

ДЕТСКИЙ МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19)

Под редакцией
Д.Ю. Овсянникова, Е.Е. Петрайкиной



Москва
Российский университет дружбы народов
2020

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ»
Медицинский институт
Кафедра педиатрии

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«МОРОЗОВСКАЯ ДЕТСКАЯ ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА
ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ»

**ДЕТСКИЙ МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ,
АССОЦИИРОВАННЫЙ
С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ
(COVID-19)**

Учебное пособие

*Под редакцией
Д.Ю. Овсянникова, Е.Е. Петряйкиной*

Москва
Российский университет дружбы народов
2020

УДК 616.24-08-053.2:616.9(075.8)
ББК -37*57.3+55.142.21+54.123
Д38

Утверждено
РИС Ученого совета
Российского университета
дружбы народов

Рецензенты:

член-кор. РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии
ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России *Е.Г. Фурман*;
д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней у детей
педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России *О.В. Шамшева*

Авторы:

*Ю.Ю. Новикова, Д.Ю. Овсянников, Д.С. Абрамов, А.А. Глазырина,
Н.Н. Зверева, М.Г. Кантемирова, А.Н. Кисляков, А.К. Константинова,
О.А. Коровина, С.Х. Курбанова, Е.Е. Петрайкина, А.Ю. Ртищев,
Р.Ф. Сайфуллин, А.С. Сологуб, А.В. Харькин, М.П. Шалатонин,
И.О. Шедеркина, В.Т. Юсупова*

Д38 Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): учебное пособие / Ю. Ю. Новикова, Д. Ю. Овсянников, Д. С. Абрамов [и др.] ; под ред. Д. Ю. Овсянникова, Е. Е. Петрайкиной. – М. : РУДН, 2020. – 62 с. : ил.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей в большинстве случаев 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. В пособии, исходя из литературных и собственных данных, представлена актуальная информация о данном заболевании. Проанализированы клиническая и лабораторно-инструментальная манифестация и исходы ДМВС у детей на основании серий наблюдений пациентов из Италии, Франции, Швейцарии, Великобритании, США, а также пациентов, госпитализированных в мае-июле 2020 г. в Морозовскую детскую городскую клиническую больницу Департамента здравоохранения города Москвы. 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), собственные клинические наблюдения пациентов, результаты патологоанатомического исследования, алгоритм оценки и ведения больных с ДМВС. Понимание эпидемиологии и клинического течения ДМВС и его связи с COVID-19 имеет важное значение, учитывая клиническое значение данного синдрома и его последствия для общественного здравоохранения.

Издание предназначено для врачей – педиатров, анестезиологов-реаниматологов, кардиологов, ревматологов, пульмонологов, неврологов, патологоанатомов, ординаторов, а также слушателей системы непрерывного медицинского образования, студентов.

ISBN 978-5-209-10170-3

© Коллектив авторов, 2020

© Российский университет дружбы народов, 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
Введение	6
Сведения о сериях наблюдений пациентов с детским мультисистемным воспалительным синдромом.....	8
Диагностические критерии детского мультисистемного воспалительного синдрома и фенотипически сходных заболеваний	21
Клинические наблюдения и клинико-морфологические сопоставления	28
Оценка, ведение и терапия пациентов	43
Заключение	49
Литература	52
Сведения об авторах	60

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВБ – атриовентрикулярная блокада
АКА – аневризмы коронарных артерий
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСК – ацетилсалициловая кислота
АСТ – аспаргатаминотрансфераза
БК – болезнь Кавасаки
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГКС – глюкокортикостероиды
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДМВС – детский мультисистемный воспалительный синдром
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИГВВ – иммуноглобулин для внутривенного введения
ИКР – интерквартильный размах
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
КПЗ – Кавасаки-подобное заболевание
КТ – компьютерная томография
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛЖ – левый желудочек
МДГКБ – Морозовская детская городская клиническая больница
МНО – международное нормализованное отношение
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОРЗ – острое респираторное заболевание
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РНК – рибонуклеиновая кислота
САМ – синдром активации макрофагов
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
СТШ – синдром токсического шока

УЗИ – ультразвуковое исследование
ЦНС – центральная нервная система
ЧДД – частота дыхательных движений
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография
ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация
ЭхоКГ – эхокардиография
BNP – мозговой натрийуретический пептид
CD – кластер дифференцировки
CDC – Центры по контролю и профилактике заболеваний
COVID-19 – инфекция, вызванная новым коронавирусом
SARS-CoV-2
Hb – гемоглобин
IgM – иммуноглобулин M
IgG – иммуноглобулин G
Me – медиана
NT-proBNP – N-терминальная часть прогормона мозгового натрийуретического пептида
SARS-CoV-2 – коронавирус, вызвавший вспышку тяжелого острого респираторного синдрома в 2019–2020 гг.
SpO₂ – уровень насыщения периферической крови кислородом (сатурация)

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 20 июля 2020 г. зарегистрировано 14 348 858 подтвержденных случаев заболевания и 603 691 летальный исход [2]. Доля заболевших детей невысока. Так, по данным Z. Wu и соавт., в Китае среди 72 314 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 150 000 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 гипервоспалительного ответа, связанного с инфицированием коронавирусом, вызвавшим вспышку тяжелого острого респираторного синдрома (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)», «гипервоспалительный шок у детей с COVID-19», «Кавасаки-подобное заболевание (КПЗ, KLD)», «педиатрическое COVID-19-ассоциированное воспалительное заболевание (PCAIID)», «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.

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». Представлен анализ данных, опубликованных в открытой печати или доступных в электронном виде на официальных сайтах рецензируемых медицинских изданий (preprint), международных медицинских профессиональных сообществ. Проведен анализ историй болезни детей, госпитализированных в Морозовскую детскую городскую клиническую больницу (МДГКБ) Департамента здравоохранения Москвы (ДЗМ) в мае-июле 2020 г., с данным синдромом.

СВЕДЕНИЯ О СЕРИЯХ НАБЛЮДЕНИЙ ПАЦИЕНТОВ С ДЕТСКИМ МУЛЬТИСИСТЕМНЫМ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

Италия. В статье, опубликованной 13 мая 2020 г. в журнале «Lancet», сообщается о вспышке БК в провинции Бергамо, где отмечалась высокая заболеваемость и смертность от COVID-19. Если в период с 1 января 2015 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. 2) полной (5) и неполной (5) форм БК (средняя частота заболеваемости составила 3,5%). У 8 из 10 пациентов были выявлены антитела IgM и/или IgG к SARS-CoV-2; у 2 – антигены вируса методом полимеразной цепной реакции (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 клинико-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 бóльшим индексом массы тела (ИМТ), имели более тяжелое течение острого периода с респираторными, желудочно-кишечными, менингеальными симптомами, развитием сердечно-сосудистых поражений – синдром 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 макрофагов (САМ, 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 (табл. 1) [5]. Ранее описанный синдром шока при БК (табл. 2) развивается у 7% пациентов и характеризуется более выраженными лабораторными маркерами воспаления, тромбоцитопенией, повышенным риском развития аневризм коронарных артерий (АКА), митральной регургитации и длительной дисфункции миокарда, такие пациенты могут быть резистентны к терапии ИГВВ [9]. САМ (табл. 2) является формой «цитокинового шторма», описанного у взрослых с тяжелой COVID-19, а также у пациентов с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита [10; 11].

Франция и Швейцария. 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 была подтверждена у 89% больных серологическим методом и/или с помощью ПЦР. Сопутствующие заболевания были у 10 (28%) детей: избыточная масса тела у 6 детей (17%), бронхиальная астма – у 3 (9%), системная красная волчанка у 1 ребенка (3%).

Клинические проявления включали боли в животе, рвоту или диарею (у 83% больных), симптомы кардиогенного шока (у 80%), респираторные (у 65%), менингеальные симптомы

(у 31%), боли в грудной клетке (у 17%). Признаки БК встречались часто (конъюнктивит, склерит у 89%, сыпь на коже у 57%, хейлит у 54%, шейная и брыжеечная 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 (ИЛ) 6, что соответствовало критериям САМ и развитию «цитокинового шторма». Повышение уровня тропонина I было незначительным или умеренным. У одного пациента был зарегистрирован подъем сегмента ST на электрокардиограмме. 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 – признаки синдрома Такоцубо. Перикардальный выпот присутствовал в трех случаях. Эктазия коронарных артерий (z-score >2) была обнаружена у 17% пациентов, при этом до настоящего времени АКА не сформировались, за детьми продолжается наблюдение. Большинство (80%) пациентов нуждались в инотропной поддержке, 29% – в искусственном кровообращении с использованием экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО); 2/3 пациентов требовали искусственной вентиляции легких (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 функции 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 (табл. 1). Средняя длительность пребывания в ОРИТ составила 7 дней (3,7–10 дней), в стационаре – 10 дней (8–14 дней) [12].

Великобритания. 8 июня 2020 г. в журнале «JAMA» была опубликована статья с клинической характеристикой 58 детей (25 мальчиков, 33 девочки) в возрасте от 3 месяцев до 17 лет (средний возраст, Ме, 9 лет) с педиатрическим воспалительным мультисистемным 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]. По расовой принадлежности больные распределялись следующим образом: европеоиды (светлокожие) – 12 (21%), монголоиды – 18 (31%), негроиды (темнокожие) – 22 (38%), другие – 6 (10%). 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 виремия Эпштейна-Барр-вируса.

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%, лимфаденопатия 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 (Ме 229 мг/л), ферритина (Ме 610 мкг/л), нейтрофилез (Ме 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% – шок, 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 (табл. 1).

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 СТИШ. 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 ($z\text{-score} > 2$) коронарных артерий отмечалась у 8 детей, в том числе у 7 с $z\text{-score}$ более 2,5, у 2 – с $z\text{-score} > 10$ (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].

США. В журнале "JAMA" 8 июня 2020 г. была описана серия наблюдений из 17 детей из США, госпитализированных с 18 апреля по 5 мая 2020 г., с длительной лихорадкой, системным воспалением, шоком, органной дисфункцией, симптомами, напоминающими БК (полная форма – 8 детей, неполная – 5) или СТШ, сниженной функцией ЛЖ, имеющих доказательства недавно перенесенной COVID-19. Средний возраст пациентов составил 8 (1,8–16) лет, средняя продолжительность лихорадки – 5 (1–12) дней. По расовой/этнической принадлежности больные распределялись следующим образом: еврей-ашкенази – 6 (35%), европеоиды (светлокожие) – 6 (35%), негроиды (темнокожие) – 4 (24%), монголоиды – 1 (6%). У больных были зарегистрированы следующие симптомы: боли в животе, рвота и/или диарея (88%), шок (76%), сыпь (71%), конъюнктивит (65%), хейлит (53%), головные боли, ригидность затылочных мышц, изменение зрения (47%), кашель, одышка (41%), шейная лимфаденопатия (35%). Уровни воспалительных маркеров были повышены у всех пациентов, у большинства была лимфопения (71%), повышенный уровень тропонина Т (82%), NT-proBNP (88%), ИЛ-6 (94%). Изучение цитокинового профиля у 8 пациентов показало повышенные уровни рецепторов ИЛ-2, ИЛ-18 и лиганда хемокина 9 (CXCL 9) у всех и незначительное увеличение

уровня интерферона- γ (у 3) и ИЛ-8 (у 2). Уровни фактора некроза опухолей- α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 были нормальными. В лечении в условиях ОРИТ нуждались 88% пациентов, в инотропной поддержке – 59%, 71% получали метилпреднизолон, 21% – гидрокортизон, 76% – ИГВВ, 65% – эноксапарин, один пациент получил тоцилизумаб. У одного пациента сформировались АКА [14].

29 июня 2020 г. в публикации из США были обобщены данные о наибольшем в настоящее время числе (186) детей и подростков с ДМВС, наблюдавшихся в различных медицинских центрах в 26 штатах в период с 15 марта по 20 мая 2020 г. Определение случая ДМВС включало 6 критериев: 1) тяжесть состояния, требующая госпитализации; 2) возраст младше 21 года; 3) лихорадка (температура тела $> 38,0$ °C) или лихорадка в анамнезе длительностью не менее 24 часов; 4) лабораторные признаки воспаления; 5) полиорганное поражение (вовлечение по меньшей мере двух систем органов); 6) маркеры инфекции, вызванной SARS-CoV-2, подтвержденной с помощью ПЦР, теста на антитела или наличие данных о контакте с больными COVID-19 в течение 4 недель до появления симптомов ДМВС. 35 (19%) пациентов были светлокожими неиспаноязычными, 46 (25%) были темнокожими неиспаноязычными, 9 (5%) были другой расы и неиспаноязычными, 57 (31%) были испаноязычными или латиноамериканцами, и 41 (22%) пациент – неизвестной расы.

Средний возраст больных составил 8,3 года, 115 пациентов (62%) были мужского пола, 135 пациентов (73%) ранее были здоровы; у 131 пациента (70%) инфекция, вызванная SARS-CoV-2, была подтверждена с помощью ПЦР или тестирования на антитела. У 45 (29%) детей из 153 с известным ИМТ имело место ожирение; 51 (27%) ребенок имел по крайней мере одно сопутствующее хроническое заболевание, кроме ожирения. В патологический процесс были вовлечены ЖКТ у 171 (92%) пациента, сердечно-сосудистая система – у 149 (80%) пациентов, гематологические нарушения имели

место у 142 (76%) пациентов, поражение кожи и слизистых оболочек у 137 (74%) пациентов, дыхательной системы – у 131 (70%) пациента. Вовлечение органов и систем оценивалось на основании клинических и лабораторных данных. Так, поражение сердечно-сосудистой системы определялось при наличии любого из следующих признаков: получение вазопрессорной или вазоактивной поддержки, ЭхоКГ-изменения (фракция выброса ЛЖ менее 55%, эктазии/аневризмы коронарных артерий, перикардит, перикардальный выпот, повышенные уровни тропонина или BNP), нарушение ритма сердца, отек легких вследствие сердечной недостаточности или потребность в сердечно-легочной реанимации.

Медиана продолжительности госпитализации составила 7 дней [ИКР от 4 до 10]; 148 пациентам (80%) потребовалась интенсивная терапия. Дыхательная недостаточность развилась у 109 (59%) пациентов; при этом 85 (78%) из них не имели предрасполагающих к дыхательной недостаточности респираторных заболеваний. 37 (20%) пациентов находились на инвазивной, и 32 (17%) – на неинвазивной ИВЛ. 90 (48%) больных получали вазопрессоры, 4 (2%) пациента умерли. Возраст умерших пациентов составлял от 10 до 16 лет, из них у 2 пациентов были предрасполагающие факторы, 3 пациента находились на ЭКМО. АКА (z-score диаметра коронарных артерий $\geq 2,5$) были обнаружены у 15 пациентов (8%), 74 (40%) пациента соответствовали диагностическим критериям полной или неполной формы БК. У большинства пациентов (171, 92%) выявлялись четыре или более лабораторных биомаркера воспаления, чаще всего – повышенный уровень СОЭ или СРБ, также выявлялись лимфопения, нейтрофилез, повышенный уровень ферритина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), D-димера, гипоальбуминемия, анемия, тромбоцитопения, удлинение международного нормализованного отношения (МНО), повышенный уровень фибриногена (табл. 1) [15].

Собственные данные. В период с 17 мая по 6 июля 2020 г. в МДГКБ ДЗМ было госпитализировано 19 детей с ДМВС, ассоциированным с COVID-19. Подробные сведения о демографической характеристике пациентов, течении заболевания у них, результатах обследований, терапии и исходах в сопоставлении с сериями наблюдений наших зарубежных коллег представлены в табл. 1. Из 19 детей 4 ребенка были монголоидной расы. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости у 5 из 19 больных была верифицирована брыжеечная лимфаденопатия, 1 ребенку проводилась лапароскопия в связи с флегмонозным аппендицитом. Можно видеть в целом сходство по большинству проанализированных признаков пациентов с ДМВС в сериях наблюдений из разных стран мира.

Таблица 1

**Характеристика пациентов с детским мультисистемным воспалительным синдромом
в разных сериях наблюдений, число детей, абс. (%)**

Страна (число детей) [источник]	США (n = 186) [15]	Италия (n = 10) [5]	Франция и Швейцария (n = 35) [12]	Великобритания (n = 58) [13]	Россия (n = 19), собственные данные
Период включения пациентов в исследование	15.03.20- 20.05.20	17.03.20- 20.04.20	22.03.20- 30.04.20	23.03.20- 22.05.20	17.05.20- 06.07.20
Демографическая характеристика пациентов					
Пол	115 мальчиков (62%), 71 девочка (38%)	7 мальчиков (70%), 3 девочки (30%)	18 мальчиков (51%), 17 девочек (49%)	25 мальчиков (43%), 33 девочки (57%)	13 мальчиков (68%), 6 девочек (32%)
Возраст, min-max	Нет данных – 20 лет	2 - 16 лет	2 - 16 лет	3 мес. - 17 лет	9 мес. - 15 лет
Возраст, медиана [ИКР]	8,3 года [3,3; 12,5]	7 лет [5; 8]	10 лет	9 лет [5,7; 14]	5 лет [3; 12]
Маркеры и анамнез новой коронавирусной инфекции COVID-19					
Выявлены	131/186 (70%)	8/10 (80%)	31/35 (89%)	45/58 (78%)	19/19 (100%)
Положительный результат ПЦР	73/186 (39%)	2/10 (20%)	14/35 (40%)	15/58 (87%)	0/19 (0%)
Антитела (IgM и/или IgG и/или IgA) к SARS-CoV-2	58/186 (31%)	8/10 (80%)	30/35 (86%)	40/46 (87%)	19/19 (100%)
IgM к SARS-CoV-2	Нет данных	Нет данных	2/35 (6%)	Нет данных	1/19 (6%)
IgG к SARS-CoV-2	Нет данных	Нет данных	26/35 (74%)	40/46 (87%)	18/19 (94%)

Страна (число детей) [источник]	США (n = 186) [15]	Италия (n = 10) [5]	Франция и Швейцария (n = 35) [12]	Великобритания (n = 58) [13]	Россия (n = 19), собственные данные
Положительный эпидемиологический анамнез	55/186 (30%)	5/10 (50%)	13/35 (37%)	Нет данных	11/19 (58%)
Клиническая характеристика пациентов					
Диагностические критерии болезни Kawasaki					
Лихорадка	186/186 (100%)	10/10 (100%)	35/35 (100%)	58/58 (100%)	19/19 (100%)
Склерит, конъюнктивит	103/186 (55%)	8/10 (80%)	31/35 (89%)	26/58 (58%)	17/19 (89%)
Поражение слизистой оболочки губ и полости рта (хейлит, гингивит, глоссит)	78/186 (42%)	6/10 (60%)	19/35 (54%)	17/58 (29%)	10/19 (53%)
Сыпь	110/186 (59%)	8/10 (80%)	20/35 (57%)	30/58 (52%)	15/19 (79%)
Шейная лимфаденопатия	18/186 (10%)	1/10 (10%)	21/35 (60%)	9/58 (16%)	6/19 (32%)
Поражение кистей и стоп (эритема, отек, шелушение)	69/186 (37%)	5/10 (50%)	Нет данных	9/58 (16%)	11/19 (58%)
Соответствие критериям БК	74/186 (40%)	10/10 (100%)	35/35 (100%)	30/58 (52%)	14/19 (74%)
Соответствие критериям полной формы БК	38/186 (21%)	5/10 (50%)	0/35 (0%)	7/58 (12%)	7/19 (37%)
Соответствие критериям неполной формы БК	36/186 (19%)	5/10 (50%)	35/35 (100%)	6/58 (10%)	7/19 (37%)
Соответствие критериям шока при БК	Нет данных	5/10 (50%)	28/35 (80%)	6/58 (10%)	5/19 (26%)

Страна (число детей) [источник]	США (n = 186) [15]	Италия (n = 10) [5]	Франция и Швейцария (n = 35) [12]	Великобритания (n = 58) [13]	Россия (n = 19), собственные данные
Другие клинические симптомы					
Неврологические нарушения*	12/186 (6%)	4/10 (40%)	11/35 (31%)	5/58 (9%)	10/19 (53%)
Респираторные симптомы**	131/186 (70%)	Нет данных	23/35 (65%)	12/58 (21%)	7/19 (37%)
Симптомы поражения ЖКТ***	171/186 (92%)	6/10 (60%)	29/35 (83%)	32/58 (55%)	10/19 (53%)
Лабораторные маркеры ДМВС					
Нейтрофилез	126/186 (68%)	10/10 (100%)	35/35 (100%)	58/58 (100%)	18/19 (94%)
Лимфоцитопения	148/186 (80%)	10/10 (100%)	Нет данных	58/58 (100%)	18/19 (94%)
Ускорение СОЭ	143/186 (77%)	8/8 (100%)	Нет данных	Нет данных	17/19 (89%)
↑ СРБ	171/186 (92%)	10/10 (100%)	35/35 (100%)	58/58 (100%)	19/19 (100%)
Гипоальбуминемия	148/186 (80%)	Нет данных	Нет данных	51/51 (100%)	17/19 (89%)
↑ ЛДГ	Нет данных	Нет данных	Нет данных	41/41 (100%)	5/19 (26%)
↑ прокальцитонина	Нет данных	Нет данных	26/26 (100%)	Нет данных	17/17 (100%)
↑ фибриногена	148/186 (80%)	9/10 (90%)	Нет данных	51/51 (100%)	15/19 (79%)
↑ D-димера	124/186 (67%)	8/10 (80%)	20/20 (100%)	53/53 (100%)	18/19 (94%)
↑ ферритина	113/186 (61%)	9/9 (100%)	Нет данных	58/58 (100%)	17/19 (89%)
↑ ИЛ-6	Нет данных	4/10 (40%)	13/13 (100%)	Нет данных	5/5 (100%)
Соответствие критериям САМ	Нет данных	5/10 (50%)	Нет данных	Нет данных	3/19 (16%)
Инструментальные и лабораторные маркеры поражения сердца					
Артериальная гипотония/шок	90/186 (48%)	5/10 (50%)	24/35 (69%)	29/58 (50%)	7/19 (37%)
Снижение фракции выброса ЛЖ	71/170 (42%)	5/10 (50%)	35/35 (100%)	18/29 (62%)	12/19 (63%)

Страна (число детей) [источник]	США (n = 186) [15]	Италия (n = 10) [5]	Франция и Швейцария (n = 35) [12]	Великобритания (n = 58) [13]	Россия (n = 19), собственные данные
Коронарит, эктазии, аневризмы коронарных артерий	15/170 (9%)	2/10 (20%)	6/35 (17%)	8/58 (14%)	3/19 (16%)
Перикардит	48/170 (28%)	4/10 (40%)	3/35 (9%)	Нет данных	9/19 (47%)
↑ тропонина	77/153 (50%)	5/9 (56%)	35/35 (100%)	34/50 (68%)	15/19 (79%)
Терапия					
ИГВВ	144/186 (77%)	10/10 (100%)	25/35 (71%)	41/58 (71%)	18/19 (94%)
Системные ГКС	91/186 (49%)	8/10 (80%)	12/35 (34%)	37/58 (64%)	15/19 (79%)
Тоцилизумаб, силтуксимаб	14/186 (8%)	Нет данных	0/35 (0%)	0/58 (0%)	0/19 (0%)
Анакинра	24/186 (13%)	Нет данных	3/35 (9%)	3/58 (5%)	0/19 (0%)
Инфликсимаб	0/186 (0%)	Нет данных	0/35 (0%)	8/58 (14%)	0/19 (0%)
Антикоагулянты	87/186 (47%)	Нет данных	23/35 (66%)	Нет данных	17/19 (89%)
В условиях ОРИТ	148/186 (80%)	Нет данных	29/35 (83%)	29/58 (50%)	8/19 (42%)
Вазопрессоры	90/186 (48%)	2/10 (20%)	28/35 (80%)	27/58 (47%)	7/19 (37%)
ИВЛ	37/186 (20%)	Нет данных	22/35 (62%)	25/58 (43%)	2/19 (11%)
ЭКМО	8/186 (4%)	Нет данных	10/35 (28%)	3/58 (5%)	0/19 (0%)
Исходы					
Выздоровление	184/186 (98%)	10/10 (100%)	35/35 (100%)	57/58 (98%)	18/19 (94%)
Летальный исход	4/186 (2%)	0/10 (0%)	0/35 (0%)	1/58 (2%)	1/19 (6%)

Примечания: * менингит, менингизм, судороги; ** кашель, одышка, снижение SpO₂; ***-гошнога, рвота, диарея, боли в животе.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДЕТСКОГО МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА И ФЕНОТИПИЧЕСКИ СХОДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Сообщения о новом заболевании у детей на фоне COVID-19 и накопление опыта ведения таких пациентов позволили экспертам CDC (США) 14 мая [16] и ВОЗ 15 мая [17] опубликовать его диагностические критерии, представленные в табл. 2 в сравнении с фенотипически сходными заболеваниями, в том числе требующими исключения.

Таблица 2

Диагностические критерии детского мультисистемного воспалительного синдрома и фенотипически сходных заболеваний

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 ≥ 38 °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, ИЛ-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 текущей или перенесенной 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 возможность развития MIS-C при любом летальном исходе у детей при наличии признаков COVID-19.

Мультисистемный воспалительный синдром (MIS) у детей и подростков, ассоциированный с COVID-19 (ВОЗ) [17]

Дети и подростки в возрасте от 0 до 19 лет **И** наличие двух из следующих проявлений:

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 (измененное протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое 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

Болезнь Kawasaki (Американская кардиологическая ассоциация) [18]

1. Лихорадка, часто до 40 °С и выше, длительностью минимум 5 дней (эссенциальный критерий).
2. Изменения слизистых оболочек, особенно ротовой полости и дыхательных путей: сухие, потрескавшиеся 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 склер 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.

Полная форма БК: 5 из 6 критериев (обязательна лихорадка), или 4 критерия + АКА. Неполная форма БК: при меньшем количестве критериев в сочетании с признаками поражения сердца.

Синдром шока при болезни Kawasaki [9]

- 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]

Уровень ферритина сыворотки крови > 684 нг/мл **И**

2 из следующих признаков:

- 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]

Клинические критерии:

- 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:
 - 1) желудочно-кишечный тракт (рвота или диарея в начале болезни);
 - 2) поражение мышц (выраженные миалгии или повышение уровня КФК более чем в 2 раза);
 - 3) поражение слизистых оболочек полости рта, половых органов, гиперемия конъюнктив;
 - 4) 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);
 - 5) поражение печени (повышение концентрации билирубина, АСТ или АЛТ более чем в 2 раза);
 - 6) гематологические изменения (количество тромбоцитов $\leq 100 \times 10^9 / \text{л}$);
 - 7) неврологические нарушения (дезориентация или нарушение сознания без очаговых неврологических симптомов)

Лабораторные критерии:

- наличие отрицательных результатов при:
 - 1) бактериологическом исследовании крови, ликвора, отделяемого ротоглотки; в гемокультуре редко может быть выявлен *Staphylococcus aureus*;
 - 2) серологическом исследовании с целью выявления антител к возбудителям кори, лептоспироза, пятнистой лихорадки Скалистых гор

Вероятный диагноз: при наличии всех лабораторных и 4 из 5 клинических критериев. Достоверный диагноз: при наличии всех лабораторных и клинических критериев.

Стрептококковый токсический шок [20]

- I. Обнаружение стрептококка группы А (*Streptococcus pyogenes*):
- а) в стерильных в норме биологических жидкостях (в крови, ликворе, брюшной полости, полости сустава, плевральной или перикардальной жидкости);
 - б) в нестерильных локусах (в отделяемом ротоглотки, мокроте, влагалище, открытой хирургической ране или поверхностных повреждениях кожи).
- II. Клинические критерии тяжести:
- а) артериальная гипотензия: для взрослых – систолическое артериальное давление ≤ 90 мм рт. ст.; для детей младше 16 лет ниже 5-го перцентиля по возрасту **II**
 - б) 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

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-го 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 расценивать как системную микроангиопатическую клиническую «маску» COVID-19 [23].

До сих пор неясно, является 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 (ЦНС), гемофагоцитозом [10; 23; 26]. В контексте патогенеза и диагностических критериев ДМВС, важно отметить, что при COVID-19 у взрослых на основании наблюдения 375 пациентов были описаны 5 вариантов кожных изменений, являющихся, очевидно, клиническим проявлением васкулита кожи: 1) эритема дистальных отделов конечностей с везикулами или пустулами, напоминающая обморожение (19%); 2) везикулярные высыпания (9%); 3) уртикарии (19%); 4) макулопапулезные высыпания (47%); 5) ливедо или некрозы (6%) [27].

Данные, приведенные в табл. 2, также призваны продемонстрировать, что существует ряд заболеваний и состояний (БК, в том числе осложненная шоком, СТШ стафилококковой или стрептококковой этиологии, САМ), которые необходимо включать в дифференциально-диагностический поиск при ДМВС, в ряде случаев весьма трудный. Это иллюстрируют следующие собственные клинические наблюдения пациентов с ДМВС.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ

Клиническое наблюдение 1. Мальчик 6 лет, по национальности – вьетнамец, был госпитализирован в МДГКБ 17 мая 2020 г. С 3 по 8 апреля 2020 г. вместе с родителями перенес фебрильное ОРЗ, 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 кг/м². 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 $10,9 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы 90%, тромбоциты $166 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 33 мм/ч; гипопротейнемия (59 г/л), гипоальбуминемия (27 г/л), повышение уровня 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). Компьютерная томография (КТ) головного мозга без патологии,

КТ органов грудной клетки выявило ретикулярные изменения в S10 слева (рис. 3).

Обследован на наличие маркеров 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.

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 гипопроteinемия (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, систолический шум в V точке; двусторонний плевральный выпот по данным УЗИ и КТ органов грудной клетки, потребовавший проведения торакоцентеза, было эвакуировано 120 мл соломенно-желтой жидкости, посеvy 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.

По данным 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. 2.

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 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), уровни белка, альбумина, СРБ нормализовались. 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, эктазия левой коронарной артерии до 3,7 мм. Наблюдение за ребенком продолжается.

Клиническое наблюдение 2. Девочка 2 лет 4 мес. была госпитализирована в МДГКБ 18 мая 2020 г. При тщательном расспросе было установлено, что в апреле у матери и у деда имели место кратковременные и легкие проявления респираторной инфекции, к врачу не обращались,

обследование на COVID-19 не проводилось. У ребенка с 10 мая 2020 г. появилась фебрильная лихорадка, но в последующие дни отмечалась тенденция к нормализации температуры тела. С 13 мая 2020 г. – выраженный отек шеи слева (лимфаденит), с 17 мая 2020 г. – отек шеи с двух сторон, температура тела вновь поднималась до фебрильных значений. Девочка наблюдалась педиатром по месту жительства с диагнозом «инфекционный мононуклеоз», при второй волне лихорадки была назначена антибактериальная терапия (кларитромицин). На 9 день фебрильной лихорадки, непосредственно после начала приема антибиотика, у девочки появилась сыпь на ладонях, стопах, кашицеобразный стул до 4 раз в сутки. Ребенок был госпитализирован в МДГКБ с направляющим диагнозом «инфекционный мононуклеоз».

При поступлении состояние ребенка было средней тяжести. Температура тела 38,1 °С. Кожные покровы бледные, мелкоточечная сыпь на ладонях и стопах, пастозности и отеков нет. Склерит, явления хейлита, которые в последующие сутки были менее выражены. Гиперемия ротоглотки. Отмечается увеличение лимфатических узлов шеи: слева размером до 3 см, справа до 2 см, плотно-эластической консистенции, болезненные при пальпации, не спаяны с окружающими тканями. Носовое дыхание незначительно затруднено. В легких дыхание пуэрильное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. ЧДД 26 в мин., SpO₂ 97%. Тоны сердца громкие, ритмичные, ЧСС 120 в мин. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, печень выступает из-под края реберной дуги на 2,5 см, селезенка выступает из-под края реберной дуги на 0,5 см. Стул кашицеобразный. Диурез сохранен. Менингеальных знаков нет.

Проведено лабораторно-инструментальное обследование. В клиническом анализе крови лейкоцитоз $22,3 \times 10^9$ /л, нейтрофилез (90%), лимфопения (6%), эритроциты $5,4 \times 10^{12}$ /л, гипохромия, микроцитоз, Hb 128 г/л, тромбоциты 304×10^9 /л, СОЭ 35 мм/ч. В общем анализе мочи протеинурия 0,7 г/л,

гиперстенурия (относительная плотность 1040 г/л). В биохимическом анализе крови выраженная воспалительная активность: гипопроотеинемия (61 г/л), гипоальбуминемия (29 г/л), значительное повышение уровня СРБ (117,7 мг/л, норма 0–9 мг/л). Имели место изменения в коагулограмме: повышение уровня фибриногена до 4,82 (норма 1,88–4,13) г/л, значительное повышение уровня D-димера – до 1181 (норма до 230) нг/мл, удлинение протромбинового времени до 17,8 (норма 9,9–13,4) секунд, увеличение МНО до 1,57 (норма 0,75–1,25).

При проведении ПЦР мазка/отделяемого из носоглотки и ротоглотки РНК SARS-CoV-2 не обнаружено. Иммуноферментный анализ (ИФА) крови: IgM к SARS-CoV-2 4,59 (референтные значения 0,00–0,99) COI, IgG к SARS-CoV-2 3,35 (референтные значения 0–10) ед/мл.

По данным УЗИ лимфатических узлов: признаки двустороннего шейного лимфаденита, без признаков абсцедирования.

Таким образом, на основании клинико-лабораторных данных проводился дифференциальный диагноз между БК, ДМВС, ассоциированным с COVID-19, дебютом системного варианта ювенильного идиопатического артрита, инфекционным мононуклеозом, энтеровирусной инфекцией, сепсисом. Ребенку была назначена антибактериальная терапия (цефтриаксон внутривенно), АСК (250 мг 4 раза в сутки, 70 мг/кг/сут внутрь), инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами.

По данным ЭКГ: синусовая тахикардия с ЧСС 157–176 уд/мин., вертикальное положение электрической оси сердца (рис. 6).

По данным ЭхоКГ отмечалось умеренное снижение (60%) фракции выброса ЛЖ (норма больше 65%), морфометрические показатели ЛЖ в норме (конечный диастолический

размер 30 мм, конечный систолический размер 21 мм, конечный диастолический объем 36 мл), коронарные артерии не изменены.

УЗИ брюшной полости и почек: гепатоспленомегалия, количественная мезентериальная лимфаденопатия, свободная жидкость в межпетлевых пространствах в умеренном количестве: в правом латеральном канале до 7 мм, в левом латеральном канале до 19 мм. По данным серологического обследования (ИФА) были обнаружены сомнительные титры антител к раннему антигену вируса Эпштейна-Барр.

На 11 день от начала заболевания у девочки сохранялась фебрильная лихорадка, отмечалось усиление сыпи с концентрацией вокруг коленных суставов, ребенок был консультирован ревматологом. В связи с длительной лихорадкой, поражением глаз по типу склерита, наличием хейлита, шейного лимфаденита, эритематозной сыпи (рис. 7), пастозности и эритемы ладоней и стоп ребенку установлен диагноз полной формы БК. Была назначена терапия ИГВВ (2 г/кг, непрерывная инфузия), далтепарин натрия (100 Ед/кг 2 раза в сутки, подкожно с целью профилактики тромбообразования под контролем анти-Ха-активности плазмы), продолжена терапия АСК (70 мг/кг/сут).

На 12 день болезни на фоне введения ИГВВ у ребенка фебрильная лихорадка не купировалась, но появился общий отеchnый синдром (отечность лица, век), олигоанурия. Введение ИГВВ было приостановлено, но в последующем терапия ИГВВ в курсовой дозе 28 г была проведена в полном объеме). Отмечена отрицательная динамика лабораторно-инструментальных показателей. В клиническом анализе крови лейкоциты $13,9 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилез (91%), лимфопения (3%), анемия (эритроциты $3,7 \times 10^{12}/\text{л}$, Hb 87 г/л), тромбоцитопения ($100 \times 10^9/\text{л}$), СОЭ 27 мм/ч. В биохимическом анализе крови прогрессировали гипопроотеинемия (50 г/л), гипоальбуминемия (19 г/л), диспротеинемия – отмечено повышение уровня $\alpha 1$ -глобулинов (13,7%, норма 2,6-5%), $\alpha 2$ -глобулинов (16,9%,

норма 4,9–10,5%), γ -глобулинов 24,8% (норма 9,7–18,9%), значительно возрос уровень СРБ (441 мг/л), зарегистрированы гипертриглицеридемия (2,24 ммоль/л, норма 0,45–1,7 ммоль/л), повышение уровня ферритина (62,7 мкг/л, норма 6–60 мкг/л), тропонина I (83,2 пг/мл, норма до 10 пг/мл), мочевины (8,6 ммоль/л, норма 1,1–4,6 ммоль/л), гипокалиемия (2,6 ммоль/л). Было зарегистрировано почти 90-кратное увеличение уровня ИЛ-6 в крови (572 пг/мл, норма – 0–6,4 пг/мл). По данным ЭхоКГ также отрицательная динамика в виде снижение систолической функции ЛЖ (снижение фракции выброса ЛЖ до 47%), при этом коронарные артерии не изменены. Таким образом, выявленные лабораторно-инструментальные признаки свидетельствовали о развитии дисфункции ЛЖ на фоне течения миокардита при ДМВС.

По данным обзорной рентгенографии органов грудной клетки отмечено увеличение кардиоторакального индекса до 0,57, перибронховаскулярные инфильтративные изменения.

В последующие дни в состоянии ребенка сохранялась отрицательная динамика: не купировалась фебрильная лихорадка (температура тела 38,8 °С), ребенок был вялый, капризный, прогрессировал отечный синдром (генерализованные отеки лица, век, асцит). В легких дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются, выросла одышка, ЧДД 40 в мин. Тоны сердца приглушены, ЧСС 147 в мин. Артериальная гипотензия (артериальное давление 85/60 мм рт. ст.) Анурия в течение 22 часов. Учитывая анурию, генерализованные отеки, выраженную гипоальбуминемию ребенку с целью повышения онкотического давления плазмы крови проведена трансфузия альбумина, назначен фуросемид под контролем кислотно-основного состояния крови, установлен мочевого катетер. В связи с отсутствием мочи на фоне проводимых мероприятий, нарастанием гипокалиемии, отечного синдрома ребенок был переведен в ОРИТ.

При поступлении в ОРИТ состояние ребенка тяжелое, сознание поверхностное (оглушение). Кожные покровы бледные, периферические отеки на лице, кистях, голенях, стопах, симптом белого пятна 4 секунды. Дыхание самостоятельное, жесткое, проводные хрипы. ЧДД 60 в мин. Отмечалась одышка смешанного характера. SpO₂ 97%. Тоны сердца приглушены. ЧСС 143 в мин. Артериальная гипотензия (артериальное давление 75/43 мм рт. ст.) Учитывая артериальную гипотензию ребенку был установлен центральный венозный катетера, начато введение кардиотоников (допамин 8 мкг/кг/мин), произведена смена антибактериальной терапии (цефтриаксона на цефепим). На 13 день болезни отрицательная динамика в виде прогрессирования дыхательной недостаточности, снижения SpO₂ до 93%. Развился парез кишечника. Выявлялся смешанный лактат-ацидоз (рН 7,1, лактат 6 ммоль/л). Учитывая неэффективность проводимых лечебных мероприятий и ИГВВ, после исключения бактериального процесса, была начата пульс-терапия метилпреднизолоном.

По данным КТ органов грудной клетки в обеих плевральных полостях выпот справа толщиной до 10 мм, слева до 4 мм; на фоне выпота и незначительной компрессии нижних отделов легких справа в S10 определяется группа фокусов «матового стекла» с тенденцией к слиянию, слева единичные очаги, представленные паттерном «матового стекла». В клиническом анализе крови лейкоцитоз ($24,8 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилез (76%), лимфопения (13%), анемия (эритроциты $3,52 \times 10^{12}/\text{л}$, Hb 84 г/л), тромбоцитопения ($68 \times 10^9/\text{л}$), СОЭ 18 мм/ч. В биохимическом анализе крови гипопропротеинемия (49,2 г/л), гипоальбуминемия (22,4 г/л), гипокалиемия (2,8 ммоль/л), нарастание уровня мочевины (12,2 ммоль/л), повышение уровня СРБ (141 мг/л). По данным ЭхоКГ на вазопрессорной поддержке фракция выброса ЛЖ на нижней границе нормы (60%), коронарные артерии интактны. По данным УЗИ почек, надпочечников, забрюшинного пространства признаки увеличения размеров обеих почек, умеренных диффузных

изменений в почечных синусах и паренхиме, отечных изменений стенок лоханок, незначительной дилатации лоханок с обеих сторон.

В связи с нестабильной гемодинамикой расширена кардиотоническая поддержка, к терапии подключены адреналин, норадреналин, произведена интубация трахеи, начата заместительная почечная терапия – сеанс постоянной вено-венозной гемодиализации. На 14 день болезни состояние крайне тяжелое, прогрессия полиорганной недостаточности. Была зафиксирована прогрессирующая жизнеугрожающая брадикардия с переходом в асистолию, отсутствием пульса на магистральных сосудах, отсутствием сознания. Реанимационные мероприятия без эффекта, констатирована смерть. Был установлен следующий окончательный клинический диагноз: «Основное заболевание: болезнь Кавасаки, полная форма (фебрильная лихорадка, склерит шейный лимфаденит, эритема ладоней и стоп, сыпь, миокардит); осложнения: острая почечная недостаточность, отек вещества головного мозга, двусторонняя полисегментарная пневмония, дыхательная недостаточность III степени, сердечно-сосудистая недостаточность, парез кишечника».

При проведении аутопсии на макроскопическом уровне основные изменения сводились к проявлениям синдрома системного воспалительного ответа небактериальной природы с полиорганной недостаточностью. Основными пострадавшими органами на макроскопическом уровне были определены легкие (имели место признаки острой фазы диффузного альвеолярного повреждения), сердце (признаки миокардита), почки («шоковые» почки). Микроскопическое исследование позволило существенно детализировать проявления патологического процесса в органном смысле.

При микроскопическом исследовании в ткани легких была обнаружена картина диффузного интерстициального воспаления (десквамативная интерстициальная пневмония) и тотального диффузного альвеолярного повреждения.

В межальвеолярных перегородках отмечена инфильтрация лимфоцитами, макрофагами и, в меньшей степени, сегментоядерными нейтрофильными лейкоцитами, включая незрелые формы последних – миелоциты и метамиелоциты (рис. 8). Просветы альвеол заполнены слущенным альвеолярным эпителием, многочисленными альвеолярными макрофагами, местами эритроцитами (рис. 9). В значительной части альвеол визуализируются гиалиновые мембраны, являющиеся морфологическим субстратом острого респираторного дистресс-синдрома (рис. 10).

Особо следует отметить наличие патологических изменений легочных и других сосудов, проявившихся в виде полиангиита с преимущественным поражением сосудов мелкого и среднего калибра. В среднекалиберных сосудах отмечается воспалительная клеточная инфильтрация их стенок, а в мелких – визуализируется краевое стояние лейкоцитов и деструкция стенки сосудов, соответствующая микроскопическому паттерну лейкоцитокластического васкулита (рис. 11). Гистологически данный вид васкулита характеризуется воспалением мелких сосудов, в которых воспалительный инфильтрат представлен нейтрофилами. После дегрануляции нейтрофилы погибают и, подвергаясь распаду, образуют инфильтрат. Данный процесс получил название «лейкоцитоклазия». Хотя изолированный лейкоцитокластический ангиит кожи протекает без проявлений системного васкулита и гломерулонефрита, в редких случаях он может затрагивать мелкие сосуды не только кожи, но и других органов [28].

Значительные воспалительные изменения были обнаружены в сердце, преимущественно в миокарде. Они сводились к отеку, выраженной смешанно-клеточной воспалительной инфильтрации, представленной макрофагами, лимфоцитами и гранулоцитами, включая их клетки-предшественники – миелоциты и метамиелоциты. Вследствие выраженного воспаления наблюдается фрагментация и деструкция волокон

миокарда (рис. 12). Эндокард инфильтрирован воспалительными клетками лишь фокально (рис. 13). В перикарде отмечается выраженная реактивная пролиферация мезотелия на фоне воспалительного процесса (рис. 14). В сосудах миокарда встречаются воспалительно-некротические изменения, соответствующие деструктивному ангииту, паттерну лейкоцитокластического васкулита (рис. 15). Что касается коронарных артерий, то в них обнаружена лишь очаговая полиморфноклеточная инфильтрация эндотелия без повреждения мышечного слоя сосудов. При этом внутренняя эластическая мембрана коронарных артерий, имея начальные признаки деструкции, была преимущественно сохранна. Признаков аневризматического повреждения не было обнаружено на всем протяжении исследованных правой и левой венечных артерий (рис. 16).

В почках наблюдались значительные воспалительные инфильтраты в интерстиции (интерстициальный нефрит), подобные описанным выше, а также распространенные некрозы извитых канальцев. Воспалительные инфильтраты местами сливаются и формируют обширные поля (рис. 17). В почечных сосудах мелкого и среднего калибра также обнаружены микроскопические признаки лейкоцитокластического васкулита (рис. 18). В лоханке почки обширные воспалительные инфильтраты, эпителий десквамирован (рис. 19).

Отдельно стоит отметить лимфоцитарный инфильтрат, расположенный в ткани надпочечников, – адреналит – крайне редкий патологический процесс. В данном случае описанные выше воспалительные инфильтраты были обнаружены как в мозговом, так и в корковом веществе (рис. 20).

В ткани головного мозга определялись лишь единичные мелкие воспалительные инфильтраты. Самые значительные изменения в ЦНС выявлены в мозговых оболочках и сосудистых сплетениях желудочков. В оболочках головного мозга визуализировалась значительная диффузная инфильтрация макрофагами, моноцитами, лимфоцитами, плазматическими

клетками и гранулоцитами различной степени зрелости (рис. 21). Следует отметить, что непосредственно при аутопсии и макроскопическом исследовании изменения в желудочках трактовались как серозно-гнойный венитрикулит. Однако микроскопическое исследование не выявило инфекционных агентов в зоне инфильтрации. В сосудистых сплетениях желудочков имели место очаги некрозов вследствие тромбоза сосудов и деструктивного ангиита (рис. 22).

Изменения в лимфатических узлах различных групп оказались стереотипны и сводились к делимфотизации, деплетированию лимфоидной ткани и отеку стромы (рис. 23). В лимфатических узлах различных групп определялись признаки гемофагоцитоза, представленного феноменом аутоцитофагии (рис. 24). Тимус с явлениями акцидентальной инволюции: резко истощен, тельца Гассала немногочисленные, мелкие, определяется значительный стромальный отек (рис. 25). Селезенка также с признаками значительного количественного уменьшения объема белой пульпы, красная, напротив, значительно расширена (рис. 26).

Костный мозг с повышенной клеточностью за счет резкого «раздражения» миелоидного ростка. Зрелые формы практически отсутствуют, при этом резко увеличено количество переходных незрелых форм (рис. 27). В костном мозге, также, как и в лимфатических узлах, наблюдаются признаки гемофагоцитоза.

Отдельно как проявление крайне выраженного мультисистемного воспалительного синдрома следует отметить наличие очаговых или диффузных инфильтратов жировой параорганной клетчатки различных локализаций. В отдельных фокусах такого воспаления определяются некротические зоны (рис. 28). «Географические» структуры таких воспалительно-некротических очагов позволяют предполагать, что они могли возникнуть на месте предсуществовавших

лимфатических узлов, подвергшихся вследствие выраженного мультивоспалительного синдрома резкому обеднению лимфоидной ткани с адипоцитарным замещением.

Также воспалительная инфильтрация имеет место и в других внутренних органах (печень, органы ЖКТ и другие), но выражена в них существенно меньше, чем в вышеописанных анатомических локусах.

На основании результатов аутопсии в сопоставлении с клиническими данными, результатами прижизненных исследований был установлен заключительный патологоанатомический диагноз. «Основное заболевание: болезнь Кавасаки, детский мультисистемный воспалительный синдром: полиангиит мелко- и среднекалиберных сосудов, очаговый коронарит, панкардит, интерстициальная пневмония, интерстициальный нефрит, серозные менингит и энцефалит, порталный гепатит, адреналит, эзофагит, трахеит, полисерозит, множественные воспалительные инфильтраты жировой клетчатки забрюшинного пространства, грудной и брюшной полостей.

Осложнения основного заболевания: Острый респираторный дистресс-синдром (гиалиновые мембраны). Вторичное иммунодефицитное состояние: истощение лимфоидной ткани лимфатических узлов, акцидентальная инволюция тимуса. Вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз: гепатоспленомегалия. ДВС-синдром: фибриновые тромбы в сосудах микроциркуляторного русла. Некрозы извитых канальцев почек. Полиорганная недостаточность. Отек головного мозга.

Сопутствующее заболевание: перенесенная новая коронавирусная инфекция COVID-19 (по анамнестическим и серологическим данным)».

Таким образом, у девочки с полной формой БК, установленной по клиническим критериям, развился ДМВС, морфологическим выражением которого явились многочисленные воспалительные инфильтраты (преимущественно лимфо-

моноцитарно-макрофагальные, в меньшей степени гранулоцитарные) в различных органах. В результате прогрессирования данного синдрома развились тяжелая полиорганная недостаточность и токсический шок, которые и явились непосредственной причиной смерти.

Клиническое наблюдение 3. У одной 14-летней девочки повышенного питания (ИМТ – 23,8 кг/м²) с ДМВС, осложненной шоком, САМ (уровень ИЛ-6 в сыворотке крови составлял 112 пг/мл, норма – 0–6,4 пк/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 не выявлялось. В спинномозговой жидкости отмечался лимфоцитарный цитоз (108/3, лимфоциты 77%, повышение уровня белка до 1,2 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 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 свыше 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 сосудистой патологии. На основании проведенного обследования был

установлен диагноз: «серозный менингит, артериит церебральных сосудов».

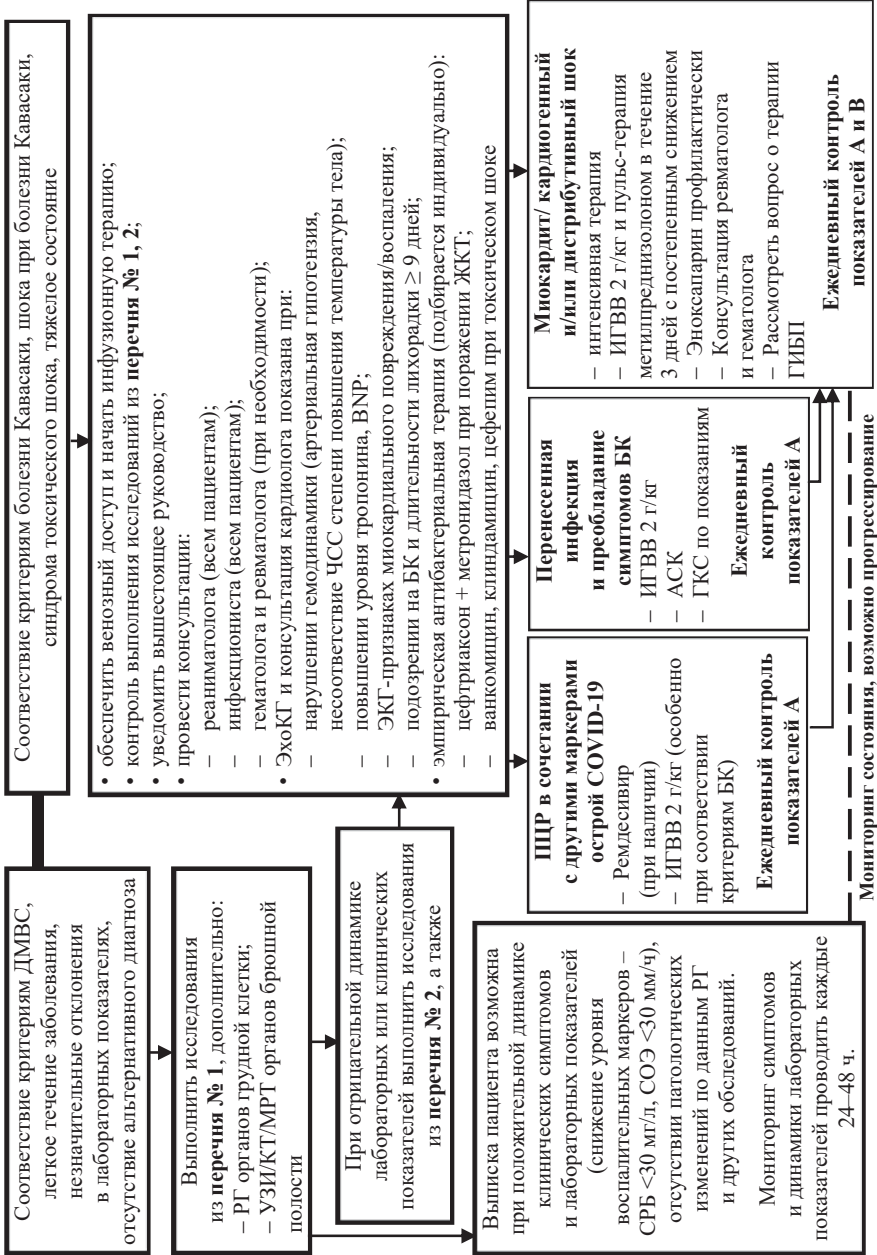
При контрольном МРТ-исследовании, выполненном через 10 дней, на фоне терапии ГКС отмечался полный регресс изменений в белом веществе головного мозга, сохранялось обеднение сосудистого рисунка, но без ограничения диффузии. С учетом основного диагноза, положительной динамики на МРТ, отсутствия неврологической 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 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 снижения артериального давления; 5) воздействие вируса.

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. 29). В соответствии 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), АСК (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 оценить через 24–36 ч после окончания инфузии



Перечень исследований № 1

- ПЦР для выявления антигенов SARS-CoV-2 (если не выполняли в течение 48 ч); IgG к SARS-CoV-2 (если неизвестно);
- панель респираторных вирусов;
- ЭКГ;
- прокальцитонин;
- СОЭ;
- анализ мочи с микроскопией;
- гемокультура;
- анализ мочи на бактериурию;
- развернутый анализ крови;
- А биохимический анализ крови (альбумин, общий белок, билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ);
- А СРБ;
- А ферритин;
- А D-димер;
- А тропонин;
- А ВNP;
- А ЛДГ;
- В КЩС;
- В лактат;
- В протромбиновое время/АЧТВ;
- В фибриноген;
- В КФК;
- В ЛДГ

Перечень исследований № 2

- РГ органов грудной клетки;
- ЭхоКТ;
- триглицериды;
- антитромбин III;
- ADAMTS13;
- *Дополнительные исследования:*
- группа крови, непрямая реакция Кумбса;
- дополнительные посевы крови;
- экспресс-тест на наличие стрептококка в отделяемом ротоглотки, АСЛО;
- вирусологическое исследование или забор большого объема сыворотки (5–10 мл) для хранения и проведения будущих исследований;
- определение уровня цитокинов;
- фактор Виллебранда;
- иммуноглобулины, включая IgA (особенно при использовании ИГВВ)

Рис. 29. Оценка и ведение пациентов с ДМВС, ассоциированным с COVID-19 [7]

Примечания: АСЛО – антистрептолизин О, АЧТВ – активированное тромбопластинное время; ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; КФК – креатинфосфокиназа; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ЩФ – щелочная фосфатаза.

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 [29]. 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 уровень D-димера, фибриногена). Пациенты с АКА нуждаются в терапевтических дозах антикоагулянтов и антиагрегантов. У детей с симптомами шока проводится кардиотоническая и респираторная поддержка [7].

Персонализированный подход к назначению иммуномодулирующей, антиагрегантной и антикоагулянтной терапии ДМВС приведен также в другом недавнем (17 июня 2020 г.) согласительном документе Американского колледжа ревматологии (табл. 3).

**Иммуномодулирующая, антиагрегантная
и антикоагулянтная терапия детского мультисистемного
воспалительного синдрома [30]**

Иммуномодулирующая терапия
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Терапия первой линии: ИГВВ и/или ГКС ▪ ИГВВ (обычно 1-2 г/кг), при этом до введения ИГВВ необходимо оценить функцию сердца и объем циркулирующей крови, у пациентов с симптомами шока ИГВВ следует вводить после восстановления функции сердца ▪ ГКС в низких или средних дозах; при наличии симптомов шока, у пациентов с потребностью в инотропной/вазопрессорной поддержке возможно применение высоких доз ГКС внутривенно* ▪ Для лечения ДМВС, резистентного к ИГВВ и ГКС или у пациентов с противопоказаниями к ним – возможно применение анакинры (> 4 мг/кг/день) под контролем функции печени ▪ Тоцилизумаб: доза зависит от массы тела (<30 кг: 12 мг/кг в/в; ≥ 30 кг: 8 мг/кг в/в, максимум 800 мг), под контролем функции печени и уровня триглицеридов ▪ Длительность терапии – 2–3 недели с последующей постепенной отменой
Антиагрегантная и антикоагулянтная терапия
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Низкие дозы АСК (3–5 мг/кг/день; максимум 81 мг/день) следует применять у пациентов с ДМВС, соответствующих критериям БК, и/или тромбоцитозом (количество тромбоцитов $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$) и продолжать до нормализации количества тромбоцитов и при отсутствии поражений коронарных артерий в течение ≥ 4 недели после постановки диагноза; следует избегать лечения АСК у пациентов с количеством тромбоцитов $\leq 80 \times 10^9/\text{л}$ ▪ Пациентам с ДМВС и эктазией коронарных артерий с максимальным z-score диаметра коронарных артерий 2,5–10 рекомендована АСК в низких дозах; пациенты с z-score ≥ 10 должны получать АСК и терапевтические дозы антикоагулянта эноксапарина (уровень фактора Ха 0,5–1,0) или варфарина

- Пациенты с ДМВС и подтвержденным тромбозом или фракцией выброса ЛЖ <35% должны получать терапевтические дозы антикоагулянта эноксапарина в течение как минимум 2 недель после выписки из больницы
- Показания к более длительному амбулаторному приему эноксапарина: эктазии коронарных артерий с z-score >10 (лечение не определено), подтвержденный тромбоз (в течение ≥ 3 месяцев – до лизиса тромба), дисфункция ЛЖ от средней до тяжелой степени
- Подход к антиагрегантному и антикоагулянтному лечению у пациентов с ДМВС, которые не соответствуют вышеуказанным критериям, должен основываться на риске возникновения тромбоза

Примечание. Можно использовать следующий подход к дозированию ГКС у детей (по преднизолону) – низкие дозы – 0,3–0,5 мг/кг/сут.; средние дозы – 1 мг/кг/сут.; высокие дозы – 2 мг/кг/сут.; пульс-терапия (метилпреднизолон) – 10–30 мг/кг/сут. (примечание авторов).

Конъюнктивит, склерит 89%

Красные, сухие
и потрескавшиеся губы 54%

Шейная и брыжечная
лимфаденопатия 60%

Сыпь 57%

Лихорадка > 4 дней + астения 100%

Медиана возраста 10 лет

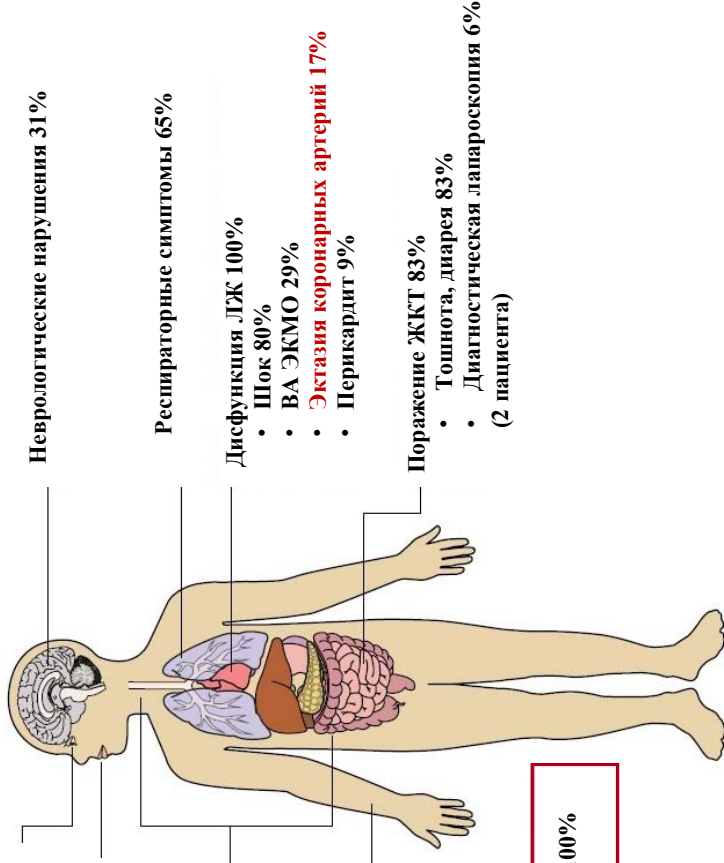


Рис. 1. Мультисистемное воспаление при COVID-19 у детей ($n = 35$) [12]

Примечания: ВА ЭКМО – веноартериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация; красным шрифтом указаны диагностические критерии болезни Kawasaki.



Рис. 2. Эритема и отек ладоней пациента 17.05.2020 г.

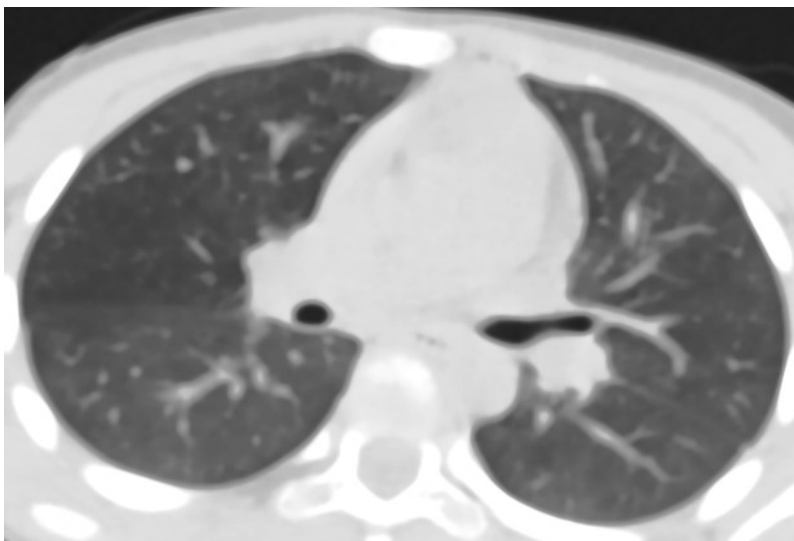


Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной клетки пациента 17.05.2020 г. (6-й день болезни, комментарии в тексте)

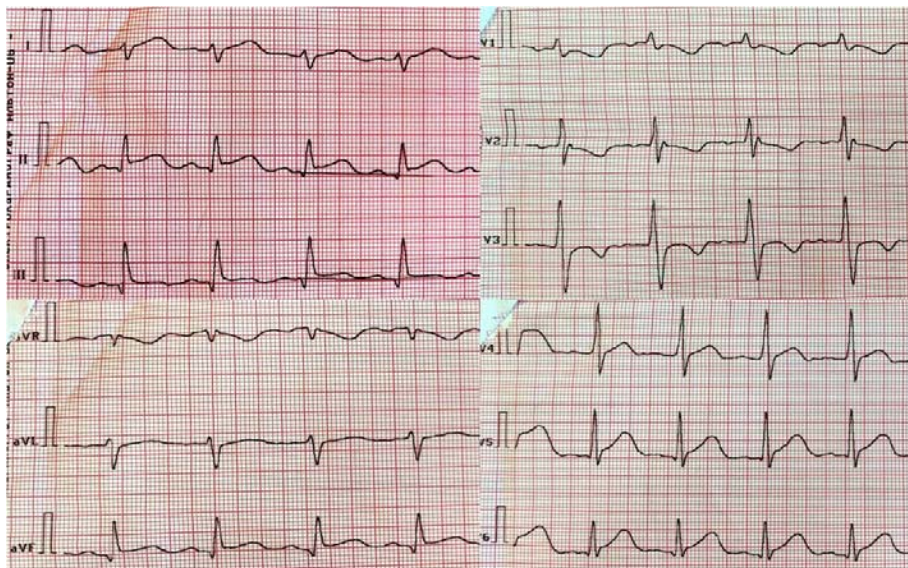


Рис. 4. Электрокардиограмма пациента (описание в тексте)



Рис. 5. Шелушение кистей пациента. 29.05.2020 (17-й день болезни)

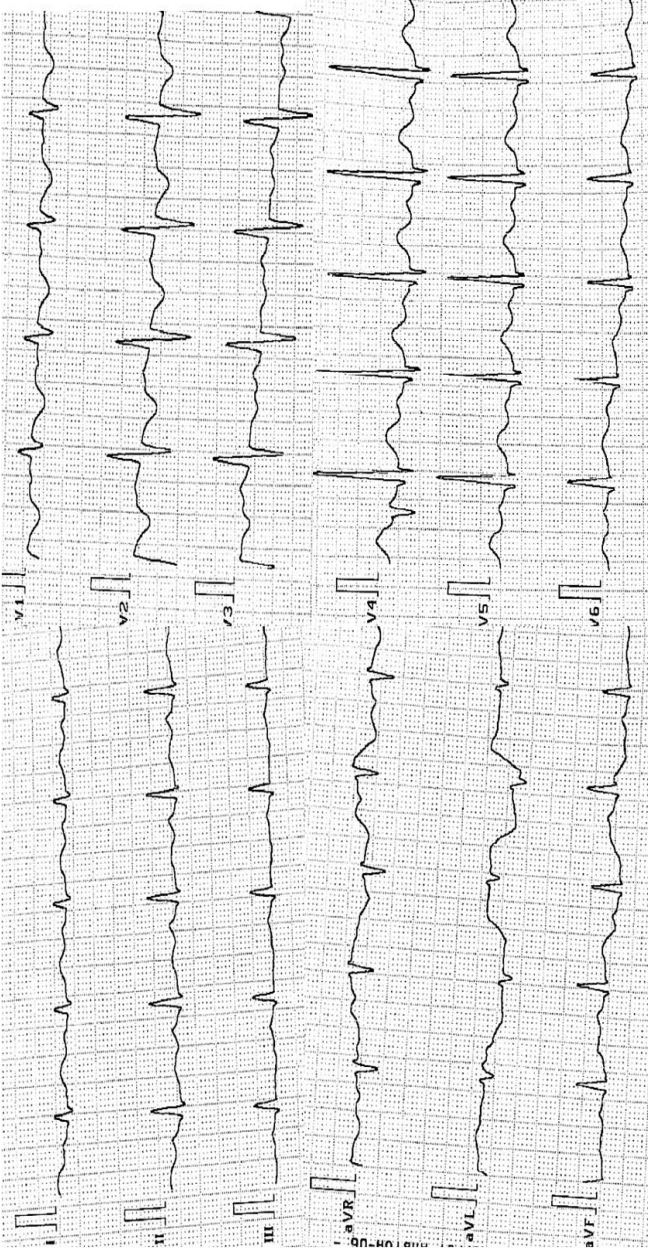


Рис. 6. Электрокардиограмма пациентки (описание в тексте)



Рис. 7. Сыпь на конечностях, отечность кистей у пациентки

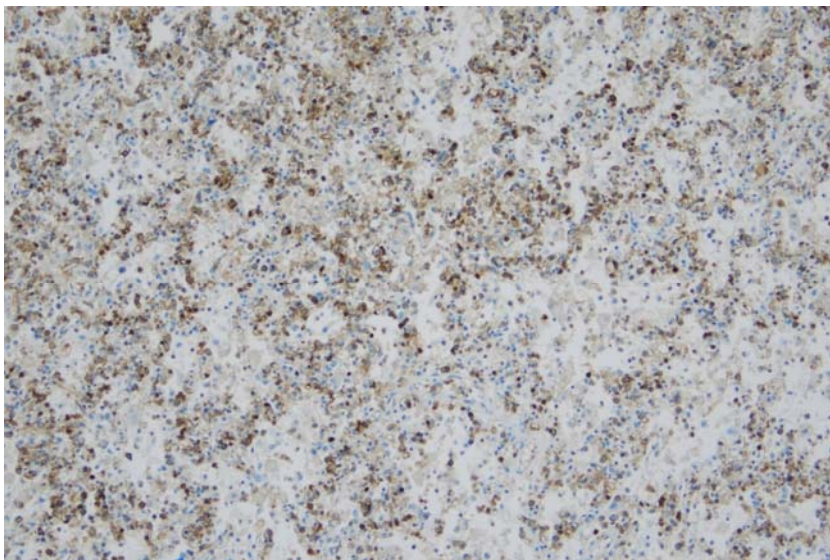


Рис. 8. Инфильтрация воспалительными клетками межальвеолярных перегородок. Иммуное окрашивание с антителом к общему лейкоцитарному антигену CD45, $\times 100$

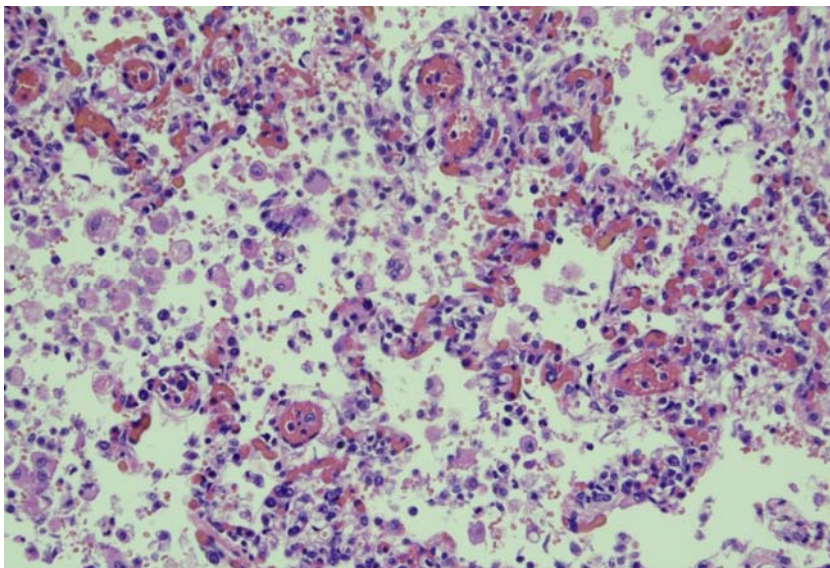
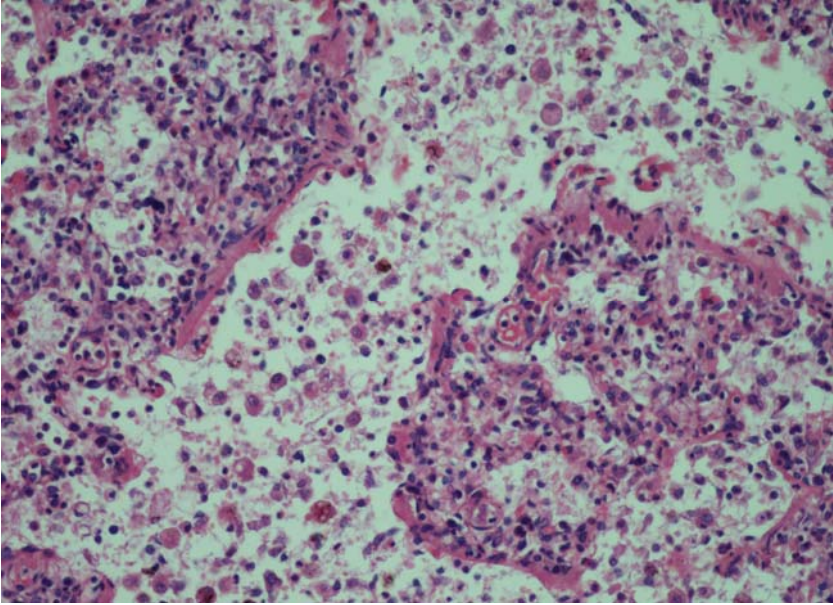
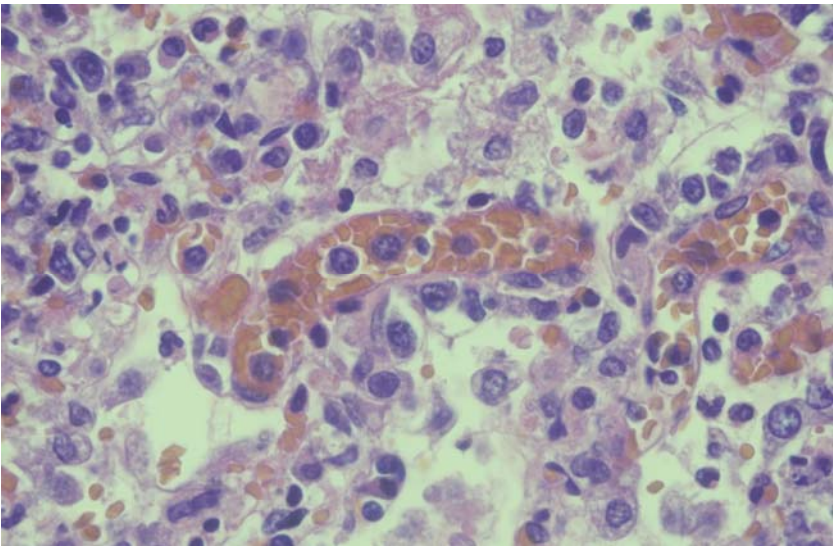


Рис. 9. В просвете альвеол многочисленные альвеолярные макрофаги, слущенный альвеолярный эпителий, эритроциты. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 200$



**Рис. 10. По контурам альвеол определяются гиалиновые мембраны.
Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 200$**



**Рис. 11. В мелких сосудах легких отмечается деструкция стенок,
в их просвете краевое стояние лейкоцитов.
Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 600$**

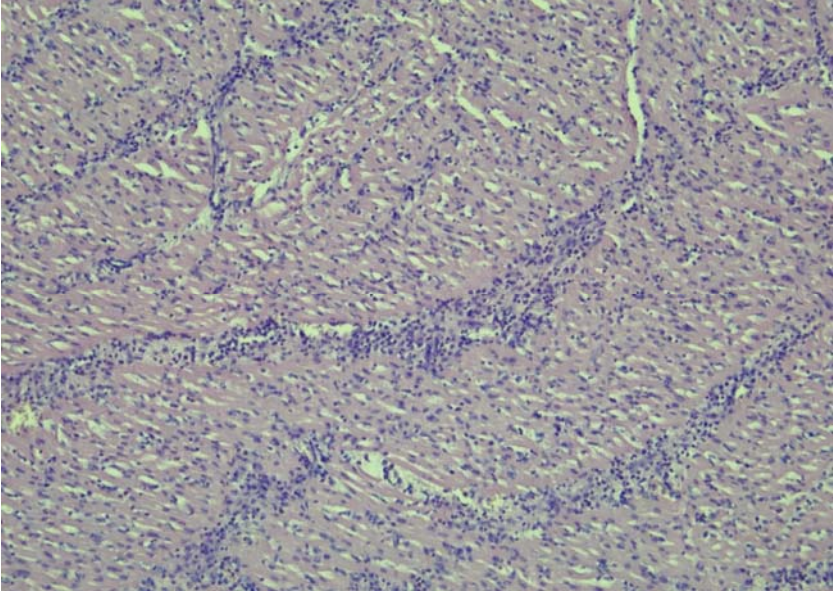


Рис. 12. Полиморфно-клеточная воспалительная инфильтрация миокарда, повреждение волокон миокарда. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 100$

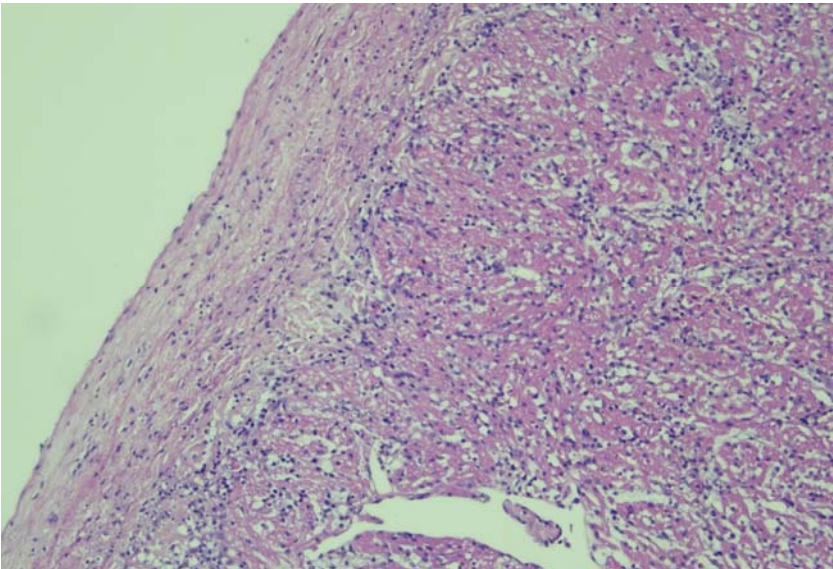


Рис. 13. В отличие от миокарда воспалительная инфильтрация эндокарда частичная. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 100$

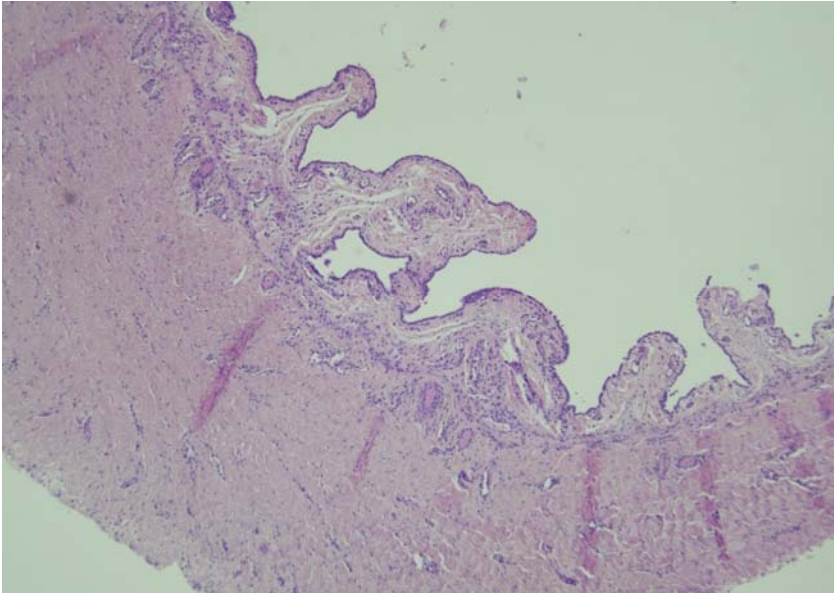


Рис. 14. Реактивная пролиферация мезотелия перикарда на фоне воспаления. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 40$

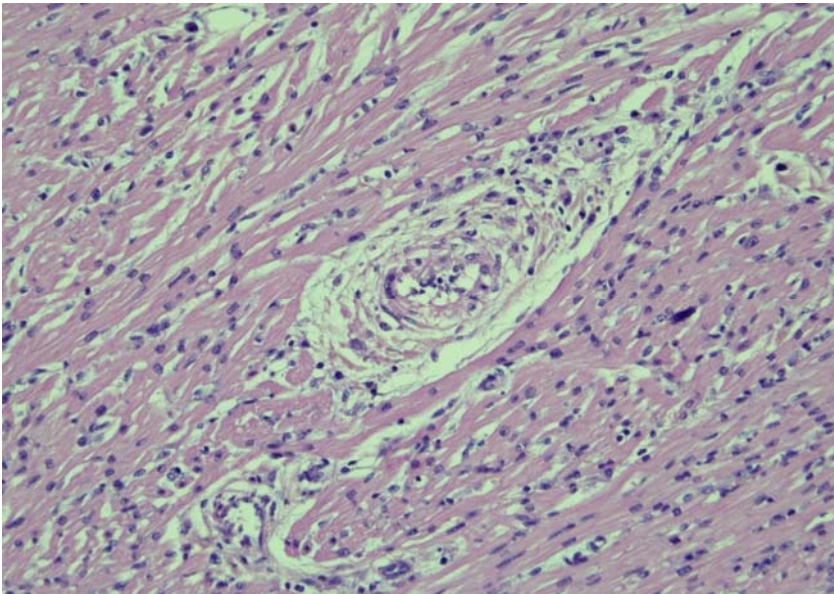
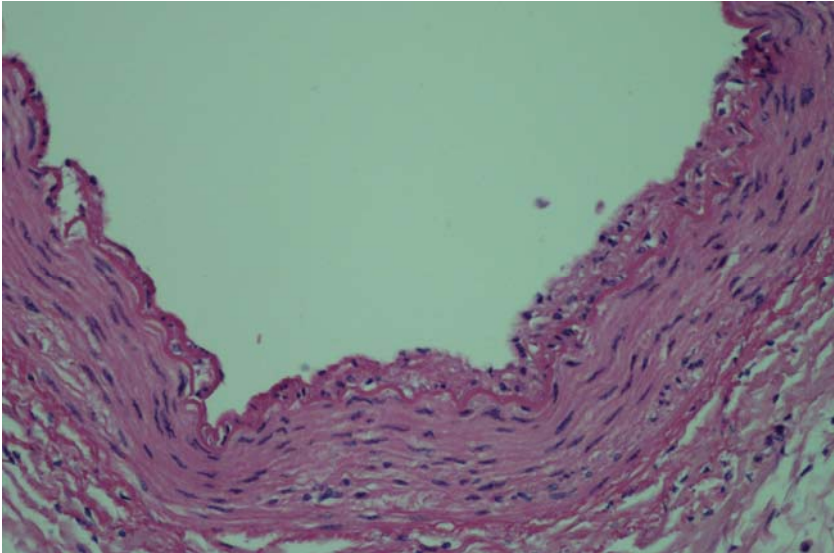
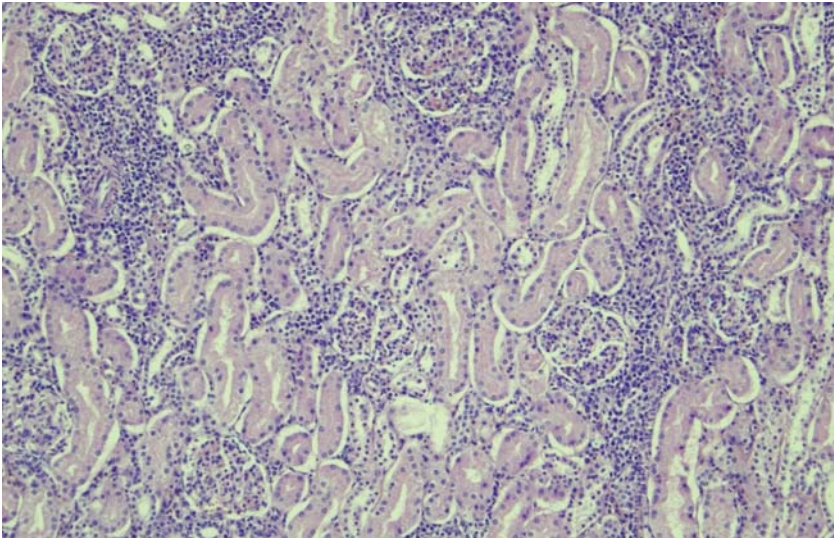


Рис. 15. Деструктивный васкулит мелко- и среднекалиберных сосудов в толще миокарда. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 200$



**Рис. 16. В коронарных артериях воспалительная инфильтрация местами встречается только в эндотелии.
Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 400$**



**Рис. 17. В интерстиции почки выраженные инфильтраты, представленные лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками, нейтрофилами и их предшественниками.
Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 100$**

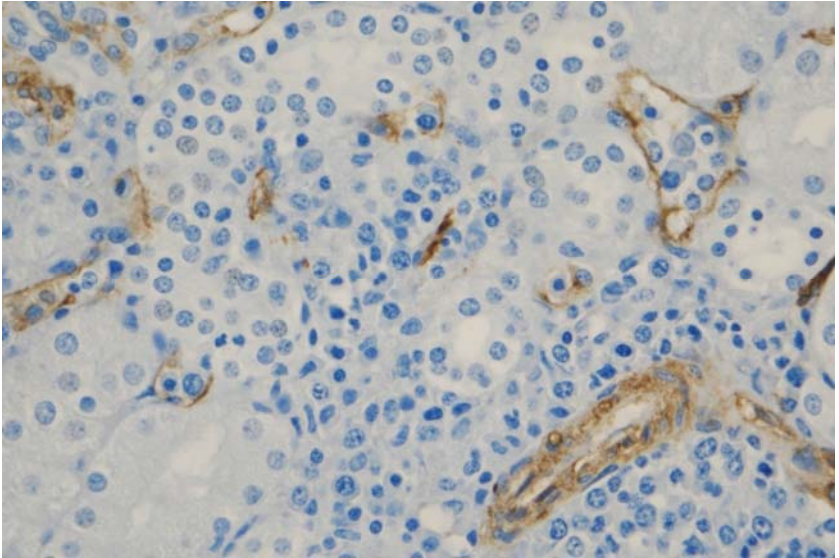


Рис. 18. Микроангииты в почках, воспалительные инфильтраты в интерстиции почки. Реакция с антителами к CD34 в эндотелии сосудов. Иммуное окрашивание, $\times 400$

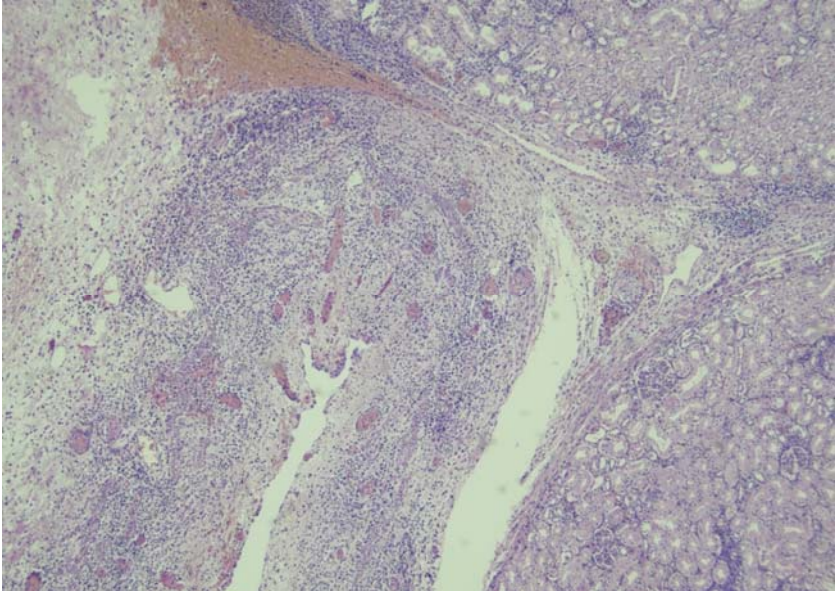


Рис. 19. Признаки выраженного пиелита. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 40$

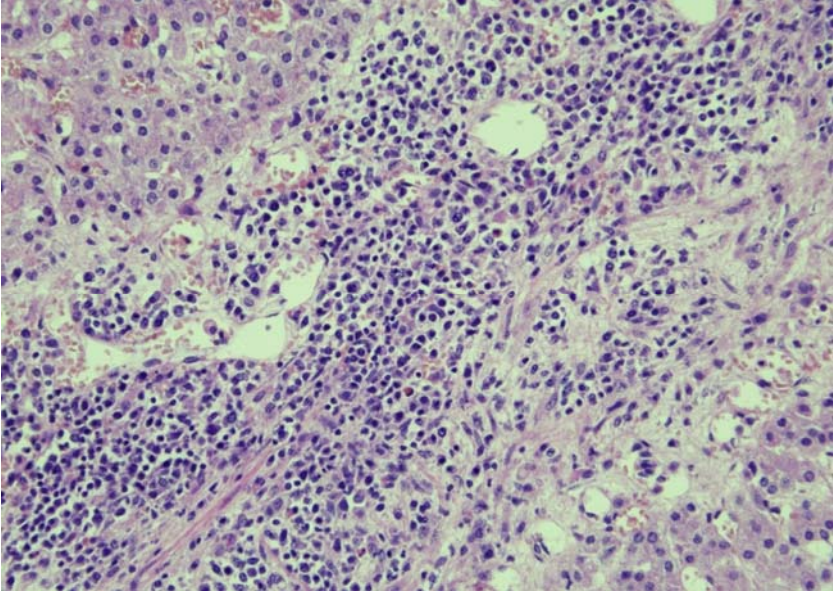


Рис. 20. Преимущественно в мозговом, частично в корковом веществе надпочечников определяется выраженная инфильтрация воспалительными клеточными элементами. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 200$

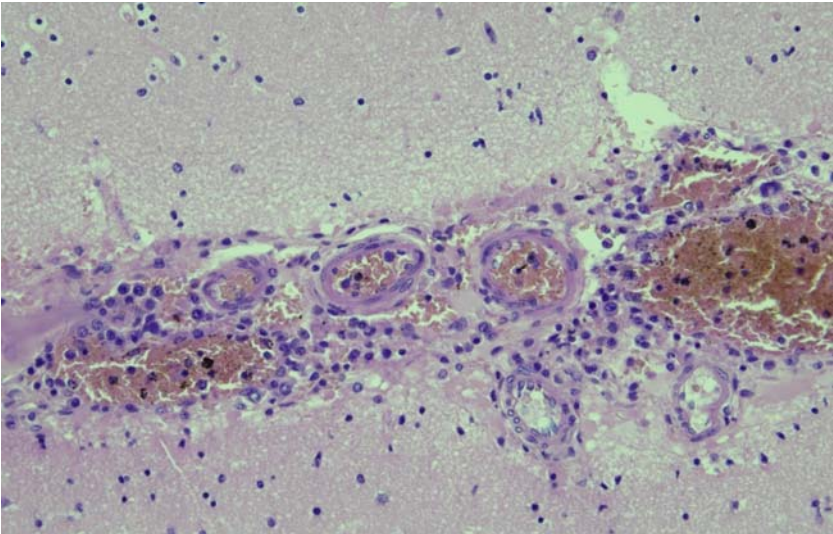


Рис. 21. Воспалительная инфильтрация мозговых оболочек, деструктивный васкулит. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 200$

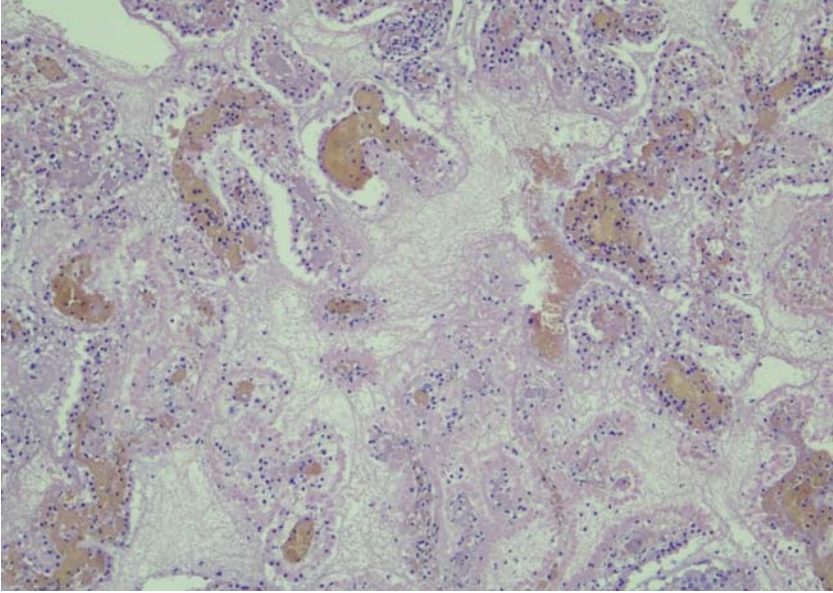


Рис. 22. В сосудах сосудистого сплетения желудочков головного мозга фокусы некрозов вследствие множественных тромбозов, деструктивный ангиит. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 100$

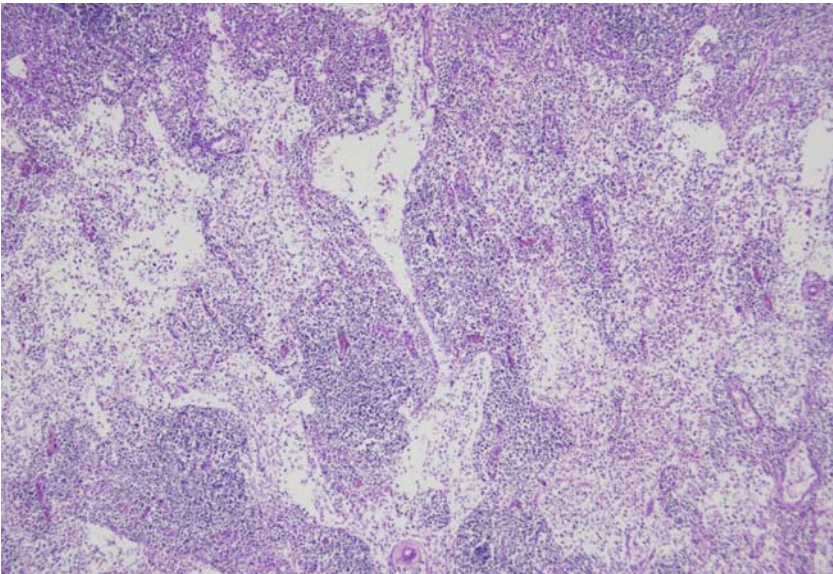


Рис. 23. Лимфатические узлы с выраженной делимфатизацией, отек стромы. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 40$

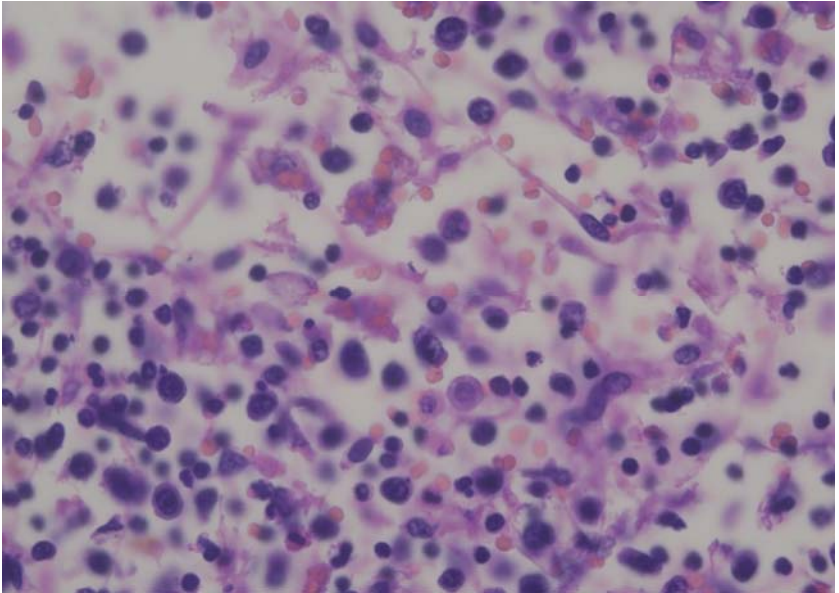


Рис. 24. В лимфатических узлах явления вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 600$

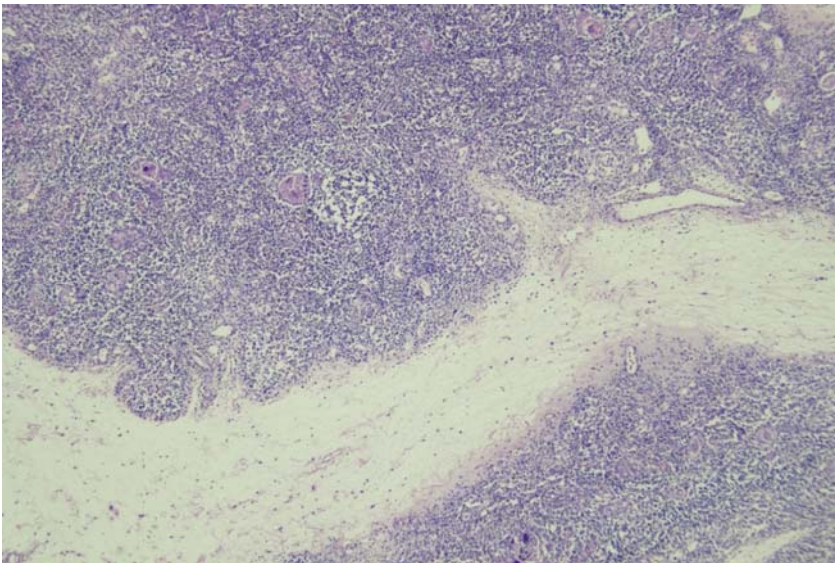
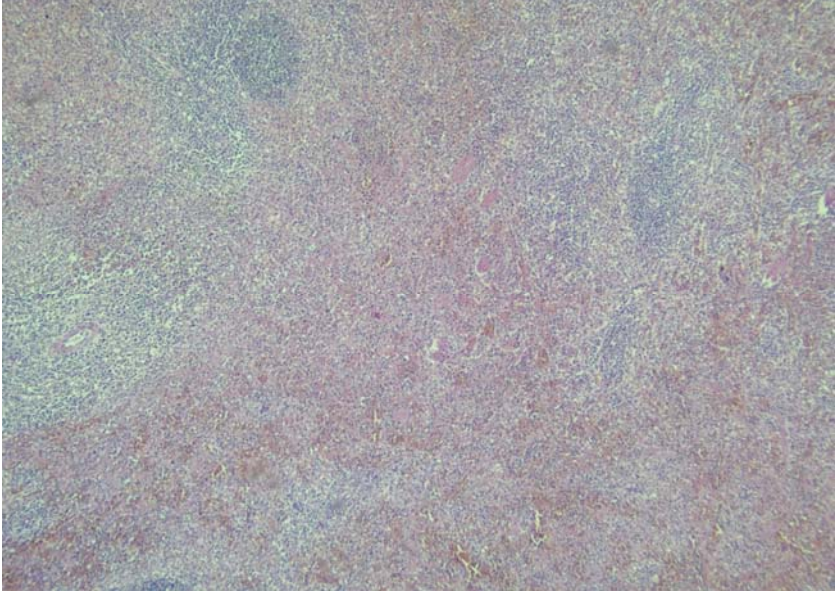
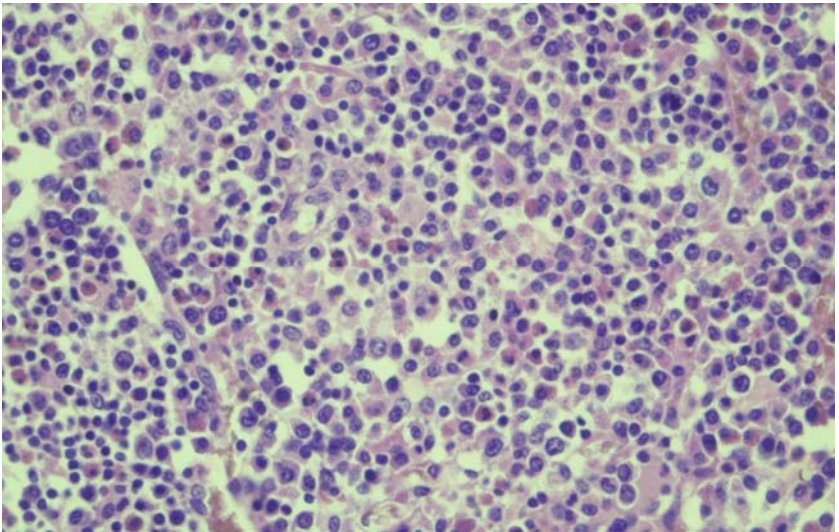


Рис. 25. Признаки акцидентальной инволюции тимуса: делимфотизация органа, мелкие тельца Гассалья; отек стромы. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 40$



**Рис. 26. Резкое обеднение белой пульпы селезенки.
Окрашивание гематоксилином и эозином, ×40**



**Рис. 27. В костном мозге явления диспоза,
определяются многочисленные незрелые формы миелоидной линии;
вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз.
Окрашивание гематоксилином и эозином, ×400**

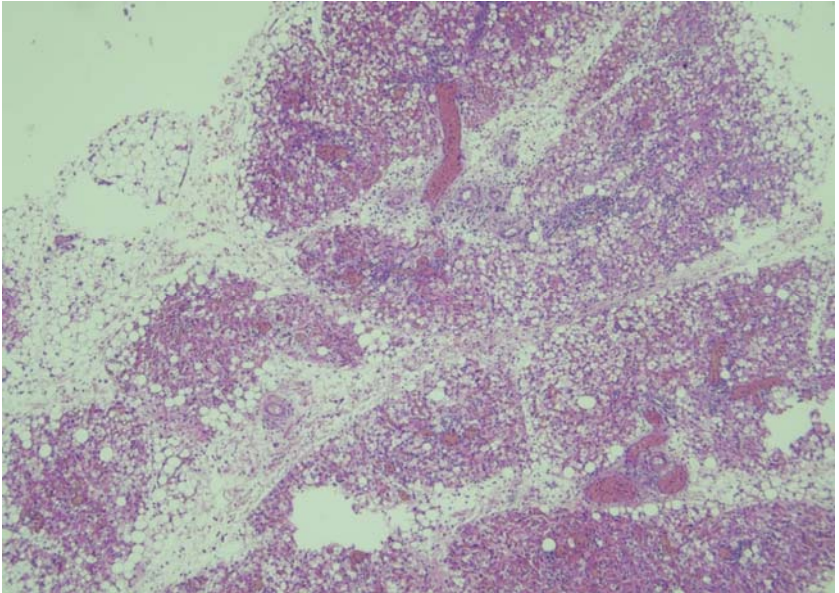


Рис. 28. В жировой клетчатке в различных регионах вокруг некоторых внутренних органов визуализируются множественные полиморфно-клеточные инфильтраты, встречаются фокусы некрозов. Окрашивание гематоксилином и эозином, ×40

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленный отечественный и международный опыт позволяет констатировать, что в целом COVID-19 в большинстве случаев у детей протекает легче, чем у взрослых [6; 31–34]. ДМВС, ассоциированный с данной инфекцией, являющийся аналогом «цитокинового шторма» у взрослых пациентов, можно отнести к наиболее тяжелому проявлению COVID-19 у детей. ДМВС, ассоциированный с SARS-CoV-2, приводит к серьезным и опасным для жизни кардиоваскулярным осложнениям, требующим интенсивной терапии, как у ранее здоровых детей и подростков, так и имеющих коморбидные заболевания (чаще всего, это ожирение и бронхиальная астма). Пациенты, перенесшие ДМВС, нуждаются в катамнестическом наблюдении в связи с риском развития эктазий коронарных артерий или АКА, что также показывают собственные клинические наблюдения.

Представленные в учебном пособии данные свидетельствуют о глобальной солидарности и чрезвычайной быстроте в разработке диагностических критериев и подходов к терапии и ведению пациентов с 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.

Трудности диагностики могут возникнуть, если COVID-19 протекала в малосимптомной форме или манифестация ДМВС не соответствует диагностическим критериям БК, наличие которых может быть своеобразной подсказкой в диагностическом поиске. По нашим данным, основанным на

анализе историй болезней 174 пациентов с БК, госпитализированных в МДГКБ в период с 2012 по 2018 г., частота гиподиагностики БК на догоспитальном этапе составляет 86%. С целью снижения частоты гиподиагностики и повышения своевременной диагностики БК (и опосредованно ДМВС) может быть полезным использование следующего мнемонического правила для запоминания клинических симптомов – диагностических критериев БК: «1–2–3–4–5» (кроме лихорадки, являющейся обязательным критерием). В правиле цифры означают следующее: 1 – один рот (хейлит, сухие потрескавшиеся губы, малиновый или земляничный язык); 2 – два глаза (двусторонний склерит, конъюнктивит); 3 – три пальца, которыми осуществляется пальпация шейных лимфатических узлов (шейная лимфаденопатия, увеличение одного лимфоузла более 1,5 см); 4 – характеризует изменения на 4 конечностях (плотный отек и/или эритема, шелушение кистей и стоп) и цифра 5 соответствует распространенной кожной сыпи по всему телу и конечностям. Это простой, но эффективный способ запоминания различных симптомов при подозрении на БК [35].

Как показал наш опыт, в пандемию COVID-19 возможны случаи БК, и не связанные с данным вирусом и ДМВС. Таким образом, необходимо помнить о существовании и других, фенотипически схожих с ДМВС, заболеваний (БК, синдром шока при БК, САМ, СТШ, сепсис), имеющих собственные диагностические критерии. Вместе с тем, кроме фенотипического сходства с ДМВС, и БК, и САМ, в ряде случаев осложняющий ДМВС, имеют общие патогенетические механизмы. К ним можно отнести гиперцитокинемию провоспалительными цитокинами. Так, важными медиаторами, концентрация которых повышается в крови у больных и САМ, и БК являются ИЛ-6, интерферон- γ , фактор некроза опухоли- α [36; 37]. Концентрация данных провоспалительных цитокинов повышена и при ДМВС, с чем связано назначение при ДМВС противовоспалительного лечения [10]. Несвоевременное

начало данной терапии повышает риск неблагоприятного исхода.

ДМВС обычно развивается через 1–6 недель после перенесенной COVID-19. У большинства пациентов с ДМВС определяются в повышенном титре IgG к SARS-CoV-2, которые могут иметь важное патогенетическое значение для развития «цитокинового шторма», лежащего в основе данного синдрома, за счет влияния на продукцию провоспалительных цитокинов макрофагами [38]. Особого внимания и дальнейшего изучения заслуживают повреждения ЦНС при COVID-19 и ДМВС [39].

Проблема ДМВС не ограничивается детским возрастом. Описано наблюдение ассоциированного с COVID-19 Kawasaki-подобного мультисистемного воспалительного заболевания у 38-летнего пациента [40], подобно тому как и БК в редких случаях встречается у взрослых [41]. Требуется накопление и обобщение опыта ведения таких пациентов в нашей стране, как это происходит в других развитых странах мира. Можно ожидать, что клинические рекомендации в отношении COVID-19 у детей [42] и ДМВС будут обновляться при получении новых сведений.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.

2. URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200720-covid-19-sitrep-182.pdf?sfvrsn=60aabc5c_2 (дата обращения: 21.07.2020).

3. 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.

4. 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>.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, Frazer JR, Pancheri J, Tremoulet AH, Watson VE, Best BM, Burns JC. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics*. 2009 May;123(5):e783-9. DOI: 10.1542/peds.2008-1871.

10. Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Кривуша Е.Л., Никулина А.А. Патогенез COVID-19. *Zdorov'е Rebenka*. 2020; 15(2): 133–144. DOI: 10.22141/2224-0551.15.1.2020.200598.

11. Ravelli A, Minoia F, Davì 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.

12. 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, Bonnemains L, Bordet J, Di Filippo S, Mauran P, Falcon-Eicher S, Thambo JB, Lefort B, Moceri 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.

13. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kafrou M, Jones CE, Shah P, Ramnarayan P, Fraisse 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.

14. 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. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, Newburger JW, Kleinman LC, Heidemann SM, Martin AA, Singh AR, Li S, Tarquinio KM, Jaggi P, Oster ME, Zackai SP, Gillen J, Ratner AJ, Walsh RF, Fitzgerald JC, Keenaghan MA, Alharash H, Doymaz S, Clouser KN, Giuliano JS Jr, Gupta A, Parker RM, Maddux AB, Havalad V, Ramsingh S, Bukulmez H, Bradford TT, Smith LS, Tenforde MW, Carroll CL, Riggs BJ, Gertz SJ, Daube A, Lansell A, Coronado Munoz A, Hobbs CV, Marohn KL, Halasa NB, Patel MM, and Randolph AG, for the Overcoming COVID-19 Investigators and the CDC COVID-19 Response Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *JAMA*. Downloaded from nejm.org on July 10, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2021680> (дата обращения: 10.07.2020).

16. Centers for Disease Control and Prevention. Emergency preparedness and response: health alert network. URL: <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. URL: <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. Овсянников Д.Ю., Кантемирова М.Г., Илларионова Т.Ю., Паунова С.С. Опередивший свое время... (к 160-летию со дня рождения А.А. Киселя). *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2019; 98 (5): 257–260.

22. URL: <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. URL: <https://vestnikramn.spr-journal.ru/jour/article/view/1347/1220> (дата обращения 01.06.2020).

27. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, Navarro Fernández I, Ruiz-Villaverde R, Falkenhain D, Llamas Velasco M, García-Gavín J, Baniandrés O, González-Cruz C, Morillas-Lahuerta V, Cubiró X, Figueras Nart I, Selda-Enriquez G, Romaní J, Fustà-Novell X, Melian-Olivera A, Roncero Riesco M, Burgos-Blasco P, Sola Ortigosa J, Feito Rodriguez M, García-Doval I. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *BJD*. 2020. DOI: 10.1111/BJD.19163 (дата обращения: 01.05.2020).

28. Дворянкова Е.В., Невозинская З.А., Сакания Л.Р., Корсунская И.М. Лейкоцитокластический васкулит. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15 (35): 20–24. DOI: 10.33978/23073586201915352024.

29. 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.

30. 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).

31. Фурман Е.Г., Репецкая М.Н., Корюкина И.П. Поражение нижних дыхательных путей и легких при коронавирусной инфекции COVID-19 у детей и взрослых: сходства и отличия (обзор литературы). *Пермский медицинский журнал*. 2020; 37 (2): 5–14. DOI: 10.17816/pmj3725-14.

32. Фурман Е.Г. Коронавирусная инфекция COVID-19 и дети. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99 (3): 245–251.

33. Зверева Н.Н., Сайфуллин М.А., Ртищев А.Ю., Шамшева О.В., Пшеничная Н.Ю. Коронавирусная инфекция у детей. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99 (2): 270–278.

34. Заплатников А.Л., Османов И.М., Горев В.В., Дмитриев А.В., Миронова А.К., А.А. Дементьев, Чабайдзе Ж.Л., Ждакаева Е.Д. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 в практике неонатолога и педиатра. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2020; 65:(3): 11–17. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-11-17.

35. Kuo HC, Yang KD, Chang WC, Ger LP, Hsieh KS. Kawasaki disease: an update on diagnosis and treatment. *Pediatr Neonatol*. 2012; 53 (1): 4–11. DOI: 10.1016/j.pedneo.2011.11.003.

36. Agarwal S, Agrawal DK. Kawasaki Disease: Etiopathogenesis and Novel Treatment Strategies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017; 13(3): 247–258. DOI: 10.1080/1744666X.2017.1232165.

37. Brisse E, Wouters CH, Matthys P. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): A heterogeneous spectrum of cytokine-driven immune disorders. Review Cytokine Growth Factor Rev. 2015; 26 (3): 263-80. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2014.10.001.

38. Hoepel W, Chen H-J, Allahverdiyeva S, Manz X, Aman J, Bonta P, Brouwer Ph, de Taeye S, Caniels T, van der Straten K, Golebski K, Griffith G, Jonkers R, Larsen M, Linty F, Neele A, Nouta J, van Baarle F, van Drunen C, Vlaar A, de Bree G, Sanders R, Willemsen L, Wuhrer M, Bogaard HJ, van Gils M, Vidarsson G, de Winther M, den Dunnen J. 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).

39. Qureshi AI, Abd-Allah Fo, Al-Senani F, Aytac E, Borhani-Haghighi A, Ciccone A, Gomez CR., Gurkas E, Hsu CY, Jani V, Jiao L, Kobayashi A, Lee J, Liaqat J, Mazighi M, Parthasarathy R, Miran MS, Steiner T, Toyoda K, Ribo M, Gongora-Rivera F, Oliveira-Filho J, Uzun G, Wang Y. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Insights from an international panel. American Journal of Emergency Medicine. 2020. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.018> (дата обращения: 12.07.2020).

40. Sokolovsky S, Soni P, Hoffman T, Kahn P, Scheers-Masters J. COVID-19 associated Kawasaki-like multisystem inflammatory disease in an adult. American Journal of Emergency Medicine. 2020. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.06.053> (дата обращения: 20.06.2020).

41. Gomard-Mennesson E, Landron C, Dauphin C, Epaulard O, Petit C, Green L, Roblot P, Lusson J-R, Broussolle C, Se`ve P. MDKawasaki Disease in Adults. Report of 10 Cases. Medicine. 2010; 89 (3): 149–158.

42. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2. (утв. Минздравом России). Методические рекомендации. URL: https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19 (дата обращения: 12.07.2020).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Новикова Юлия Юрьевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», врач-ревматолог ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

Овсянников Дмитрий Юрьевич – доктор медицинских наук, зав. кафедрой педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», врач-пульмонолог ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

Абрамов Дмитрий Сергеевич – врач-патологоанатом ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрий Рогачева» Министерства здравоохранения России, ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

Глазырина Анастасия Александровна – зав. ревматологическим отделением ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», ассистент кафедры доказательной медицины медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Зверева Надежда Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения России.

Кантемирова Марина Григорьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», врач детский кардиолог ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

Кисляков Алексей Николаевич – зав. патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

Константинова Анастасия Кирилловна – зав. инфекционным отделением для хирургических больных ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

Коровина Ольга Александровна – ассистент кафедры педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», врач детский кардиолог ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

Курбанова Седя Хасановна – аспирант кафедры педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», врач-ревматолог ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

Петрайкина Елена Ефимовна – доктор медицинских наук, главный врач ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», главный внештатный детский специалист эндокринолог ДЗ города Москвы, профессор кафедры доказательной медицины Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Ртищев Алексей Юрьевич – кандидат медицинских наук, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей в ЦАО и ЮВАО города Москвы, врач-инфекционист ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» доцент кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Сайфуллин Руслан Фаридович – ассистент кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, врач клинической лабораторной диагностики ГБУЗ «ГКБ № 52» ДЗМ.

Сологуб Анна Сергеевна – врач-ревматолог ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

Харькин Андрей Валерьевич – доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

Шалтонин Михаил Петрович – врач-патологоанатом ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

Шедеркина Инна Олеговна – кандидат медицинских наук, врач-невролог, руководитель Центра детского инсульта ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

Юсупова Валерия Тимуровна – врач-педиатр ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

Учебное издание

**Новикова Юлия Юрьевна
Овсянников Дмитрий Юрьевич
Абрамов Дмитрий Сергеевич
Глазырина Анастасия Александровна
Зверева Надежда Николаевна
Кантемирова Марина Григорьевна
Кисляков Алексей Николаевич
Константинова Анастасия Кирилловна
Коровина Ольга Александровна
Курбанова Седа Хасановна
Петрайкина Елена Ефимовна
Ртищев Алексей Юрьевич
Сайфуллин Руслан Фаридович
Сологуб Анна Сергеевна
Харькин Андрей Валерьевич
Шалатонин Михаил Петрович
Шедеркина Инна Олеговна
Юсупова Валерия Тимуровна**

**ДЕТСКИЙ МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ,
АССОЦИИРОВАННЫЙ
С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19)**

Издание подготовлено в авторской редакции

Технический редактор *Н.А. Ясько*

Подписано в печать 20.07.2020 г. Формат 60×84/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура Таймс.
Усл. печ. л. 3,72. Тираж 500 экз. Заказ 861.

Российский университет дружбы народов
115419, ГСП-1, г. Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3

Типография РУДН
115419, ГСП-1, г. Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3, тел. 495-952-04-41