

М.Г. Кантемирова^{1,2}, Ю.Ю. Новикова^{1,2}, Д.Ю. Овсянников^{1,2},
С.Х. Курбанова^{1,2}, А.А. Глазырина^{1,2}, О.А. Коровина^{1,2}, А.А. Рахалина²,
Ю.В. Романова², А.Ю. Ртищев^{2,3}, А.В. Харькин², Е.Е. Петряйкина^{1,2}

¹ Российский университет дружбы народов Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): актуальная информация и клиническое наблюдение

Контактная информация:

Кантемирова Марина Григорьевна — к.м.н., первый заместитель директора Медицинского института РУДН, доцент кафедры педиатрии Медицинского института РУДН, консультант кардиолог МДГКБ ДЗМ

Адрес: Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8, тел.: +7 (499) 936-86-20, E-mail: kantemirova60@mail.ru

Статья поступила: 17.05.2020, принята к печати: 17.06.2020

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) в большинстве случаев у детей протекает легче, чем у взрослых. Однако, начиная с марта 2020 г., из ряда европейских стран и США стали поступать сообщения о детях с новым заболеванием, имеющим признаки болезни Кавасаки (БК) и синдрома токсического шока (СТШ), получившим одно из названий — детский мультисистемный воспалительный синдром (ДМВС), ассоциированный с COVID-19. **Цель работы.** Обобщение актуальной информации о данном заболевании. **Материалы и методы.** Поиск информации в базе данных PubMed, на сайтах CDC (США) и ВОЗ, анализ истории болезни наблюдавшегося пациента с ДМВС. **Результаты.** Проанализированы клиническая и лабораторно-инструментальная манифестация и исходы ДМВС у 120 детей из Италии, Франции, Швейцарии, Англии, США, имеющего сходные черты. Приведены предлагаемые международные диагностические критерии заболевания в сопоставлении с критериями фенотипически сходных заболеваний (БК, синдром шока при БК, СТШ стафилококковой и стрептококковой этиологии, синдром активации макрофагов), клиническое наблюдение пациента, алгоритм оценки и ведения больных с ДМВС.

Ключевые слова: детский мультисистемный воспалительный синдром, COVID-19, болезнь Кавасаки, дети, клиническое наблюдение

Для цитирования: Кантемирова М.Г., Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю., Курбанова С.Х., Глазырина А.А., Коровина О.А., Рахалина А.А., Романова Ю.В., Ртищев А.Ю., Харькин А.В., Петряйкина Е.Е. 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

ВВЕДЕНИЕ

В конце декабря 2019 г. в Ухане (провинция Хубэй, Китай) зафиксирована вспышка новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, приводящим к тяжелому острому респираторному синдрому [1]. 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила пандемию COVID-19. По состоянию на 12 июня 2020 г. зарегистрировано 7410510 подтвержденных случаев заболевания и 418294 летальных исхода [2]. Доля заболевших детей невысока. Так, по данным Z. Wu и соавт., в Китае среди 72314 случаев COVID-19 на детей в возрасте младше 10 лет и 11-18 лет приходилось менее 1% (416 и 549 случаев соответственно) [3]. В отчете Центров по контролю и профилактике

заболеваний США (CDC) сообщается, что среди 150000 лабораторно подтвержденных случаев COVID-19 в период с 12 февраля по 2 апреля 2020 г. пациентов младше 18 лет было 2572 (1,7%) [4]. Клинические проявления у детей, как правило, менее тяжелые, чем у взрослых. Более чем в 90% случаев COVID-19 протекает у детей бессимптомно, в легкой или среднетяжелой форме [5, 6]. Частота госпитализаций среди детей также невелика. Так, по данным отчета CDC, в США этот показатель был почти в 2 раза ниже (5,7% против 10% у взрослых), включая меньшее количество случаев поступления в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [4]. Однако, начиная с марта 2020 г., на фоне пандемии COVID-19 в странах Европы (Италия, Франция,

Швейцария, Великобритания) и США стали появляться сообщения о вспышках заболевания, соответствующего критериям болезни Кавасаки (БК), сопровождавшегося развитием выраженного гиперовоспалительного ответа, связанного с инфицированием SARS-CoV-2, у ранее здоровых детей. У некоторых детей наблюдались признаки синдрома токсического шока (СТШ), миокардита с кардиогенным шоком. В связи с тем, что данное заболевание ранее не было описано, в публикациях встречались такие названия как «Кавашок (Kawashocky)», «Коронасаки (Coronasacki)», «гиперовоспалительный шок у детей с COVID-19», «Кавасаки-подобное заболевание (КПЗ, KLD)», «педиатрическое COVID-19-ассоциированное воспалительное заболевание (PCAID)», «педиатрический мультисистемный воспалительный синдром (PMIS)», «мультисистемный воспалительный синдром у детей (MIS-C)» [5, 7, 8]. Цель настоящей публикации — обобщение актуальной информации о детском мультисистемном воспалительном синдроме (ДМВС, данный термин представляется по нашему мнению наиболее адекватным и удобным для практического применения), ассоциированном с COVID-19, его манифестации, диагностических критериях, диагностическом и терапевтическом алгоритме.

Материалы и методы

Выполнен поиск информации, посвященной ДМВС, ассоциированному с COVID-19, в базе данных PubMed (критерии поиска: case reports, clinical study, clinical trial, review papers), сайтах CDC и ВОЗ по запросам «Kawasaki disease», «Kawasaki-like disease», «COVID-19», «SARS-CoV-2», «COVID-19 in children», «Multisystem Inflammatory Syndrome», «Kawasaki disease shock syndrome», «Cardiac involvement with COVID-19». Проведен анализ истории болезни ребенка, госпитализированного в Морозовскую детскую городскую клиническую больницу (МДГКБ) в мае 2020 г. с данным синдромом.

Результаты и обсуждение

Сведения о сериях наблюдений пациентов с детским мультисистемным воспалительным синдромом

В статье, опубликованной 13 мая 2020 г. в журнале «Lancet», сообщается о вспышке БК в провинции Бергамо (Италия), где отмечалась высокая заболеваемость и смертность от COVID-19. Если в период с 1 января 2020 г. по 17 февраля 2020 г. в данной провинции у 19 детей в возрасте до 5 лет была диагностирована полная (13) и неполная (6) формы БК (средняя частота БК составила 0,3 случаев в месяц, заболеваемость 0,019%), то с 18 февраля по 20 апреля 2020 г. зарегистрирован подъем заболеваемости - выявлено 10 пациентов, отвечающих клиническим критериям (табл.) полной (5) и неполной (5) форм БК (средняя заболеваемость составила 3,5%). У 8 из 10 пациентов были выявлены антитела IgM и/или IgG к SARS-CoV-2; у 2 — антигены вируса методом ПЦР мазков из носоглотки; у 2 детей отсутствовали лабораторные маркеры и анамнестические данные COVID-19. Для выявленного заболевания был предложен термин «КПЗ». В статье приведен сравнительный анализ клиничко-лабораторных и инструментальных данных двух групп пациентов: 1-я группа — дети с БК (7 мальчиков, 12 девочек; средний возраст 3 года); 2-я группа — дети с КПЗ (7 мальчиков, 3 девочки; средний возраст 7,5 лет). Статистически значимо дети с КПЗ были старше, с большим индексом массы тела (ИМТ), имели более тяжелое течение острого периода с респираторными, желудочно-кишечными, менингеальными симптомами, развитием сердечно-сосудистых поражений - синдрома шока (0 из 19 против 5 из 10), клиническими и биохимическими признаками миокардита (2 из 19 против 6 из 10). Эктазия коронарных артерий наблюдалась у 2 пациентов с КПЗ. Характерными лабораторными признаками были лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, биохимические признаки синдрома активации макро-

Marina G. Kantemirova^{1, 2}, Yulia Yu. Novikova^{1, 2}, Dmitry Yu. Ovsyannikov^{1, 2}, Seda Kh. Kurbanova^{1, 2}, Anastasia A. Glazyrina^{1, 2}, Olga A. Korovina^{1, 2}, Antonina A. Rakhalina², Yulia V. Romanova², Alexey Yu. Rtishchev^{2, 3}, Andrey V. Kharkin², Elena E. Petryaykina^{1, 2}

¹ RUDN University, Moscow, Russian Federation

² Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Children's Multisystem Inflammatory Syndrome, Associated With a New Coronavirus Infection (COVID-19): Relevant Information and Clinical Observation

Background. New coronaviral infection (COVID-19) in most cases has less severe course in children than in adults. However, there were reports from the number of European countries and from United States (from March 2020) about children with new disease with signs of Kawasaki disease (KD) and toxic shock syndrome (TSS). So it has received one of the names children's multisystem inflammatory syndrome (CMIS) associated with COVID-19. The aim of the study is to summarize up-to-date information about this disease.

Methods. Information search in PubMed database, CDC (USA) and WHO websites, Search for information in PubMed database, on CDC (USA) and WHO websites, analysis of the medical records of observed patient with CMIS. **Results.** Clinical and laboratory-instrumental manifestation and outcomes of CMIS in 120 children from Italy, France, Switzerland, England, USA with similar signs were analyzed. Proposed international diagnostic criteria of the disease in comparison with other phenotypically similar diseases (KD, shock syndrome at KD, TSS of Staphylococcal and Streptococcal etiology, macrophage activation syndrome), clinical observation of patient, algorithm of evaluation and management of patients with CMIS are presented.

Key words: children's multisystem inflammatory syndrome, COVID-19, Kawasaki disease, children, clinical observation

For citation: Kantemirova Marina G., Novikova Yulia Yu., Ovsyannikov Dmitry Yu., Kurbanova Seda Kh., Glazyrina Anastasia A., Korovina Olga A., Rakhalina Antonina A., Romanova Yulia V., Rtishchev Alexey Yu., Kharkin Andrey V., Petryaykina Elena E. Children's Multisystem Inflammatory Syndrome, Associated With a New Coronavirus Infection (COVID-19): Relevant Information and Clinical Observation. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2020; 17 (3): 219–229. doi: 10.15690/pf.v17i3.2126

фагов (САРМ, у 5 из 10 пациентов). Кроме этого, дети из группы КПЗ чаще (7 детей), по сравнению с группой пациентов с БК (2 ребенка), требовали, помимо назначения стандартной терапии, включающей иммуноглобулин для внутривенного введения (ИГВВ) и ацетилсалициловую кислоту (АСК), применения метилпреднизолона в дозе 2 мг/кг/сут в течение 5 дней [5]. Ранее описанный синдром шока при БК (табл.) развивается у 7% пациентов и характеризуется более выраженными лабораторными маркерами воспаления, тромбоцитопенией, повышенным риском аномалий коронарных артерий, митральной регургитации и длительной дисфункции миокарда., такие пациенты могут быть устойчивы к терапии ИГВВ [9]. САРМ (табл.) является формой «цитокинового шторма», описанного у взрослых с тяжелым COVID-19, а также у пациентов с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита [10, 11].

17 мая 2020 г. в журнале «Circulation» были опубликованы результаты наблюдения 35 детей от 2 до 16 лет (34 ребенка были старше 6 лет, средний возраст 10 лет), госпитализированных в период с 22 марта по 30 апреля 2020 г. в 12 госпиталей Франции и один госпиталь Швейцарии. Критериями включения были наличие лихорадки ($>38,5^{\circ}\text{C}$), кардиогенного шока или острой дисфункции левого желудочка (ЛЖ, фракция выброса ЛЖ $<50\%$), уровень С-реактивного белка (СРБ) >100 мг/мл. COVID-19 было подтверждено у 89% больных (ПЦР, серологическое исследование). Из сопутствующих заболеваний у детей были избыточная масса тела (у 17%) и бронхиальная астма (у 9%). Клинические проявления включали боли

в животе, рвоту или диарею (у 83% больных), симптомы кардиогенного шока (у 68%), респираторные (у 34%), менингеальные симптомы (у 31%), боли в грудной клетке (у 17%). Признаки БК встречались часто (конъюнктивит у 89%, кожная сыпь у 57%, хейлит у 54%, шейная и брюшечная лимфаденопатия у 60%), но ни один из пациентов не соответствовал критериям полной формы заболевания. У 2 пациентов проводилась диагностическая лапароскопия (рис. 1). У всех пациентов отмечалась высокая лабораторная активность с повышением уровня СРБ, D-димера, N-терминальной части прогормона мозгового натрийуретического пептида (BNP) NT-proBNP или BNP, интерлейкина (IL) 6, что соответствовало критериям САРМ и развитию «цитокинового шторма». Повышение уровня тропонина I было незначительным или умеренным. У одного пациента был зарегистрирован подъем сегмента ST на ЭКГ. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) было выявлено снижение систолической функции ЛЖ (фракция выброса ЛЖ ниже 30% наблюдалась у 10 пациентов, у остальных она составляла 30-50%), z-score размеров ЛЖ был нормальным при поступлении у 83% пациентов, гипокинезия ЛЖ была выявлена у 89%, у 9% — сегментарная гипокинезия стенки, у одного пациента — признаками синдрома Такоубо. Перикардиальный выпот присутствовал в трех случаях. Дилатация коронарных артерий (z-score >2) была обнаружена у 17% пациентов, при этом до настоящего времени аневризмы коронарных артерий (АКА) не сформировались, за детьми продолжается наблюдение. Большинство (80%) пациентов нуждались в инотропной поддержке, 29% — в искусственном

Таблица. Диагностические критерии детского мультисистемного воспалительного синдрома и фенотипически сходных заболеваний

Table. Diagnostic criteria of критерии children's multisystem inflammatory syndrome and phenotypically similar diseases

221

Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром (PMIS), по времени ассоциированный с COVID-19 (Королевский колледж педиатрии и детского здоровья, Великобритания) [15]

1. Ребенок с длительной лихорадкой $\geq 38^{\circ}\text{C}$; лабораторными признаками воспаления (у всех пациентов - нейтрофилез, лимфопения, высокий уровень СРБ, D-димера, ферритина, фибриногена, гипоальбуминемия; у некоторых пациентов - анемия, тромбоцитопения, повышение уровня АСТ, АЛТ, ЛДГ, КФК, триглицеридов, тропонина, признаки коагулопатии, протеинурия, повышенный уровень IL-6, IL-10) и признаками дисфункции одного или нескольких органов - поражения сердечно-сосудистой (шок, артериальная гипотензия), дыхательной (кашель, боли в горле, респираторные нарушения, кислородозависимость), мочевыводящей (острое повреждение почек), пищеварительной (боли в животе, рвота, диарея), нервной систем (головные боли, спутанность сознания, синкопе), отек кистей и стоп, шеи, сыпь, изменения слизистых оболочек, конъюнктивит, лимфоаденопатия; изменениями при инструментальных исследованиях (по данным ЭКГ и ЭхоКГ: миокардит, вальвулит, перикардит, дилатация коронарных артерий; по данным рентгенографии и КТ органов грудной клетки: симметричные инфильтративные изменения, плевральный выпот; по данным УЗИ органов брюшной полости: колит, илеит, лимфаденопатия, асцит, гепатоспленомегалия); отсутствие маркеров других инфекционных заболеваний, кроме вызванного SARS-CoV-2.
2. Исключение других инфекционных заболеваний, в том числе сепсиса, стафилококкового или стрептококкового токсического шока, энтеровирусной инфекции (как возможной причины миокардита).
3. ПЦР на SARS-CoV-2 может быть положительной или отрицательной.

Такие пациенты могут полностью или частично удовлетворять критериям БК. Ожидание результатов исследований не должно стать причиной задержки обращения к врачу. Всех стабильных детей следует проконсультировать другими специалистами с целью исключения других детских инфекционных, кардиологических, ревматологических заболеваний. Нет строгих показаний для направления ребенка в ОРИТ.

Мультисистемный воспалительный синдром у детей (MIS-C), ассоциированный с COVID-19 (CDC, США) [16]

Пациент в возрасте младше 21* года, поступающий с лихорадкой (температура тела $\geq 38^{\circ}\text{C}$ в течение 24 часов и более, либо сообщение пациента о лихорадке более 24 часов), лабораторными признаками воспаления, включающими (но не ограничиваясь) один или более из следующих признаков (повышение уровня нейтрофилов, СОЭ, СРБ, фибриногена, прокальцитонина, D-димера, ферритина, ЛДГ, IL-6, снижение уровня лимфоцитов и альбумина) и клиническими признаками тяжелого заболевания, требующего госпитализации, с полиорганным поражением с вовлечением более 2 систем (сердечно-сосудистой, мочевыводящей, дыхательной, кровеносной, пищеварительной, нервной, кожи) **И**

Отсутствие альтернативных вероятных диагнозов **И**

Маркеры текущего или перенесенного COVID-19 (ПЦР для обнаружения РНК SARS-CoV-2 или положительный серологический тест), или контакт с больным COVID-19 в течение 4 недель до начала симптомов

Некоторые пациенты могут удовлетворять полностью или частично критериям БК, о чем также нужно сообщать, если они подходят под критерии MIS-C. Иметь в виду при любом летальном исходе у детей при наличии признаков COVID-19 возможность развития MIS-C.

Таблица. Продолжение

Table. Continuation

Мультисистемный воспалительный синдром (MIS) у детей и подростков, ассоциированный с COVID-19 (ВОЗ) [17]
<p>Дети и подростки в возрасте от 0 до 19 лет И наличие двух из следующих проявлений:</p> <ol style="list-style-type: none"> сыпь или двусторонний негнойный конъюнктивит или признаки воспалительных изменений слизистых оболочек и кожи (полость рта, верхние и нижние конечности); артериальная гипотензия или шок; признаки миокардиальной дисфункции, перикардит, вальвулит или поражение коронарных артерий (результаты ЭхоКГ или повышенный уровень тропонина/NT-proBNP); признаки коагулопатии (измененное протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, повышенный уровень D-димера); 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
Болезнь Kawasaki (Американская кардиологическая ассоциация) [18]
<ol style="list-style-type: none"> Лихорадка, часто до 40 °С и выше, длительностью минимум 5 дней (эссенциальный критерий). Изменения слизистых оболочек, особенно ротовой полости и дыхательных путей, сухие, в трещинах губы; «малиновый» язык, гиперемия губ и ротоглотки. 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. Изменения со стороны глаз, прежде всего, двусторонняя инъекция сосудов склер и конъюнктивы, без слезотечения и изъязвления роговицы; при осмотре глаза в проходящем свете может быть выявлен передний увеит. Увеличение размеров лимфоузлов (в 50% случаев), особенно шейных, чаще одиночный шейный болезненный лимфоузел диаметром более 1,5 см. 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><i>Полная форма БК: 5 из 6 критериев (обязательна лихорадка), или 4 критерия + АКА. Неполная форма БК: при меньшем количестве критериев при наличии признаков поражения сердца.</i></p>
Синдром шока при болезни Kawasaki [9]
<ul style="list-style-type: none"> артериальная гипотензия; снижение систолического артериального давления на 20% и более от возрастной нормы; клинические признаки периферической гипоперфузии
Синдром активации макрофагов (синонимы: вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, гемофагоцитарный синдром) при системном варианте ювенильного идиопатического артрита [11]
<p>Уровень ферритина сыворотки крови > 684 нг/мл И</p> <p>2 из следующих признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> число тромбоцитов крови $\leq 180 \times 10^9 / \text{л}$; уровень АСТ сыворотки крови >48 Ед/л; уровень триглицеридов сыворотки крови >156 мг/дл уровень фибриногена крови ≤ 360 мг/дл
Стафилококковый токсический шок [19]
<p>Клинические критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> лихорадка: температура тела $\geq 38,9$ °С; сыпь: диффузная эритродермия; шелушение ладоней, подошв, кончиков пальцев рук и ног, возникающее через 1–2 недели после начала заболевания; артериальная гипотензия: для взрослых — систолическое артериальное давление ≤ 90 мм рт. ст.; для детей младше 16 лет ниже 5-го перцентиля по возрасту; ортостатическое снижение диастолического артериального давления на ≥ 15 мм рт. ст. при смене положения тела; синкопальные состояния или эпизоды головокружения при смене положения тела; полиорганное поражение с вовлечением 3 или более из следующих систем: <ol style="list-style-type: none"> желудочно-кишечный тракт (рвота или диарея в начале болезни); поражение мышц (выраженные миалгии или повышение уровня КФК более чем в 2 раза); поражение слизистых оболочек полости рта, половых органов, гиперемия конъюнктив; почечный синдром (повышение концентрации мочевины или креатинина в сыворотке крови более чем в 2 раза; умеренная или выраженная лейкоцитурия (≥ 5 лейкоцитов в поле зрения) при отсутствии инфекции мочевыводящих путей); поражение печени (повышение концентрации билирубина, АСТ или АЛТ более чем в 2 раза); гематологические изменения (количество тромбоцитов $\leq 100 \times 10^9 / \text{л}$); неврологические нарушения (дезориентация или нарушение сознания без очаговых неврологических симптомов) <p>Лабораторные критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> наличие отрицательных результатов при: <ol style="list-style-type: none"> бактериологическом исследовании крови, ликвора, отделяемого ротоглотки; в гемокультуре редко может быть выявлен <i>Staphylococcus aureus</i>; серологическом исследовании с целью выявления антител к возбудителям кори, лептоспироза, пятнистой лихорадки Скалистых гор <p><i>Вероятный диагноз: при наличии всех лабораторных и 4 из 5 клинических критериев. Достоверный диагноз: при наличии всех лабораторных и клинических критериев.</i></p>

Таблица. Окончание

Table. Ending

Стрептококковый токсический шок [20]

- I. Обнаружение стрептококка группы А (*Streptococcus pyogenes*):
- A. в стерильных в норме биологических жидкостях (в крови, ликворе, брюшной полости, полости сустава, плевральной или перикардиальной жидкости);
 - B. в нестерильных локусах (в отделяемом ротоглотки, мокроте, влагалище, открытой хирургической ране или поверхностных повреждениях кожи).
- II. Клинические критерии тяжести:
- A. артериальная гипотензия: для взрослых — систолическое артериальное давление ≤ 90 мм рт. ст.; для детей младше 16 лет ниже 5-го перцентиля по возрасту **И**
 - B. два или более из следующих признаков полиорганного поражения:
 - повреждение почек — уровень креатинина для взрослых ≥ 177 мкмоль/л; для детей — повышение уровня креатинина более чем в 2 раза;
 - признаки коагулопатии — количество тромбоцитов $\leq 100 \times 10^9$ /л и/или ДВС-синдром (удлинение времени свертывания, низкий уровень фибриногена и наличие продуктов деградации фибрина);
 - поражение печени — повышение концентрации билирубина, АСТ или АЛТ более чем в 2 раза;
 - острый респираторный дистресс-синдром: острая диффузная легочная инфильтрация с гипоксемией при отсутствии сердечной недостаточности;
 - генерализованная эритематозная сыпь, возможно с шелушением;
 - некроз мягких тканей, в том числе некротический фасциит, миозит, или гангрена

* — в США дети — лица в возрасте от рождения и до 21 года.

* — children in USA are persons from birth till 21 years old.

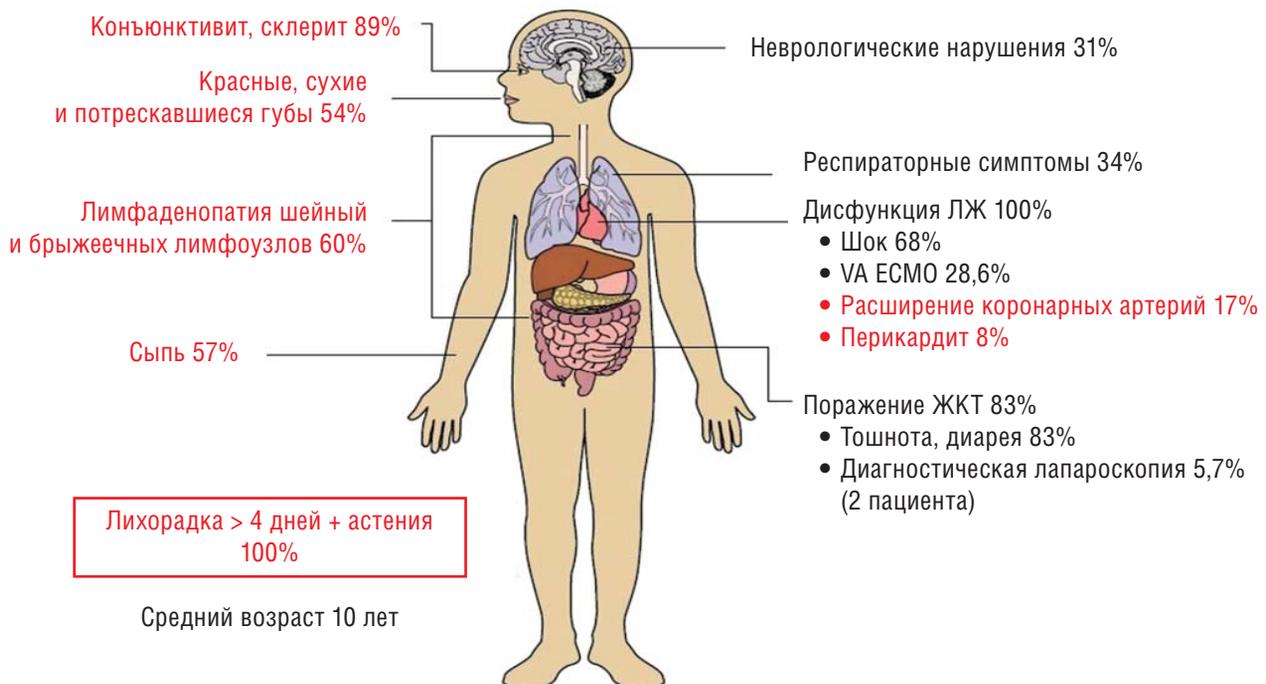
кроваoбращении с использованием экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО); 2/3 пациентов требовали ИВЛ. Первой линией терапии у 71% пациентов был ИГВВ (одному ребенку потребовалось повторное введение из-за сохраняющейся лихорадки), гепарин был назначен 66% детей, глюкокортикостероиды (ГКС) - 34% пациентов из группы высокого риска, имеющих симптомы неполной формы БК, 9% детей с выраженным воспалительным процессом была назначена терапия анакинрой. У большинства (80%) пациентов отмечалось благоприятное течение болезни, на момент публикации 20% еще находились в стационаре. Полное восстановление функ-

ции ЛЖ наблюдалось у 71% больных, у 14% сохраняются остаточные легкие или умеренные признаки систолической дисфункции ЛЖ с фракцией выброса $>45\%$. Ни у кого не было зарегистрировано тромботических или эмболических осложнений, летальных исходов. Средняя длительность пребывания в ОРИТ составила 7 дней (3,7–10 дней), в стационаре — 10 дней (8-14 дней) [12].

8 июня 2020 г. в «JAMA» была опубликована статья с клинической характеристикой наибольшего в настоящее время числа детей (58 - 25 мальчиков, 33 девочки) в возрасте от 3 месяцев до 17 лет (средний возраст, Ме, 9 лет) с педиатрическим воспалительным мультисистем-

Рис. 1. Мультисистемное воспаление при COVID-19 у детей (n=53). [12]

Fig. 1. Multisystem inflammation at COVID-19 in children (n=53). [12]



Примечание: ВА ЭКМО — веноартериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация. Красным выделены диагностические критерии и признаки БК.

Note: VA ECMO — venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. Diagnostic criteria and signs of KD (Kawasaki disease) are highlighted with red.

ным синдромом, по времени ассоциированным с SARS-CoV-2, наблюдавшихся в 8 больницах Англии в период с 23 марта по 16 мая (конечная дата наблюдения 22 мая) 2020 г., включая пациентов, описанных ранее в публикации 23 мая [8]. При обследовании на маркеры COVID-19 положительная ПЦР была у 26% (15/58) пациентов, высокий титр IgG был выявлен у 87% (40/46) пациентов, в целом 78% пациентов имели маркеры COVID-19. Сопутствующие заболевания присутствовали у 7 детей: бронхиальная астма (у 3), неврологические заболевания (у 2), серповидно-клеточная анемия (у 1), алопеция (у 1). При бактериологическом исследовании крови, отделяемого ротоглотки стафилококки и стрептококки не были выявлены. У одного пациента были выявлены аденовирус и энтеровирус, у одного — значительная вирусемия вирусом Эпштейна-Барр.

У всех пациентов наблюдалась постоянная лихорадка длительностью от 3 до 19 дней в сочетании с болями в горле (10%), головными болями (26%), рвотой (45%), болями в животе (53%) и диареей (52%). Сыпь имела место у 52% детей (у одного ребенка — в виде пурпуры), конъюнктивит у 45%, лимфоаденопатия у 16%, изменения слизистой оболочки и красные потрескавшиеся губы у 29%, отечность кистей и стоп у 16% детей. У всех пациентов были лабораторные признаки выраженного воспалительного процесса: высокий уровень СРБ (Me 229 мг/л), ферритина (Me 610 мкг/л), нейтрофилез (Me 13×10^9 /л). Концентрации тропонина были повышены у 68% (34/50) больных, NT-proBNP у 83% (24/29). 50% пациентов нуждались в интенсивной терапии, у 22% детей развилось острое повреждение почек, у 47% — шока, требующий инотропной поддержки, в ИВЛ нуждались 43% больных. Двум детям потребовалась ЭКМО в связи с выраженной дисфункцией миокарда. 71% пациентов получили лечение ИГВВ, 64% ГКС, 14% инфликсимаб, 5% анакинру.

На основании проведенного анализа авторы выделили 3 перекрестные группы пациентов, установив их гетерогенность. Первая группа (23 ребенка) характеризовалась персистирующей лихорадкой, выраженной воспалительной активностью, напоминая по своим признакам клиническую картину БК и СТШ. У 29 детей, сформировавших вторую группу, развился кардиогенный шок вследствие дисфункции ЛЖ, подтвержденной по данным ЭхоКГ (62%, 18/29 пациентов), сопровождающейся повышением уровня тропонина (66%, 19/29 пациентов) и NT-proBNP (100%, 11/11). Среди больных данной группы у 4 пациентов отмечалось нарушение ритма сердца: атриовентрикулярная блокада (АВБ) с частой наджелудочковой экстрасистолией; плохо купируемая тахикардия с широким комплексом QRS, связанная с низким сердечным выбросом на фоне ЭКМО; мерцательная аритмия, купируемая амиодароном; АВБ II степени, прекратившаяся самостоятельно. Пациенты, у которых развивался шок, имели более высокий уровень нейтрофилов, СРБ, тропонина и NT-proBNP, более низкий уровень альбумина, лимфоцитов, по сравнению с пациентами без шока. Третью группу составили 7 детей, которые клинически соответствовали диагностическим критериям БК, из них у одного ребенка развился шок. После выявления АКА эта группа составила 13 детей. ЭхоКГ была выполнена 55 детей, эктазия (z-score >2) коронарных артерий отмечалась у 8 детей, в том числе у 7 с z-score более 2,5, у 2 — с z-score >10 (гигантские АКА). АКА развились у 8 детей: у 1 ребенка с лихорадкой и выраженным воспалительным синдромом, у 5 детей с только шоком, у 1 с симптомами БК, у 1 — с БК, осложнившейся шоком. Один ребенок погиб от ишемического инсульта [13].

В США 8 июня 2020 г. была описана серия наблюдений 17 детей, госпитализированных с 18 апреля по 5 мая 2020 г. с длительной лихорадкой, системным воспалением, шоком, органичной дисфункцией, симптомами, напоминающими БК (полная форма — 8 детей, неполная — 5) или СТШ, сниженной функцией ЛЖ, имеющих доказательства недавно перенесенного COVID-19. Средний возраст пациентов составил 8 (1,8-16) лет, средняя продолжительность лихорадки - 5 (1-12) дней. У больных были зарегистрированы следующие симптомы: боль в животе, рвота и/или диарея (88%), шок (76%), сыпь (71%), конъюнктивит (65%), хейлит (53%), головная боль, ригидность затылочных мышц, изменение зрения (47%), кашель, одышка (41%), шейная лимфоаденопатия (35%). Уровни воспалительных маркеров были повышены у всех пациентов, у большинства была лимфопения (71%), повышенный уровень тропонина Т (82%), NT-proBNP (88%), IL-6 (94%). Изучение цитокинового профиля у 8 пациентов показало повышенные уровни рецептора IL-2, IL-18 и лиганда хемокина 9 (CXCL 9) у всех и незначительное увеличение уровня интерферона- γ (у 3) и IL-8 (у 2). Уровни фактора некроза опухоли- α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5 и IL-13 были нормальными. В лечении в условиях ОРИТ нуждались 88% пациентов, в инотропной поддержке — 59%, 71% получали метилпреднизолон, 21% — гидрокортизон, 76% — ИГВВ, 65% — энксапарин, один пациент получил тоцилизумаб. У одного пациента сформировались АКА [14].

Диагностические критерии детского мультисистемного воспалительного синдрома и фенотипически сходных заболеваний

Собщения о новом заболевании у детей на фоне COVID-19 и накопление опыта ведения таких пациентов позволили экспертам Королевского колледжа педиатрии и детского здоровья (Великобритания) 1 мая [15], CDC (США) 14 мая [16], ВОЗ 15 мая [17] опубликовать его диагностические критерии, представленные в табл. в сравнении с фенотипически сходными заболеваниями, требующими дифференциальной диагностики.

Таким образом, в настоящее время сформулированы диагностические критерии ДМВС, ассоциированного с COVID-19, подобно диагностическим критериям ревматических и других заболеваний, существенно облегчающие диагностику [21]. В международной классификации болезней 10 пересмотра код данного заболевания отсутствует, предлагается указывать основным диагнозом COVID-19, если она доказана (код U07.1), а сопутствующим БК (код M30.3) [22]. ДМВС, ассоциированный с COVID-19, имеет перекрестные черты с БК, осложненной шоком, САМ, СТШ; его также можно рассматривать как системную микроангиопатическую клиническую «маску» COVID-19 [23]. До сих пор неясно, является ли ДМВС, возникающий на 1-6 неделе от начала COVID-19, его постинфекционным осложнением или проявлением, что отражено в многочисленных синонимах ДМВС, однако первоначальные клинические наблюдения позволяют заподозрить наличие корреляции. Ранее было показано, что другие представители семейства коронавирусов (не только SARS-CoV-2) способны быть триггерами БК [24, 25]. Патогенез и патологоанатомическая картина COVID-19 характеризуется развитием генерализованной микроангиопатии в виде деструктивно-продуктивного вирусного васкулита и гиперкоагуляционного синдрома с вторичным поражением кожи, внутренних органов, центральной нервной системы, гемофагоцитозом [10, 23, 26]. Данные, приведенные в табл., также призваны

продемонстрировать, что существует ряд заболеваний (БК, в том числе осложненная шок, СТШ стафилококковой или стрептококковой этиологии, САМ), которые необходимо включать в дифференциально-диагностический поиск при ДМВС, в ряде случаев весьма трудный. Это иллюстрирует следующее собственное клиническое наблюдение пациента с ДМВС.

Клиническое наблюдение

Мальчик Н. 6 лет (дата рождения 26.04.14 г.), по национальности — вьетнамец, был госпитализирован в МДГКБ 17.05.2020 г. С 3 по 8 апреля 2020 г. вместе с родителями перенес фебрильную ОРВИ, не обследовались. С 12 мая появились жалобы на повышение температуры тела до 39-39,4 °С, головные, зубные боли, снижение аппетита, однократную рвоту; принимал парацетамол с кратковременным эффектом. 15 мая у ребенка появилась пятнистая сыпь на туловище, ладонях и подошвах, усиливающаяся на высоте лихорадки. Мальчик был осмотрен педиатром, назначена терапия азитромицином, парацетамолом, без эффекта, мальчик был доставлен в МДГКБ. При осмотре состояние средней тяжести, ребенок вялый, капризный. Температура тела 37,8 °С. Рост 123 см, масса тела 19 кг, ИМТ — 12,6. Кожные покровы смуглые, мелкоочечная сыпь на туловище, эритема ладоней и стоп (рис. 2). Периферические лимфоузлы не увеличены. Губы ярко-красные, диффузная гиперемия слизистой оболочки полости рта, явления гингивита. В легких хрипы не выслушиваются, ЧДД 28 в мин., ЧСС 112 в мин. SpO₂ 98%. Выявлялись ригидность затылочных мышц, менингеальные симптомы, был заподозрен бактериальный менингит.

В анализах крови лейкоциты 10,9x10⁹/л, нейтрофилы 90%, тромбоциты 166x10⁹/л, СОЭ 33 мм/ч; гипопропротеинемия (59 г/л), гипоальбуминемия (27 г/л), повышение СРБ (217 мг/л), ферритина (340 мкг/л), D-димера (767 нг/мл), АЛТ (89 Ед/л), АСТ (70 Ед/л), триглицеридов (3,5 ммоль/л), гамма-глутамилтрансферазы (98 Ед/л), С4 компонента комплемента (51,3 мг/дл). При исследовании ликвора данных за нейроинфекцию не получено (цитоз 1/3 мкл, белок 0,17 г/л). КТ головного мозга без патологии, КТ органов грудной клетки выявило ретикулярные изменения в S10 слева (рис. 3).

Обследован на COVID-19: ПЦР мазка из носоглотки — РНК SARS-CoV-2 не обнаружено, при серологическом исследовании специфические IgM не выявлены, но получен диагностический титр IgG (77,56 ед/мл, референтные значения 0–10), свидетельствующий о перенесенной инфекции.

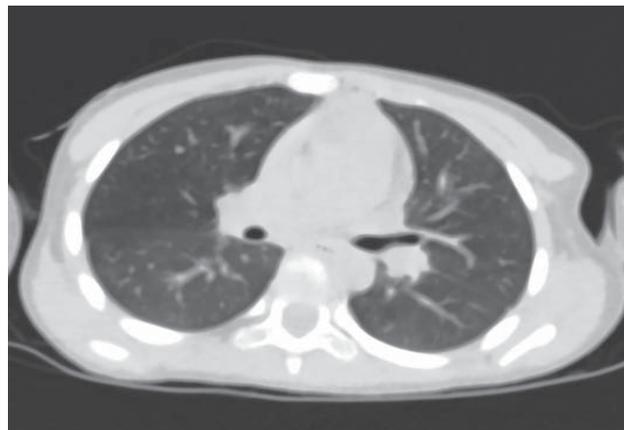
Рис. 2. Эритема ладоней мальчика Н. 17.05.2020 г.

Fig. 2. Palmar erythema in the boy N. 17.05.2020 г.



Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной клетки мальчика Н. 17.05.2020 г. (6 день болезни, комментарии в тексте)

Fig. 3. Computer tomography of thoracic organs of the boy N. 17.05.2020 г. (6th day of disease, comments are in the text)



На 2-й день пребывания в стационаре состояние ребенка с отрицательной динамикой, тяжелое, фебрильная лихорадка (до 38,4 °С), появились симптомы склерита, конъюнктивита, хейлита (губы ярко-красные, сухие, потрескавшиеся, «малиновый» язык с мелкими геморрагиями на слизистой оболочке полости рта), пастозность век, кистей и стоп, жалобы на тошноту, боли в животе; отрицательный диурез. Зарегистрирована отрицательная динамика лабораторных показателей: появилась анемия (Hb 93 г/л); СОЭ 70 мм/ч; усилилась гипопропротеинемия (46,3 г/л), гипоальбуминемия (21,8 г/л), вырос уровень СРБ (193 мг/л), повышение уровня прокальцитонина (4,18 нг/мл), тропонина I (48,7 10 пг/мл). На этом фоне появились распространенные отеки, одышка (ЧДД 60 в мин), гепатомегалия (печень на 3 см ниже края реберной дуги); при аускультации ослабление дыхания в легких, глухость тонов сердца, шум в V точке; двусторонний плевральный выпот по данным ультразвукового исследования (УЗИ), КТ органов грудной клетки, потребовавший проведения торакоцентеза, было эвакуировано 120 мл соломенно-желтой жидкости, посевы роста не дали. При УЗИ брюшной полости выявлен мезаденит (множественные сливающиеся лимфоузлы до 14 мм в диаметре), свободная жидкость в брюшной полости объемом до 65 мл, инфильтративные изменения брыжейки.

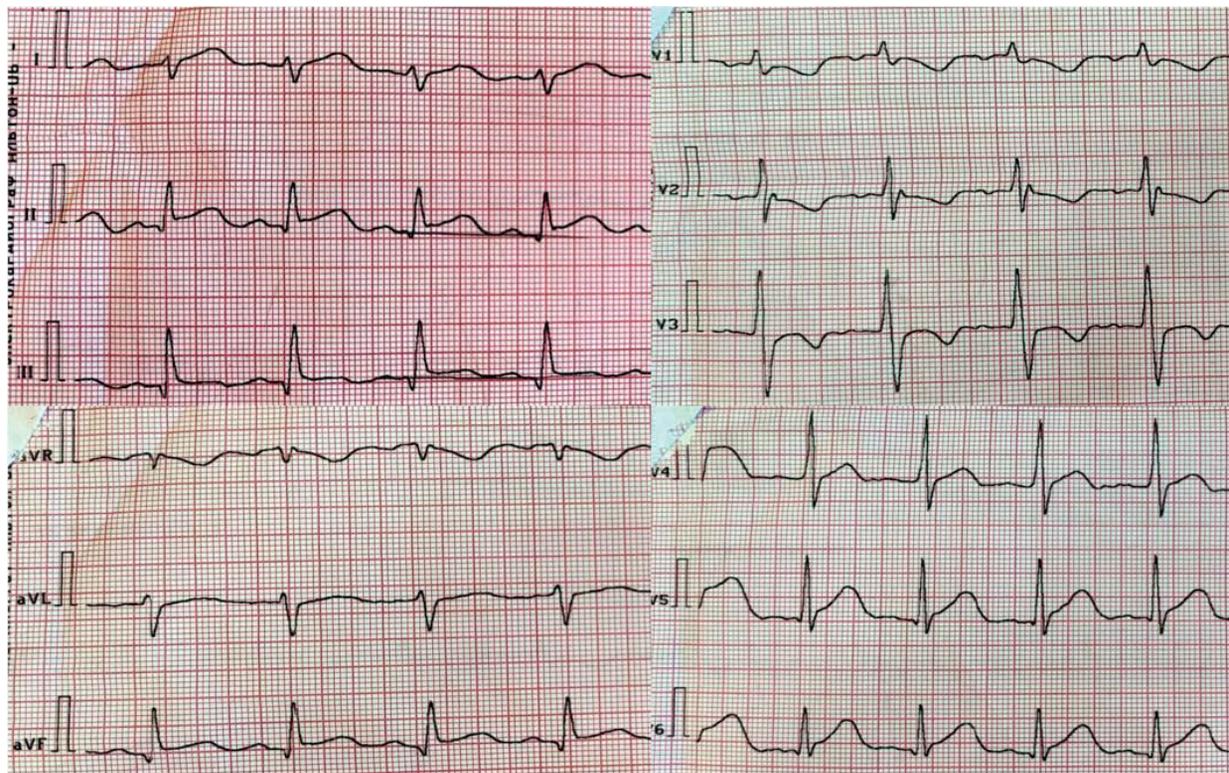
На ЭКГ субэпикардальное повреждение в области боковой и заднедиафрагмальной стенок ЛЖ, элевация сегмента ST в отведениях I, II, III, AVF, V5, V6 (рис. 4).

По данным ЭхоКГ: размеры полостей сердца в пределах нормы, клапаны сердца без патологии, фракция выброса ЛЖ 73%, диаметр и стенка коронарных артерий не изменены, выпот в полости перикарда, сепарация листков перикарда за заднебоковой стенкой ЛЖ 2 мм. С учетом длительности лихорадки более 5 дней, склерита, хейлита, сыпи, пастозности и эритемы ладоней и стоп, результатов обследования на 8 день болезни была диагностирована полная форма БК, миоперикардит, ДМВС, ассоциированный с COVID-19 в соответствии с критериями, представленными в табл.

Терапия включала ИГВВ (2 г/кг в течение суток), АСК (80 мг/кг/сут), гепарин (10 Ед/кг/час в непрерывной инфузии), повторную трансфузию альбумина, антибиотики (цефтриаксон+сульбактам, цефепим, метронидазол, ванкомицин), диуретики (фуросемид, спиронолактон). На фоне терапии состояние ребенка с положительной

Рис. 4. Электрокардиограмма мальчика Н. Описание в тексте

Fig. 4. Electrocardiogram of the boy N. Description is in the text



динамикой, с 11 дня болезни купирована лихорадка, с 17 дня отмечается мелкопластинчатое шелушение ладоней (рис. 5).

В анализах крови на 2 неделе заболевания появился характерный для БК тромбоцитоз ($743 \times 10^9/\text{л}$), сохранялось ускорение СОЭ (77 мм/ч), повышение уровня ферритина (113 мкг/л), уровень белка, альбумина, СРБ нормализовался. По данным ЭКГ и ЭхоКГ явления миоперикардита купированы, коронарные артерии интактны. Ребенок был выписан из стационара на 17 день болезни с рекомендациями продолжить прием АСК (100 мг/сут), спиронолактона. При контрольной ЭхоКГ, выполненной в катамнезе (09.06.2020 г.), зарегистрировано утолщение стенок коронарных артерий, дилатация левой коронарной артерии до 3,7 мм. Наблюдение за ребенком продолжается.

Рис. 5. Шелушение ладоней мальчика Н. 29.05.2020 (17 день болезни)

Fig. 5. Peeling on palms in the boy N. 29.05.2020 (17th day of disease)

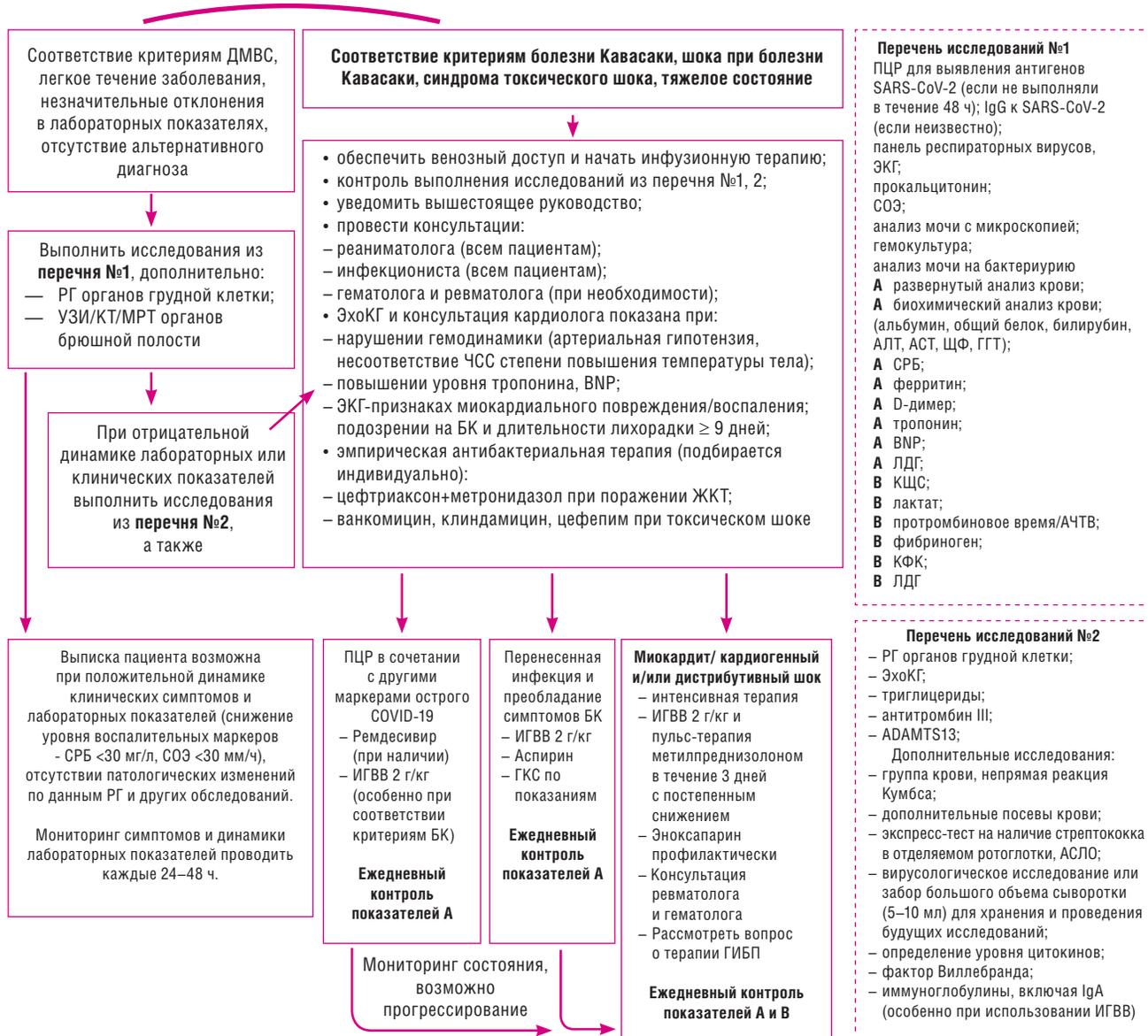
Оценка, ведение и терапия пациентов

23 мая 2020 г. было опубликовано первое руководство, посвященное диагностике и терапии ДМВС, Западного региона штата Нью-Йорк (США), включающее критерии CDC, в котором представлен следующий алгоритм ведения пациентов (рис. 6).

В соответствие с данным алгоритмом терапия зависит от клинических проявлений и тяжести заболевания. Антибиотики подбираются эмпирически, в начале заболевания они рекомендованы всем пациентам, так как симптомы ДМВС сходны с симптомами бактериальных инфекций. При легком течении рекомендован цефтриаксон, при преобладании гастроинтестинальных симптомов — метронидазол, при тяжелом течении или шоке — комбинация ванкомицина, клиндамицина и цефепима или комбинация ванкомицина, меропенема и гентамицина. Включение в терапию СТШ клиндамицина связано со способностью данного препарата ингибировать токсинообразование. Ремдесивир является новым противовирусным препаратом, относящимся к аналогам нуклеотидов, который был разрешен 1 мая 2020 г. управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США для лечения COVID-19. Доза для детей составляет 5 мг/кг в/в однократно (максимальная доза 200 мг) в первый день, затем 2,5 мг/кг (максимальная доза 100 мг) в/в, ежедневно в течение девяти дней (в РФ в настоящее время не зарегистрирован).

Другие лекарственные препараты включают ИГВВ (2 г/кг в течение суток), аспирин (80—100 мг/кг/сут в 4 приема), ГКС, генно-инженерные биологические препараты (анакинра и тоцилизумаб). Согласно данному руководству, показаниями для терапии ИГВВ могут быть признаки БК/КПЗ, чрезмерного воспаления (ферритин >700 нг/мл, СРБ >130 г/дл, полиорганная недостаточность) или поражение сердца. Симптомы БК следует

Рис. 6. Оценка и ведение пациентов с ДМВС, ассоциированным с COVID-19 [7]
Fig. 6. Evaluation and management of patients with CMIS associated with COVID-19 [7]



Примечание: АСЛО — антистрептолизин О, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ГГТ — гаммаглутамат-трансфераза; ГИБП — генноинженерные биологические препараты; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ЩФ — щелочная фосфатаза.

Note: ASO (АСЛО) — anti-streptolysin O, APPT (АЧТВ) — activated partial thromboplastin time; GGT (ГГТ) — gamma glutamatttransferase; GEVD (ГИБП) — genetically engineered biologic drugs; LDH (ЛДГ) — lactic dehydrogenase; AP (ЩФ) — alkaline phosphatase.

оценить через 24—36 ч после окончания инфузии ИГВВ, при сохранении лихорадки и признаков заболевания или ухудшении состояния ИГВВ может быть назначен повторно.

Пациентам с КПЗ из категорий высокого риска (младенцы, представители монголоидной расы, синдром шока при БК, СРБ > 130 г/дл, z-score диаметра коронарных артерий при проведении ЭхоКГ при поступлении > 2,5 или обнаружение АКА) рекомендуется назначать 2 г/кг ИГВВ в виде однократной инфузии в сочетании с трехдневным курсом пульс-терапии метилпреднизолоном. При сохранении симптомов и отсутствии эффекта от первой линии лечения, рекомендуется вторая доза ИГВВ или инфликсимаб. У некоторых пациентов наблюдается тяжелое течение заболевания с развитием «цитокинового шторма» без симптомов БК, этим пациентам рекомендуется анакинра и ГКС, особенно, если они не отвечают на поддерживающее лечение

или первую линию терапии [27]. Лечение САМ включает ГКС, анакинру и тоцилизумаб.

Стратегии в отношении профилактической антикоагулянтной терапии при COVID-19 у детей различаются в разных стационарах, многие применяют минимальную профилактическую дозу антикоагулянтов. Так, эноксапарин показан у больных в критическом состоянии и госпитализированных пациентов со значительными нарушениями коагуляция (высокий D-димер, высокий фибриноген). Пациенты с АКА нуждаются в терапевтических дозах антикоагулянтов и антиагрегантов. У детей с симптомами шока проводится кардиотоническая и респираторная поддержка [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные данные свидетельствуют о глобальной солидарности и чрезвычайной скорости в разработке диагностических критериев и подходов к терапии паци-

ентов детского возраста с наиболее тяжелым проявлением COVID-19 — ДМВС. Основываясь на диагностических критериях заболевания, очень важно его своевременно диагностировать, отличать от БК в связи с более тяжелым течением, оказанием помощи большей доли пациентам в условиях ОРИТ, различиями терапевтических подходов, имеющих при ДМВС персонифицированный характер. При подозрении на ДМВС обязательным является мониторинг артериального давления. ДМВС может развиваться через 1–6 недель после перенесенного COVID-19. Трудности диагностики могут возникнуть, если COVID-19 протекало в малосимптомной форме. Необходимо помнить о существовании и других, фенотипически схожих с ДМВС, заболеваний (БК, синдром шока при БК, САМ, СТШ), имеющих собственные диагностические критерии. Пациенты, перенесшие ДМВС, нуждаются в катamnестическом наблюдении в связи с риском развития дилатации или АКА, как показывают клинические наблюдения. Требуется накопление и обобщение опыта ведения таких пациентов в нашей стране, подобно тому, как это происходит в других развитых странах мира. Можно ожидать, что клинические рекомендации будут обновляться при получении новых сведений.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. 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/coronaviruse/situation-reports/20200612-covid-19-sitrep-144.pdf?sfvrsn=66ff9f4f_2 (дата обращения: 12.06.2020).
- 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 Feb. 24. 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 6. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4>.
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, Bonanomi E, D'Antiga L. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020 May 13. Epub ahead of print. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
- Намазова-Баранова Л.С. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей (состояние на апрель 2020). *Педиатрическая фармакология*. 2020; 17 (2): 85–94. doi: 10.15690/pf.v17i2.2094.
- Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, Alibrahim OS, McGreevy MB, Prout AJ, Schaefer BA, Ambrusko SJ, Pastore JV, Turkovich SJ, Gomez-Duarte OG, Hicar MD. 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.
- Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020 May 23;395(10237):1607-1608. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
- Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, Frazer JR, Pancheri J, Tremoulet AH, Watson VE, Best BM, Burns JC. Recognition

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

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

FINANCING SOURCE

The study was carried out as the part of the initiative scientific research of the RUDN Medical Institute on the subject No. 031216-0-000 «Study of the clinical and pathogenetic aspects of acquired and congenital diseases of the respiratory system in children».

ORCID

М.Г. Кантемирова

<https://orcid.org/0000-0002-5153-0146>

Ю.Ю. Новикова

<https://orcid.org/0000-0001-6164-027X>

Д.Ю. Овсянников

<https://orcid.org/0000-0002-4961-384X>

С.Х. Курбанова

<https://orcid.org/0000-0003-0509-1055>

О.А. Коровина

<https://orcid.org/0000-0002-4165-3935>

А.Ю. Ртищев

<https://orcid.org/0000-0002-1456-8073>

Е.Е. Петрайкина

<https://orcid.org/0000-0002-8520-2378>

- of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics*. 2009 May;123(5):e783-9. doi: 10.1542/peds.2008-1871.
- Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Кривуша Е.Л., Никулина А.А. Патогенез COVID-19. *Zdorov'e Rebenka*. 2020;15(2):133-144. doi: 10.22141/2224-0551.15.1.2020.200598.
- Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, Aricò M, Avcin T, Behrens EM, De Benedetti F, Filipovic L, Grom AA, Henter JI, Ilowite NT, Jordan MB, Khubchandani R, Kitoh T, Lehmborg K, Lovell DJ, Miettunen P, Nichols KE, Ozen S, Pachlopnik Schmid J, Ramanan AV, Russo R, Schneider R, Sterba G, Uziel Y, Wallace C, Wouters C, Wulffraat N, Demirkaya E, Brunner HI, Martini A, Ruperto N, Cron RQ; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Histiocyte Society. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68(3): 566-76. doi: 10.1002/art.39332.
- Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, Auriau J, Grimaud M, Oualha M, Beghetti M, Wacker J, Ovaert C, Hascoet S, Selegny M, Malekzadeh-Milani S, Maltret A, Bosser G, Giroux N, Bonnemaïn L, Bordet J, Di Filippo S, Mauran P, Falcone-Eicher S, Thambo JB, Lefort B, Mocerri P, Houyel L, Renolleau S, Bonnet D. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020 May 17. Epub ahead of print. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360.
- Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, Ramnarayan P, Ffaisse A, Miller O, Davies P, Kucera F, Brierley J, McDougall M, Carter M, Tremoulet A, Shimizu C, Herberg J, Burns JC, Lyall H, Levin M, for the 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*. Published online June 8, 2020. doi:10.1001/jama.2020.10369.
- Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, Orange JS, Milner JD. Multisystem Inflammatory Syndrome Related

to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. JAMA. Published online June 8, 2020. doi:10.1001/jama.2020.10374. <https://jamanetwork.com/> on 06/12/2020.

15. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19> (дата обращения: 01.06.2020).

16. Centers for Disease Control and Prevention. Emergency preparedness and response: health alert network. <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp> (дата обращения: 01.06.2020).

17. 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).

18. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, Baker AL, Jackson MA, Takahashi M, Shah PB, Kobayashi T, Wu MH, Saji TT, Pahl E; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135(17):e927-e999. doi: 10.1161/CIR.0000000000000484.

19. Wharton M, Chorba TL, Vogt RL, Morse DL, Buehler JW. Case definitions for public health surveillance. *MMWR Recomm Rep*. 1990;39(RR-13):1-43.

20. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. Rationale and consensus definition. The Working Group on Severe Streptococcal Infections. *JAMA*. 1993;269(3):390-391.

21. Александрович Ю.С., Байбарина Е.Н., Баранов А.А. и др. Ведение детей с заболеванием, вызванным новой

коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2). *Педиатрическая фармакология*. 2020. — Т. 17. — № 2. — С. 103–118. <https://doi.org/10.15690/pf.v17i2.2096> [Alexandrovich Y.S., Baybarina E.N., Baranov A.A., et al. Management of Children with Disease Caused by New Coronaviral Infection (SARS-CoV-2). *Pediatric pharmacology*. 2020;17(2):103–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v17i2.2096>

22. <https://libmaneducation.com/kawasaki-covid-19-related-illness-in-children/> (дата обращения: 11.06.2020).

23. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Крупнов Н.М., Калинин Д.В. Патологическая анатомия COVID-19. Атлас. Под общ. ред. О.В. Зайратьянца. М.: ДЗМ, 2020: 116.

24. Esper F, Shapiro ED, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2005; 191: 499–502.

25. Shirato K, Imada Y, Kawase M, Nakagaki K, Matsuyama S, Taguchi F. Possible involvement of infection with human coronavirus 229E, but not NL63, in Kawasaki disease. *J Med Virol* 2014; 86: 2146–53.

26. Кубанов А.А., Дерябин Д.Г. Новый взгляд на патогенез COVID-19: заболевание является генерализованным вирусным васкулитом, а возникающее при этом поражение легочной ткани — вариантом ангиогенного отека легкого. *Вестник РАМН*. 2020;75(2): принято к печати. doi: 10.15690/vramn1347. <https://vestnikramn.spr-journal.ru/jour/article/view/1347/1220> (дата обращения 01.06.2020).

27. Rajasekaran S, Kruse K, Kovey K, Davis AT, Hassan NE, Ndika AN, Zuiderveen S, Birmingham J. Therapeutic role of anakinra, an interleukin-1 receptor antagonist, in the management of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction/macrophage activating syndrome in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15(5):401—8. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000078.

ИММУНОПРОФИЛАКТИКА МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ. Методические рекомендации

Авторы: А.А.Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, В.К. Таточенко и др.

2-е издание, переработанное и дополненное

Методические рекомендации освещают вопросы иммунопрофилактики менингококковой инфекции у детей. Менингококковая инфекция, обусловленная *Neisseria meningitidis*, остается одной из важнейших причин инвалидности и смертности пациентов всех возрастов от вакциноуправляемых болезней. В настоящем издании представлена ключевая информация о возбудителе, способах его распространения, основных клинических проявлениях заболеваний, вызванных *N. meningitidis*, полностью раскрыты особенности и схемы наиболее эффективного метода профилактики менингококковой инфекции — иммунизации. В рекомендациях подробно представлена характеристика вакцин, зарегистрированных на территории Российской Федерации, рассмотрены общие принципы вакцинации детей, включая пациентов с хронической патологией. Подробно разъяснен алгоритм действий при проведении активной иммунопрофилактики менингококковой инфекции как среди здоровых, так и пациентов с сопутствующими нозологиями. Методические рекомендации предназначены практикующим педиатрам, аллергологам-иммунологам, инфекционистам, врачам общей практики, а также студентам медицинских вузов.

