,001$). Например, при БК в исследовании А.В. Торбьяк

(2016) была установлена возраст-специфическая клиническая манифестация заболевания, зависимость от возраста частоты формирования аневризм КА [24]. Очевидно, данный вопрос требует дальнейшего изучения при ДМВС. Так, в исследовании Е.М. Dufort и соавт., где были проанализированы данные 99 госпитализированных пациентов разного возраста (до 5 лет – 31, 6–12 лет – 42, 13–20 лет – 26 больных) с ДМВС в штате Нью-Йорк (США), было показано, что частота кожных и кожно-слизистых, гастроинтестинальных, неврологических проявлений данного синдрома, миокардита и симптомов БК зависит от возраста. У детей в возрасте до 5 лет чаще, по сравнению с другими возрастными группами, регистрировались кожные и кожно-слизистые симптомы (87%), симптомы БК (48%), в то время как у подростков ДМВС чаще



Рисунок. Кожные изменения у пациентов с детским мультисистемным воспалительным синдромом (собственные наблюдения): а – ливедо у мальчика 3 лет; б – кореподобная сыпь, отечность и эритема стоп у мальчика 1 года; в – отечность и эритема ладоней у девочки 10 лет.

манifestировал в виде миокардита (73%) или неврологических симптомов (39%) [25].

Поражения легких у пациентов с ДМВС не были первичными проявлениями COVID-19, респираторные симптомы (тахипноэ, одышка, десатурация, потребность в ИВЛ) развились вследствие тяжелого шока, что согласуется с данными литературы и результатами, полученными при проведении метаанализа ($p=0,338$) [5, 17]. Особого внимания заслуживает неврологическая симптоматика у наблюдаемых пациентов с ДМВС. У половины больных отмечались менингеальные симптомы, им потребовалось проведение люмбальной пункции.

Ниже представляем соответствующее клиническое наблюдение.

У 14-летней девочки повышенного питания (индекс массы тела $23,8 \text{ кг/м}^2$) с ДМВС, осложненным шоком, САМ (уровень ИЛ-6 в сыворотке крови составлял 112 пг/мл , норма – $0-6,4 \text{ пг/мл}$) возникло поражение ЦНС, которое было представлено следующими симптомами: нарушение сознания (оценка по шкале комы Глазго 13–14 баллов), диффузная слабость, менингизм, однократно симптоматические генерализованные судороги. Очаговой неврологической симптоматики ни в острый, ни в подострый периоды заболевания не выявлялось. В спинномозговой жидкости отмечался лимфоцитарный цитоз ($108/3$ клеток, лимфоциты 77%, повышение уровня белка до $1,2 \text{ г/л}$). При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга были выявлены картина обеднения сосудистого рисунка дистальных ветвей обеих средних мозговых артерий (указанные изменения были расценены как поражение дистальной части сосудистого русла по типу артериита, типичного для БК), признаки гипоплазии левой задней мозговой артерии; в кортикальных отделах лобных и теменных долей обоих полушарий выявлялись единичные участки размерами $10-15-20 \text{ мм}$ измененного магнитно-резонансного сигнала, гиперинтенсивного в режимах FLAIR (режим инверсии-восстановления с редукцией сигнала от свободной жидкости), DWI (диффузионно-взвешенные изображения); аналогичные участки размерами более 20 мм выявлялись в обоих полушариях мозжечка. Таким образом, была верифицирована МРТ-картина множественных участков структурных изменений в коре больших полушарий и мозжечке ишемического характера на фоне имеющейся сосуди-

стой патологии. На основании проведенного обследования был установлен диагноз «серозный менингит, артериит церебральных сосудов». При контрольном МРТ-исследовании, выполненном через 10 дней, на фоне терапии глюкокортикостероидами отмечался полный регресс изменений в белом веществе головного мозга, сохранялось обеднение сосудистого рисунка, но без ограничения диффузии. С учетом основного диагноза, положительной динамики на МРТ, отсутствия неврологической симптоматики, лабораторных данных, проводимой антикоагулянтной терапии повторная люмбальная пункция не проводилась из-за высокого риска кровотечений. Судороги были расценены как симптоматические (по данным электроэнцефалографии эпилептиформной активности не выявлено), противосудорожная терапия проводилась ситуационно.

В данном клиническом наблюдении пациентки с ДМВС генез неврологической манифестации заболевания и изменений на МРТ головного мозга имеет, по всей вероятности, сложный механизм и может с учетом описания поражения ЦНС при COVID-19 быть связан с такими факторами, как: 1) воспалительное поражение сосудистой стенки с последующим изменением церебрального кровотока и развитием ишемии; 2) массивное выделение цитокинов и хемокинов, что может изменить проницаемость гематоэнцефалического барьера (активация каскада воспаления); 3) гипоксическое поражение головного мозга на фоне дыхательных нарушений; 4) развитие ишемии на фоне изменения церебральной гемодинамики при поражении сердца (миокардит) и снижении артериального давления; 5) воздействие вируса.

С учетом инфекционного, воспалительно-го патогенеза ДМВС с развитием нарушений гемостаза, имеющейся иммунной дисрегуляции пациентам назначали соответствующую терапию (табл. 2), рекомендуемую при данном заболевании международными и отечественными согласительными документами [26–28]. При статистическом анализе терапевтических подходов в собственной серии наблюдений и по данным систематического обзора получены следующие данные: частота применения иммуноглобулина для внутривенного введения была сопоставимой ($p=0,979$), в то время как глюкокортикостероиды, антикоагулянты в нашей выборке применялись значительно чаще ($p<0,001$). В нашей

Сравнительная характеристика демографических данных, клинической манифестации и терапии пациентов с ДМВС на основании собственных наблюдений и результатов систематического обзора, количество пациентов, абс. (%)

Признаки	Собственные данные, n=32	Систематический обзор [17], n=662	P
Демографическая характеристика			
Медиана/средний возраст, годы	6	9,3	<0,001*
Мальчики	21 (66%)	346 (52,3%)	0,140
Девочки	11 (34%)	316 (47,7%)	–
Клиническая характеристика			
<i>Диагностические критерии болезни Kawasaki</i>			
Лихорадка	32 (100%)	662 (100%)	1,000
Склерит, конъюнктивит	30 (94%)	343 (51,8%)	<0,001*
Поражение слизистой оболочки губ и полости рта (хейлит, гингивит, глоссит)	21 (66%)	–	–
Хейлит	–	216 (32,6%)	–
Глоссит	–	31 (4,7%)	–
Сыпь	24 (75%)	372 (56,2%)	0,036*
Шейная лимфаденопатия	13 (41%)	92 (13,9%)	<0,001*
Поражение кистей и стоп (эритема, отек, шелушение)	18 (56%)	128 (19,3%)	<0,001*
<i>Неврологические нарушения</i>			
Менингит, менингизм	16 (50%)	–	–
Головная боль, головокружение	–	129 (19,5%)	–
Сонливость, вялость, беспокойство, изменение психического состояния	–	66 (10,0%)	–
<i>Респираторные симптомы</i>			
Кашель, одышка, снижение SpO ₂	13 (41%)	–	0,338
Одышка	–	121 (18,3%)	–
Кашель	–	86 (13,0%)	–
<i>Симптомы поражения желудочно-кишечного тракта</i>			
Тошнота, рвота, диарея, боли в животе	19 (59%)	–	–
Боли в животе, диарея	–	488 (73,7%)	–
Рвота	–	452 (68,3%)	–
Отсутствие аппетита	–	73 (11,0%)	–
Терапия			
Иммуноглобулин для внутривенного введения	24 (75%)	506 (76,4%)	0,979
Системные глюкокортикостероиды	28 (88%)	347 (52,3%)	<0,001*
Антикоагулянты	29 (91%)	172 (25,9%)	<0,001*
Анакинра (ингибитор ИЛ-1)	0 (0%)	56 (8,5%)	>0,05
Тоцилизумаб или силтуксимаб (ингибитор ИЛ-6)	0 (0%)	40 (6,0%)	>0,05
Инфликсимаб (ингибитор фактора некроза опухоли α)	0 (0%)	8 (1,2%)	>0,05
В условиях ОРИТ	12 (38%)	470 (71,0%)	<0,001*
Вазоактивная/вазопрессорная поддержка	10 (31%)	347 (52,3%)	0,02*
Искусственная вентиляция легких	2 (6%)	147 (22,2%)	0,055
Экстакорпоральная мембранная оксигенация	0 (0%)	29 (4,4%)	>0,05

серии наблюдений с учетом ответа на системные глюкокортикостероиды (пульс-терапия метилпреднизолоном, терапия дексаметазоном при серозном менингите) потребности в назначении генно-инженерных биологических препаратов не было. Наблюдаемые нами пациенты нуждались в вазопрессорной поддержке и находились в ОРИТ статистически значимо реже по сравнению с больными, включенными в систематический обзор ($p < 0,05$).

В табл. 3 и 4 представлены лабораторно-инструментальная характеристика наблюдаемых пациентов с ДМВС, соответствие пациентов диагностическим критериям БК, синдрома шока при БК, САМ (табл. 1), структура исходов и

последствий. Проведено сравнение с результатами серий наблюдений пациентов с ДМВС в зарубежных публикациях [11–14] и обобщенных в систематическом обзоре [17]. Можно видеть отмеченный и в других исследованиях [11–14, 29] перекрестный характер не только клинической манифестации (см. табл. 2), но и изменений в общем клиническом и биохимическом анализе крови, воспалительных маркеров и ЭхоКГ при ДМВС с БК и САМ. Это может свидетельствовать о перекрестной мультиморбидности (overlap syndrome) ДМВС с БК, САМ, под которой понимают наличие у пациента комплекса заболеваний с общим патогенетическим механизмом, когда первичное заболевание неясно [30].

Результаты лабораторных исследований пациентов с ДМВС

Показатели	Количество обследованных пациентов	Me [LQ; UQ]	Референтные значения
Гемограмма			
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	32	11,1 [8,4; 13,1]	Зависят от возраста детей
Нейтрофилы, %	32	78,2 [66,7; 85,7]	
Лимфоциты, %	32	16,3 [9,2; 23,8]	
Гемоглобин, г/л	32	112,0 [99,0; 122,5]	
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	32	178,5 [111; 319,5]	
СОЭ, мм/ч	32	39,5 [25,5; 72,5]	
Биохимический анализ крови			
Альбумин, г/л	32	28,8 [25,7; 32,0]	35–52
Креатинин, мкмоль/л	31	55,2 [35,2; 68,0]	45–105
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	32	33,6 [26,0; 68,6]	8–45
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	31	33,0 [18,3; 89,0]	0–45
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	31	229,0 [213,0; 317,0]	110–295
Тропонин, пг/мл	32	24,3 [6,5; 59,2]	0–10
Воспалительные маркеры			
С-реактивный белок, мг/л	32	121,1 [87,7; 239,0]	0–10
Ферритин, мкг/л	30	275,9 [165,9; 380,0]	6–320
Прокальцитонин, нг/мл	28	1,99 [1,16; 9,42]	0–0,5
ИЛ-6, пг/мл	9	17,6 [3,6; 112,0]	0–6,4
Коагулограмма			
Фибриноген, г/л	31	4,8 [4,1; 6,0]	1,77–4,2
D-димер, мг/л	29	1,0 [0,7; 3,0]	0–0,29

Таблица 4

Сравнительная лабораторно-инструментальная характеристика пациентов с ДМВС и исходов на основании собственных и литературных данных, количество пациентов, доля (%)

Признаки	Собственные данные (n=32)	Данные литературы, систематического обзора [источник]	P
Лабораторные маркеры ДМВС			
Нейтрофилез	31/32 (97%)	229/289 (79,2%) [11–14]	0,03*
Лимфоцитопения	25/32 (78%)	216/254 (85,0%) [11, 12, 14]	0,451
Увеличение СОЭ	26/32 (81%)	151/194 (77,8%) [11, 12]	0,84
Повышение С-реактивного белка	32/32 (100%)	274/289 (94,8%) [11–14]	>0,05
Гипоальбуминемия	30/32 (94%)	199/237 (83,9%) [12, 14]	0,232
Повышение лактатдегидрогеназы	10/31 (32%)	41/41 (100%) [14]	<0,001*
Повышение прокальцитонина	28/28 (100%)	26/26 (100%) [13]	1,000
Повышение фибриногена	23/31 (74%)	208/247 (84,2%) [11, 12, 14]	0,251
Повышение D-димера	27/29 (93%)	205/269 (76,2%) [11–14]	0,065
Повышение ферритина	27/30 (90%)	180/253 (71,1%) [11, 12, 14]	0,048*
Повышение ИЛ-6	6/9 (67%)	17/23 (74%) [11, 13]	>0,05
Соответствие критериям САМ	5/32 (16%)	5/10 (50%) [11]	<0,05*
Лабораторно-инструментальные маркеры поражения сердца			
Артериальная гипотензия/шок	9/32 (28%)	398/662 (60,1%) [17]	<0,001*
Снижение ФВ ЛЖ	16/32 (50%)	262/581 (45,1%) [17]	0,588
Коронариит, эктазии, аневризмы КА	5/32 (16%)	31/273 (11,3%) [11–14]	>0,05
Перикардит	11/32 (34%)	145/662 (22%) [17]	0,152
Повышение тропонина	25/32 (78%)	151/247 (61,1%) [11–14]	0,061
Соответствие диагностическим критериям БК и синдрома шока при БК			
Соответствие БК	24/32 (75%)	132/289 (45,7%) [11–14]	0,002*
Соответствие полной форме БК	15/32 (47%)	50/289 (17,3%) [11–14]	<0,001*
Соответствие неполной форме БК	9/32 (28%)	82/289 (28,3%) [11–14]	0,86
Соответствие синдрому шока при БК	7/32 (22%)	39/103 (37,9%) [11, 13, 14]	0,096
Исходы			
Выздоровление	31/32 (97%)	651/662 (98,3%) [17]	>0,05
Летальный исход	1/32 (3%)	11/662 (1,7%) [17]	

При исследовании лабораторных и инструментальных маркеров ДМВС данные нашего

исследования по большинству показателей оказались сопоставимыми с данными системати-

Заключение

ческого обзора ($p > 0,05$) [11–14]. Исключение составили такие состояния, как артериальная гипотензия и шок, которые регистрировали статистически значимо реже у наших пациентов, что может быть связано с различными критериями включения в различных публикациях, вошедших в систематический обзор ($p < 0,001$).

У половины (16 из 32) наблюдаемых нами пациентов с ДМВС при проведении ЭхоКГ были зарегистрированы снижение (менее 60%) ФВ ЛЖ (медиана 61 [56,5; 69,5] %), а также коронарит, эктазии и аневризмы КА у 5 (16%). Сопоставимая частота кардиальных изменений при ДМВС была установлена М. Ahmed и соавт. в систематическом обзоре ($p > 0,05$) [17]. Вместе с тем для окончательного суждения о частоте формирования аневризм КА в исходе ДМВС, не случайно при первых описаниях названного Кавасаки-подобным заболеванием [11], необходимы дальнейшие катамнестические наблюдения пациентов [5, 17]. По данным УЗИ органов брюшной полости, у 7 (23%) из 31 больных была верифицирована брыжеечная лимфаденопатия, 2 детям проводилась лапароскопия. Z. Belhadjer и соавт. сообщают о сходной частоте (2 из 35 детей) диагностической лапароскопии при ДМВС в своей серии наблюдений [13]. При аутопсии у одной погибшей девочки (подробное описание представлено в нашей публикации в данном номере журнала) были получены морфологические подтверждения мультисистемного воспалительного поражения, системного васкулита сосудов мелкого и среднего калибра [16]. Возможность ДМВС необходимо учитывать при анализе летальных случаев, ассоциированных с COVID-19, в особенности при обнаружении патологии со стороны сердечно-сосудистой системы при жизни или посмертно. Доли выздоровления и летальных исходов, полученные в нашем исследовании, были сопоставимы с данными, полученными в систематическом обзоре ($p > 0,05$) [17].

Среди наблюдаемых нами больных с ДМВС 24 из 32 соответствовали диагностическим критериям БК, из них полная форма БК была диагностирована у 15 (47%) детей, неполная форма – у 9 (28%), синдром шока при БК – у 7 (22%) пациентов. По результатам статистического анализа, соответствие критериям БК, в частности ее полной формы, наблюдалось значительно чаще у пациентов нашей выборки ($p < 0,05$), тогда как частота соответствия критериям неполной формы БК и синдрома шока при БК были сопоставимы ($p = 0,860$ и $p = 0,096$ соответственно).

Ограничением данного исследования было отсутствие расчета необходимого объема выборки, так как данное исследование является пилотным. Кроме того, не изучали сопутствующие заболевания у детей с ДМВС, которые могли быть предрасполагающими факторами для развития ДМВС.

Представленная первая в нашей стране серия собственных клинических наблюдений 32 пациентов с ДМВС наглядно демонстрирует, что данный синдром, ассоциированный с COVID-19, являющийся аналогом «цитокинового шторма» у взрослых пациентов, о чем свидетельствует существенное повышение сывороточной концентрации ИЛ-6 у $\frac{2}{3}$ из обследованных больных, можно отнести к наиболее тяжелому, системному проявлению новой коронавирусной инфекции у детей в связи с перекрестными с БК (75%), САМ (16%), шоком при БК (22%) клинической манифестацией и лабораторно-инструментальной характеристикой заболевания. Пациенты с ДМВС нуждаются в многопрофильной медицинской помощи, интенсивной терапии, командном мультидисциплинарном подходе, углубленном лабораторно-инструментальном обследовании и мониторинге [15, 16]. Проведенный анализ обосновывает потребность для пациентов, перенесших ДМВС, катамнестического наблюдения в связи с риском поражения КА, отмеченного у 16% больных. Основываясь на диагностических критериях заболевания, очень важно его своевременно диагностировать, отличать от БК в связи с более тяжелым течением, оказанием помощи большей части (38%) пациентов в условиях ОРИТ, различиями терапевтических подходов, носящих при ДМВС персонифицированный характер [27, 28]. При подозрении на ДМВС обязательны мониторинг артериального давления, выполнение ЭхоКГ, в том числе в динамике. Проблема МВС при COVID-19 не ограничивается детским возрастом. В настоящее время описаны серии наблюдений данного синдрома у взрослых [31], подобно тому, как и БК в редких случаях встречается у взрослых [32]. Требуется накопление и обобщение опыта ведения таких пациентов в нашей стране, как это происходит в других развитых странах мира, определение частоты ДМВС в структуре пациентов детского возраста с COVID-19 в целом и в зависимости от возраста с учетом уже установленных возрастных особенностей течения COVID-19 и ДМВС [25, 33, 34], совершенствование терапевтических подходов с учетом возможной гетерогенности пациентов с ДМВС [13], изучение катамнеза пациентов, определение риска формирования приобретенной сердечно-сосудистой патологии.

Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Финансирование: исследование выполнено в рамках инициативной научно-исследовательской работы Медицинского института РУДН по теме № 031216-0-000 «Изучение клинико-патогенетических аспектов приобретенных и врожденных заболеваний дыхательной системы у детей».

Конфликт интересов: все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

Примечание издателя: ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

Authors contribution: all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

Funding: the study was performed as part of the initiative research work of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia on topic № 031216-0-000 «Study of the clinical and pathogenetic aspects of acquired and congenital diseases of the respiratory system in children».

Competing interests: the authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note: Pediatrics LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Novikova Yu.Yu.  0000-0001-6164-027X
 Ovsyannikov D.Yu.  0000-0002-4961-384X
 Glazyrina A.A.  0000-0002-2397-3484
 Zvereva N.N.  0000-0003-2699-0439
 Karpenko M.A.  0000-0001-7937-722X
 Kryshova E.S.  0000-0001-5755-6470
 Kurbanova S.Kh.  0000-0003-0509-1055
 Rtishchev A.Yu.  0000-0002-1456-8073
 Sayfullin R.F.  0000-0003-0191-3728
 Kharkin A.V.  0000-0001-5571-2695
 Shchederkina I.O.  0000-0002-2302-1205
 Bryksina E.Yu.  0000-0003-3495-3435
 Bogdan P.I.  0000-0002-9861-2413
 Kolganova N.I.  0000-0001-6923-6060
 Sergeev D.A.  0000-0003-4418-6030
 Zorina M.A.  0000-0001-8145-1847
 Petryaykina E.E.  0000-0002-8520-2378
 Gorev V.V.  0000-0001-8272-3648

Литература

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395: 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/wou-18-september-2020-cleared.pdf?sfvrsn=be6111c8_2 (дата обращения: 30.09.2020)
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323 (13): 1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648
- CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus disease 2019 in children. United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Apr 10; 69 (14): 422–426. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4> (дата обращения: 01.09.2020).
- Ирфан О., Танг К., Ариу М., Бхутта З.А. Эпидемиология, характеристика и влияние COVID-19 на детей, подростков и беременных женщин. *Педиатрическая фармакология*. 2020; 17 (4): 352–359. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i4.2168>
- Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, et al. Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. *JAMA Pediatr*. 2020 Apr 22. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1467. Epub ahead of print.
- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020; 145 (6): e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
- Рушинова Д.С., Никонов Е.Л., Намазова-Баранова Л.С., Глазкова Г.П., Вишнева Е.А., Кайтукова Е.В., и др. Первые результаты наблюдения за детьми, переболевшими COVID-19 в Москве. *Педиатрическая фармакология*. 2020; 17 (2): 95–102. doi: 10.15690/pf.v17i2.2095.
- Усков А.Н., Лобзин Ю.В., Рычкова С.В., Бабаченко И.В., Федоров В.В., Улханова Л.У., и др. Течение новой коронавирусной инфекции у детей: некоторые аспекты мониторинга заболеваемости и анализа легальности. *Журнал инфектологии*. 2020; 12 (3): 12–20. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-12-20.
- Дондурей Е.А., Исанкина Л.Н., Афанасьева О.И., Титева А.В., Вишнева Т.В., Кондратьев В.А., и др. Характеристика COVID-19 у детей: первый опыт работы в стационаре Санкт-Петербурга. *Журнал инфектологии*. 2020; 12 (3): 56–63. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-56-63.
- 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 Jun 6; 395 (10239): 1771–1778. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
- Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N. Engl. J. Med*. 2020 Jul 23; 383 (4): 334–346. doi: 10.1056/NEJMoa2021680. Epub 2020 Jun 29.
- Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020 May 17. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360. Epub ahead of print.
- Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. 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.
- Кантемирова М.Г., Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю., Курбанова С.Х., Глазырина А.А., Коровина О.А., и др. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): актуальная информация и клиническое наблюдение. *Педиатрическая фармакология*. 2020; 17 (3): 219–229. doi: 10.15690/pf.v17i3.2126.
- Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю., Абрамов Д.С., Глазырина А.А., Зверева Н.Н., Кантемирова М.Г., и др. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): учебное пособие. Д.Ю. Овсянников, Е.Е. Петрайкин, ред. М.: РУДН, 2020; 62.
- Ahmed M, Advanib S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *E Clinical Medicine*. 2020 Sep; 26: 100527. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100527.
- World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (дата обращения: 01.06.2020).
- McCordle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135 (17): e927–e999. doi: 10.1161/CIR.0000000000000484.
- Kanegaye JT, Wilder MS, Molhara D, Frazer JR, Pancheri J, Tremoulet AH, et al. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics*. 2009 May; 123 (5): e783–789. doi: 10.1542/peds.2008-1871.
- Ravelli A, Minoia F, Davi 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. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68 (3): 566–576. doi: 10.1002/art.39332.
- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment and long-term management of Kawasaki disease: a statement for

health professionals from the committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*. 2004; 110 (17): 2747–2771. doi: 10.1161/01.CIR.0000145143.19711.78.

23. Hoepel W, Chen H-J, Allahverdiyeva S, Manz X, Aman J, Bonta P, et al. Anti-SARS-CoV-2 IgG from severely ill COVID-19 patients promotes macrophage hyper-inflammatory responses. *bioRxiv preprint*. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.13.190140> (дата обращения: 14.07.2020).

24. Торбьяк А.В. Возрастные особенности синдрома Кавасаки: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2016: 25.

25. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N. Engl. J. Med.* 2020 Jul 23; 383 (4): 347–358. doi: 10.1056/NEJMoa2021756. Epub 2020 Jun 29.

26. Александрович Ю.С., Алексеева Е.И., Бахрадзе М.Д., Баранов А.А., Батышева Т.Т., Вашакмадзе Н.Д., и др. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. Версия 2. Педиатрическая фармакология. 2020; 17 (3): 187–212. doi: 10.15690/pf.v17i3.2123.

27. Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, Alibrahim OS, McGreevy MB, Prout AJ, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog. Pediatr. Cardiol.* 2020 May 23: 101232. Epub ahead of print. doi: 10.1016/j.ppedcard.2020.101232.

28. Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in

COVID-19. Developed by the ACR MIS-C and COVID-19 Related Hyperinflammation Task Force. <https://www.rheumatology.org> (дата обращения: 18.06.2020).

29. Yue-Hin Loke, Charles I. Berul, Ashraf S. Harahsheh. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Is There a Linkage to Kawasaki Disease? *Trends Cardiovasc. Med.* 2020 Oct; 30 (7): 389–396. doi: 10.1016/j.tcm.2020.07.004. Epub 2020 Jul 20. (дата обращения: 20.09.2020).

30. Дранкина О.М., Шуртов А.М., Ефремова Е.В. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз – синонимы или разные понятия? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (2): 65–69. doi: 10.15829/1728-8800-2019-2-65-69.

31. Morris SB, Schwartz NG, Patel P, Abbo L, Beauchamps L, Balan S, et al. 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.

32. Gornard-Mennesson E, Landron C, Dauphin C, Epaulard O, Petit C, Green L, et al. Kawasaki disease in adults: report of 10 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2010 May; 89 (3): 149–158. doi: 10.1097/MD.0b013e3181df193c.

33. Мелехина Е.В., Горелов А.В., Музыка А.Д. Клинические особенности течения COVID-19 у детей различных возрастных групп. Обзор литературы к началу апреля 2020 года. Вопросы практической педиатрии. 2020; 15 (2): 7–20. doi: 10.20953/1817-7646-2020-2-7-20.

34. Фурман Е.Г. Коронавирусная инфекция COVID-19 и дети. Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (3): 245–251. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-3-245–251.

© Коллектив авторов, 2020

DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-83-90
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-83-90>

Н.Ю. Кан¹, А.А. Мухина¹, Ю.А. Родина¹, Н.Б. Кузьменко¹, Е.А. Деоргиева¹,
А.Л. Козлова¹, Е.В. Дерунапа¹, А.А. Роппельт¹, А.Л. Хорева¹, А.А. Моисеева¹,
В.И. Бурлаков¹, Е.А. Викторова¹, О.А. Швец¹, З.А. Нестеренко¹, Е.А. Латышева²,
Т.В. Латышева², Е.А. Фролов², Р.Н. Кузнецова³, А.А. Тоголян³, А.М. Миличкина³,
Е.В. Власова⁴, Н.В. Зиновьева⁵, С.Б. Зимин⁵, А.К. Константинова⁶, О.А. Рычкова⁷,
К.П. Кузьмичева⁷, Е.Н. Семенюк⁸, Д.С. Фомина⁹, И.В. Фисюн¹⁰, О.С. Селезнева¹¹,
Г.А. Новичкова¹, А.Ю. Щербина¹

ТЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ ИММУНОДЕФИЦИТНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ

¹ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ,

²ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва, ³ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», г. Санкт-Петербург,

⁴ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1», г. Екатеринбург, ⁵ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ», ⁶ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», г. Москва, ⁷ФГБОУ ВО «Тюменский медицинский университет» МЗ РФ, ⁸ГБУЗ ТО «Областная инфекционная клиническая больница», г. Тюмень, ⁹Центр аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», г. Москва, ¹⁰ГБУЗ Орловской Области «НКМЦ им. З.И. Круглой», г. Орел,

¹¹ГБУЗ РО «Областная детская клиническая больница», г. Ростов-на-Дону, РФ

Контактная информация:

Кан Нелли Юрьевна – к.м.н., врач отделения иммунологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: (495) 287-65-70, доб. 6232,
E-mail: nkan123@yandex.ru
Статья поступила 3.11.20,
принята к печати 24.11.20.

Contact Information:

Kan Nelly Yurievna – MD, PhD, doctor of Immunology Department, National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev
Address: Russia, 117997, GSP7, Moscow, ul. Samory Mashela, 1
Phone: (495) 287-65-70, ext. 6232,
E-mail: nkan123@yandex.ru
Received on Nov. 3, 2020,
submitted for publication on Nov. 24, 2020.