

ОБЗОРЫ

УДК 616-053.2: [616.98:576.858]

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2022.3.17 EDN: GQSZJH

МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19
© Дубровина Ю.А., Легонькова Т.И., Воднева Л.М., Штыкова О.Н., Шпаковская К.С.,
Мельникова В.М., Артёменкова Е.И.*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Изучить и проанализировать актуальные данные о мультисистемном воспалительном синдроме у детей, подчеркнуть патогенетические механизмы и их клинические проявления, установить связь между ними, ознакомиться с методами лечения возникающих нарушений.

Методика. Сбор, анализ и систематизация данных о мультисистемном воспалительном синдроме у детей, перенесших COVID-19.

Результаты. В статье представлены современные взгляды на этиологию и патогенез данного состояния, а также данные по клинико-инструментальной картине и тактике ведения больных с мультисистемным воспалительным синдромом. Изложены основные проблемы своевременной диагностики и лечения, прогнозирования исходов.

Заключение. Несмотря на имеющиеся данные о том, что коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19) у детей проявляется в легкой форме, однако, в редких случаях, заболевание может вызвать мультисистемный воспалительный синдром. Основываясь на диагностических критериях МВС, важна его своевременная диагностика и лечение, которое носит персонализированный характер и часто требует оказания помощи пациентам в отделении реанимационной интенсивной терапии.

Ключевые слова: мультисистемный воспалительный синдром, дети, COVID-19, синдром Кавасаки

MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN UNDERGOING COVID-19
Dubrovina Yu.A., Legonkova T.I., Vodneva L.M., Shtykova O.N., Shpakovskaya K.S.,
Melnikova V.M., Artyomenkova E.I.

Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., Smolensk, 214019, Russia

Abstract

Objective. To study and analyze data of up-to-date on multisystem inflammatory syndrome in children, to emphasize pathogenetic mechanisms and their clinical manifestations, to establish a connection between them, to learn methods of treating emerging disorders.

Methods. Collection, analysis and systematization of data on multisystem inflammatory syndrome in children undergoing COVID-19.

Results. The article presents modern views on the etiology and pathogenesis of this state, as well as data on the clinical and instrumental picture and tactics of management of patients with MVS. The main problems of timely diagnosis and treatment, prediction of outcomes are outlined.

Conclusions. Despite available evidence that coronavirus infection 2019 (COVID-19) in children manifests in mild form, however, in rare cases, the disease can cause multisystemic inflammatory syndrome (MVS). Based on the diagnostic criteria of MVS, its timely diagnosis and treatment is important, which is personalized in nature and often requires the provision of care to patients in the intensive care unit.

Keywords: paediatric multisystem inflammatory syndrome, children, COVID-19, Kawasaki syndrome

Введение

Актуальным направлением выбранной темы является возросший интерес к новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 и мультисистемному воспалительному синдрому у детей, о чем свидетельствует большое количество исследований. Всего лишь за 3,5 месяца 2020 года было опубликовано более 3000 работ, посвященных данной патологии. Частота встречаемости SARS-CoV-2 у детей, по данным разных источников, составляет около 2–5% [14, 18], в регионах РФ распространенность COVID-19 у детей составила 1–8,6%. [30]. Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2 (MBC), следует рассматривать как тяжелое проявление или осложнение COVID-19 у детей. В апреле 2020 года в Соединенном Королевстве появились сообщения о наличии у детей картины болезни, похожей на неполный синдром Кавасаки (СК) или синдромом токсического шока [24, 27]. С тех пор растет число сведений о детях с подобным синдромом во всем мире [30]. Данное патологическое состояние в Европе получило название педиатрического воспалительного мультисистемного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2, или PIMS-TS (от англ. paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 infection), в США – мультисистемного воспалительного синдрома у детей, или MIS-C (от англ. multisystem inflammatory syndrome in children [12, 30].

Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный COVID-19, у детей имеет свои особенности: большинство случаев наблюдаются в старшем возрасте и у подростков, чаще протекает легко, хотя в редких случаях может быть и тяжелое течение, а клинические проявления отличаются от взрослых и представлены лихорадкой, нарушениями функции желудочно – кишечного тракта, менингеальными симптомами, кожной сыпью, конъюнктивитом, гипотонией, миокардитом [7]. Лабораторная диагностика требует подтверждения инфицирования SARS-CoV-2, оценки маркеров воспаления, системы гемостаза; инструментальная – проведения эхокардиографии, компьютерной томографии грудной клетки, ультразвукового исследования органов. В лечении используются оксигенотерапия, ГКС, антикоагулянты, иммуноглобулины, антибиотики, противовирусные. MBC у детей требует проведения интенсивной терапии, может сопровождаться тяжелыми и смертельно опасными ближайшими и отдаленными последствиями. Летальность составляет 0,5-1% [2, 11-13]. Профилактике мультисистемного воспалительного синдрома способствует катамнестическое наблюдение детей, больных и контактных по COVID-19. Особенного внимания и более тщательного обследования заслуживают пациенты, входящие в группы риска [1, 7].

Патогенез мультисистемного воспалительного синдрома у детей

В настоящее время остается дискуссионным вопросом патогенез мультисистемного воспалительного синдрома у детей. Согласно одной из теорий, ключевым фактором может быть отсроченная выработка интерферона в начале COVID-19 легких на второй неделе заболевания, тогда как у детей, она возникает уже тогда, когда вирус на слизистых оболочках носо- и ротоглотки не определяется [1, 12].

Существуют так же сведения о том, что путем фагоцитоза происходит антителозависимое усиление собственной репликации вируса, гибель иммунных клеток, что, в свою очередь, приводит к развитию шока и полиорганной недостаточности.

Описан клинический случай летального исхода у пациента с MBC у детей в результате сердечной недостаточности, при котором было выявлено присутствие вируса в тканях миокарда, что может указывать на возможность вирусопосредованного повреждения тканей в качестве одного из факторов развития [9, 10].

Очень близким по патогенезу является синдром активации макрофагов, наблюдаемый чаще у детей с юношеским артритом с системным началом, а также с реактивным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом, ассоциированным с вирусом [14, 16]. Предполагается также потенциальная роль аутоантител в патогенезе ПМВС, как при болезни Кавасаки. Уровни ряда аутоантител, идентифицированных у детей с ПМВС были выше уровней, определяемых в контрольной группе здоровых, в группах детей с острым COVID-19 и у детей с болезнью Кавасаки [19]. Выявлена сверхэкспрессия аутоантител, которые участвуют в активации лимфоцитов, внутриклеточных сигнальных путях и развитии сердца [12]. Обнаружены аутоантитела к различным подтипам казеинкиназы, которые оказались специфичными для MBC у детей [13, 14, 16, 19].

Полиорганность поражения может быть ассоциирована с распространенностью потенциальных мишеней для аутоантител. Новые данные свидетельствуют об увеличении уровней интерлейкинов IL-18 и IL-6 у пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, усилении

лимфоцитарного и миелоидного хемотаксиса, а также иммунной дисрегуляции слизистых оболочек [13, 16].

Гипервоспалительный синдром при МВС отличается от такового при болезни Kawasaki, где, главным образом, участвует IL-17A, а также имеет отличия от острого COVID-19 у детей и цитокинового шторма у взрослых пациентов [1, 16, 19, 24, 25].

Клинические проявления

Основными симптомами МВС являются лихорадка, длительностью более 24 часов, системное (более двух систем) вовлечение различных органов: поражение сердца, почек, центральной нервной системы, органов респираторного тракта, возможно развитие ОРДС, гастроинтестинальные симптомы, гематологические нарушения, кожные высыпания, миалгии, артралгии и другие проявления [1, 7, 13]. Также, присоединяющимися симптомами могут быть гиперкоагуляция, диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром), возможны тромбоэмболические осложнения (табл. 1).

Таблица 1. Клинические проявления COVID-19, связанные с МВС у детей и подростков [1, 7, 12, 13]

Симптомы	Частота (%)
Сохранение температуры (средняя продолжительность 4 дня)	100
Желудочно-кишечные симптомы (боль в желудке, рвота, понос)	60-97
Сыпь	50-60
Нейрокогнитивные симптомы (головная боль, вялость, спутанность сознания)	30-58
Респираторные симптомы (поллиноз, затрудненное дыхание)	32-65
Конъюнктивит	32
Поражение слизистой оболочки	19
Боль в горле	14
Отек рук/ног	
Клинические проявления	
Шок	60-80
Критерии болезни Kawasaki	50-64
Миокардиальная дисфункция (ЭХО-КГ или высокий тропонин/МНП)	50-100
Острая дыхательная недостаточность, требующая неинвазивной или инвазивной ИВЛ	52-68
Острая почечная недостаточность	38-70
Серозит (плевральный, околосердечный, асцит)	24-50
Острая печеночная недостаточность	21

Процесс развития теплого вазоплегического шока, рефрактерного к коррекции объема циркулирующей крови, требует введения норадреналина [4, 14].

При возникновении синдрома активации макрофагов (гемофагоцитарного синдрома): фебрильная лихорадка, рефрактерная к антимикробной терапии, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), лимфаденопатия, полиорганная недостаточность [1, 10].

Диагностика

Основные лабораторные методы диагностики детей с подозрением на мультисистемный воспалительный синдром зависят от типа заболевания. Так, для детей с симптомами средней и тяжелой степени рекомендуются общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (С-реактивный белок, прокальцитонин, ферритин, электролиты и другие), показатели функции печени и почек; коагулограмма (протромбиновое время, международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), D-димер, фибриноген, антитромбин-3), тропонин и КФК-МВ (изоформа фермента креатинфосфокиназы), мозговой натрийуретический пептид (МНП) или N-концевой фрагмент пептида (NT-pro-НП), профиль цитокинов. Маркеры воспаления (С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), прокальцитонин, ферритин) измеряются при поступлении, затем периодически контролируются [4].

При легкой степени для пациентов с лихорадкой в течение более 3-х дней и в хорошем самочувствии, легких симптомах мультисистемного воспаления у детей, проводится ограниченное обследование. Например, с общего анализа крови и оценки С-реактивного белка, а при их отклонениях проводятся дополнительные анализы [4, 12].

Тестирование на SARS-CoV-2. Все дети с подозрением на мультисистемный воспалительный синдром должны быть протестированы на SARS-CoV-2, включая серологию и полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией (ОТПЦР носоглоточного мазка). Также тестирование на наличие других патогенов. Тестирование на другие вирусные и бактериальные патогены включает культуру крови и мочи, мазок из горла, копрологию, носоглоточный аспират или мазок из зева для респираторной вирусной панели, серология и ПЦР на вирус Эпштейн-Барр, на цитомегаловирус, энтеровирусы, аденовирусы [10].

В лабораторных анализах нередко, несмотря на широкий спектр болезненных состояний, начиная от очень легких симптомов инфекции верхних дыхательных путей и заканчивая опасным для жизни вирусным поражением легких, COVID-19 ассоциируется с высоким уровнем маркеров воспаления [8, 28, 32]: отмечается повышение различных лабораторных маркеров: нейтрофильный лейкоцитоз с лимфопенией, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), СОЭ, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), трансаминаз, триглицеридов, ИЛ-6, ферритина и D-димера, гипоальбуминемия, ферритина, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), триглицеридов сыворотки крови, гипонатремия, гипербилирубинемия, повышение прокальцитонина в сыворотке, повышение уровня D димера, продуктов деградации фибрина крови, гипофибриногенемия, быстрое снижение СОЭ и числа лейкоцитов, несмотря на высокую воспалительную активность, тромбоцитопения, коагулопатия (табл. 2).

Таблица 2. Лабораторные маркеры мультисистемного воспалительного процесса у детей и подростков [1, 9, 10, 16]

Отклонения в общем анализе крови	Частота (%)
Лимфопения	80-95
Нейтрофилез	80-90
Легкая анемия	70
Тромбопения	30-80
Высокие маркеры воспаления	
С-реактивный белок	90-95
Скорость оседания эритроцитов	80
D-димер	80-95
Фибриноген	90
Ферритин	75
Прокальцитонин	80-95
Интерлейкин-6	80-100
Высокие кардиомаркеры	
Тропонин	60-90
МНП или мозговой натрийуретический пептид	90-100
Гипоальбуминемия	73
Легкое увеличение активности печеночных ферментов	70
Повышение лактатдегидрогеназы	50-60
Гипертриглицеридемия	70

Визуализирующие методы диагностики при МВС

Эхокардиография. Эхокардиографические данные могут включать снижение функции левого желудочка (ЛЖ) и аномалии коронарной артерии (КА), включая дилатацию или аневризму, регургитацию митрального клапана и выпот в перикарде [10, 12]. Приблизительно от 50 до 60% пациентов имеют нарушение функции ЛЖ. Нарушения КА наблюдаются примерно у 20–50% пациентов, что значительно выше, чем при классическом синдроме Кавасаки, в котором степень участия КА составляет приблизительно от 10 до 15% [19].

Рентгенограмма грудной клетки. В связи с тем, что возможны небольшие плевральные выпоты, консолидации, очаговое уплотнение и ателектаз [1, 2, 4].

Компьютерная томография (КТ) грудной клетки – обычно обнаруживаются сходные результаты с рентгенограммой грудной клетки. У нескольких пациентов отмечались изменения по типу «матового стекла» [6, 15].

Визуализация органов брюшной полости – результаты УЗИ или КТ брюшной полости выявляют наличие свободной жидкости, асцит, воспаление кишечника и брыжейки, включая терминальный илеит, брыжеечную аденопатию/аденит и перихолецистический отек [1, 15, 20].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз является широким и должен проводиться с другими инфекционными и воспалительными состояниями, как бактериальный сепсис, синдром Кавасаки, синдром токсического шока, острый аппендицит, системная красная волчанка, васкулиты [1, 4, 13]. Другие вирусные патогены, которые могут манифестировать при мультисистемном поражении и/или миокардите, включают вирус Эпштейна-Барра, цитомегаловирус, аденовирус и энтеровирусы [10]. Эти вирусы редко вызывают тяжелые заболевания у иммунокомпетентных детей. Проведение серологии и ПЦР помогут отличить их от МВС у детей при COVID-19.

Бактериальный сепсис. Он должен рассматриваться у детей с лихорадкой, шоком и повышенными маркерами воспаления. Всем детям с подозрением на МВС у детей от умеренной до тяжелой степени должен быть проведен посев крови и назначены антибиотики [4, 11, 13].

Синдром Кавасаки (СК) – некоторые дети с мультисистемным воспалительным синдромом соответствуют критериям полной или неполной формы СК. Тем не менее, существуют ключевые различия. Например, МВС возникает чаще у детей школьного возраста и подростков, тогда как классический СК обычно встречается у младенцев и детей младшего возраста. Наличие в гемограмме тромбоцитопении – еще одно отличие МВС от классической болезни Кавасаки [12, 19, 21]. Проявления со стороны желудочно-кишечного тракта (боль) часто встречаются при МВС у детей, менее выражены при классическом СК. Дисфункция миокарда и шок чаще наблюдаются при МВС у детей по сравнению с СК [4, 7, 19].

Синдром токсического шока – синдромы стафилококкового и стрептококкового токсического шока имеют много общего с МВС у детей. Микробиологические тесты (например, тестирование на SARS-CoV-2, бактериальные культуры) необходимы для проведения дифференциального диагноза [31, 34].

Острый аппендицит – как уже говорилось выше, у многих детей с МВС у детей наблюдается лихорадка, связанная с болью в животе и рвотой. Такие симптомы имитируют проявления острого аппендицита. Может потребоваться визуализация брюшной полости для дифференциальной диагностики [2, 4].

Системная красная волчанка (СКВ) может протекать с мультисистемным вовлечением. Такие пациенты имеют значительные поражения почек и центральной нервной системы, которые не являются типичными признаками при МВС у детей [9, 14]. Однако, стоит также отметить, что в некоторых случаях у детей с МВС наблюдали неврологическую симптоматику, включающую головную боль, спутанность сознания, менингеальные симптомы [34].

Васкулиты. Некоторые виды васкулитов могут сопровождаться лихорадкой, сыпью и повышенными маркерами воспаления. Сыпь, наблюдаемая при МВС у детей связанном с COVID-19, может имитировать васкулит (например, псевдообморожения на дистальных участках тела), но они не относятся к васкулитам [10, 11, 25].

Другие вирусные инфекции. Другие вирусные патогены, которые могут манифестировать при мультисистемном поражении и/или миокардите, включают вирус Эпштейна-Барра, цитомегаловирус, аденовирус и энтеровирусы [10]. Эти вирусы редко вызывают тяжелые заболевания у иммунокомпетентных детей. Проведение серологии и ПЦР помогут отличить их от МВС у детей при COVID-19 [32].

Ведение пациентов с мультисистемным воспалительным процессом

Уход за больными. Детей с признаками заболевания, средними/тяжелыми симптомами необходимо госпитализировать. Степень ухода определяется тяжестью заболевания. В детское реанимационное отделение госпитализируют детей с нестабильной гемодинамикой (шок, аритмия), выраженной дыхательной недостаточностью, или другими опасными для жизни состояниями [1, 4, 30].

Многопрофильный уход. По определению, МВС у детей является мультиорганным заболеванием, и уход за пациентами требует совместной работы нескольких специалистов, таких как инфекционисты, детские ревматологи, кардиологи, гематологи и другие [4, 2, 12, 16].

Медикаментозное лечение

Противовирусная терапия. Роль противовирусной терапии при SARS-CoV-2 (к примеру, ремдесивиром) в лечении МВС у детей не определена. У многих пациентов полимеразная цепная реакция дает отрицательный результат на SARS-CoV-2. МВС у детей является постинфекционным осложнением, а не активной инфекцией [4, 27].

Однако, у некоторых пациентов при положительном результате тестирования ПЦР может быть текущая инфекция [9]. Использование противовирусных препаратов обычно рекомендуется для детей с тяжелыми проявлениями МВС.

Антибиотикотерапия – Важно отметить, что МВС у детей может иметь признаки и симптомы, имитирующие септический и токсический шок [19, 24, 27]. При данных состояниях назначение антибактериальных препаратов неизбежно [17]. Рекомендовано немедленное назначение терапии антибиотиками широкого спектра действия до получения результатов чувствительности [4].

Рекомендуется эмпирическое назначение цефтриаксона в сочетании с ванкомицином. Вместе с тем при тяжелой внебольничной пневмонии подчеркивается роль новых препаратов [4, 12, 23]: Цефтаролин + Пиперациллин + Тазобактам является альтернативным методом лечения, особенно для детей с острой почечной недостаточностью, что в целом относится к ранее опубликованным рекомендациям Американского общества инфекционных болезней (IDSA) [22]. Клиндамицин добавляется к схемам при возникновении симптомов, опосредованных действием токсинов бактерий (к примеру, эритродермия) [2, 4]. Прием антибиотиков следует прекратить после исключения бактериальной инфекции если клинический статус ребенка стабилизировался [4, 5, 29].

Дополнительная терапия, основанная на клинической картине. Дополнительное назначение терапии зависит от клинической картины заболевания. Например, пациенты с синдромом Кавасаки (СК) с «теплым шоком», должны получить лечение от СК (т.е. внутривенное введение иммуноглобулина (ВВИГ), и аспирина), а также необходимую гемодинамическую поддержку. Все пациенты, соответствующие критериям для полного или неполного СК, должны получать антитромботическую терапию, так как подвержены риску возникновения тромботических осложнений [10, 19, 26, 30]. Например, у больных с тяжелой систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) высокий риск апикального тромбоза ЛЖ, а пациенты с СК, имеющие большие или гигантские аневризмы КА, подвержены риску инфаркта миокарда [2, 13]. Кроме того, пациенты могут подвергаться риску возникновения венозной тромбоэмболии, включая легочную эмболию, из-за гиперкоагуляции, связанной с COVID-19 [3].

У пациентов без СК или значительной дисфункции ЛЖ решение о начале терапии для профилактики венозной тромбоэмболии (ВТЭ) принимается индивидуально. Сам диагноз МВС у детей, связанный с COVID-19, следует рассматривать как основной фактор риска развития ВТЭ [1, 16, 19, 26, 27].

Профилактика ВТЭ рекомендуется для детей старшего возраста и подростков, госпитализированных с МВС с умеренной и тяжелой степенью, при условии, что риск кровотечения низкий [2, 4, 12]. У младенцев и детей младшего возраста решение принимается в каждом конкретном случае с учетом других факторов риска венозной тромбоэмболии и риска кровотечения у пациента [16, 34]. Для профилактики ВТЭ гепарин с низкой молекулярной массой является предпочтительным агентом. У детей с симптомами шока проводится кардиотоническая и респираторная поддержка [4, 13, 34].

Заключение

Несмотря на имеющиеся данные о том, что коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19) у детей проявляется в легкой форме, однако, в редких случаях, заболевание может вызвать

мультисистемный воспалительный синдром (МВС). Основываясь на диагностических критериях МВС, важна его своевременная диагностика и лечение, которое носит персонафицированный характер и часто требует оказание помощи пациентам в отделении реанимационной интенсивной терапии.

Литература(references)

1. Иванов Д.О., Петренко Ю.В. Резник В.А. и др. «Дети ковидом не болеют...» Заметки из красной зоны Педиатрического университета. – СПб: СПбГПМУ, 2022. – 208 с. [Ivanov D.O., Petrenko Yu.V. Reznik V.A. et al. «*Deti kovidom ne boleyut...*» *Zametki iz krasnoy zony Peditricheskogo universiteta*. "Children do not get sick with covid ..." Notes from the red zone of the Pediatric University. – St. Petersburg: SPbSPMU, 2022. – 208 p. (in Russian)]
2. Кантемирова М.Г., Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю. и др. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): актуальная информация и клиническое наблюдение // Педиатрическая фармакология. – 2020. – Т.17, №3. – С. 219-229. [Kantemirova M.G., Novikova YU.YU., Ovsyannikov D.YU. et al. *Peditricheskaya farmakologiya*. Pediatric pharmacology. – 2020. V.17, N3. – P. 219–229. (in Russian)]
3. 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 Российской академии медицинских наук. – 2020. – Т.75, №2. – С. 115-117. [Kubanov A.A., Deryabin D.G. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2020. – V.75, N2. – P. 115-117 (in Russian)]
4. Методические рекомендации особенности клинический проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 (03.07.2020). 16.02.22. URL:https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf [Metodicheskie rekomendacii osobennosti klinicheskij projavlenij i lechenija zabojevanija, vyzvannogo novoj koronavirusnoj infekciej (COVID-19) u detej. Version 2. 16.02.22. URL:https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf (in Russian)]
5. Ортенберг Э.А. Почти два года с COVID-19: некоторые аспекты использования антибиотиков. // Журнал «Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия». – 2021. – Т.23, №3. – С. 248–255. [Ortenberg E.A. *Zhurnal «Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya»*. Journal of Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. – 2020. V.23, N3. – P. 248–255. (in Russian)]
6. Синопальников А.И. Пандемия COVID-19 – «пандемия» антибактериальной терапии. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. – Т.23, №1. – С. 5-15. [Sinopalnikov A.I. *Zhurnal «Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya»*. Journal of Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. – 2021. – V.23, N1. – P.5-15. (in Russian)]
7. Соловьева Н.В., Макарова Е.В., Кичук И.В. Коронавирусный синдром: профилактика психотравмы, вызванной COVID-19. // Русский медицинский журнал. – 2020. – №9. – С. 18-22 [Solov'eva N.V., Makarova E.V., Kichuk I.V. *Russkij medicinskij zhurnal*. Russian Medical Journal. – 2020. – N9. – P.18-22 (in Russian)]
8. Ahmed S., Jafri L., Hoodbhoy Z., Siddiqui I. Prognostic value of serum procalcitonin in COVID-19 patients: a systematic review // Indian Journal of Critical Care Medicine. – 2021. – V.25, N1. – P. 77-84.
9. Belhadjer Z., Méot M., Bajolle F. et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. // Circulation. – 2020. – V.142, N5. – P. 77-84.
10. Center for Disease Control and Prevention, Center for Preparedness and Response: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), Clinician Outreach and Communication (COCA) Webinar. Available at: https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2020/callinfo_051920.asp?deliveryName=USCDC_1052-DM28623 (Accessed on May 19, 2020).
11. Cheung E.W., Zachariah P., Gorelik M. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City // JAMA. – 2020. – V.324, N3. – P. 294-296.
12. Consiglio C., Cotugno N., Sardh F., et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19 // Cell press. – 2020. – V.183, N4. – P. 968-981.
13. Cuomo A.M., Zucker H.A., Dreslin S. Health advisory: pediatric multi-system inflammatory syndrome potentially associated with coronavirus disease (COVID-19) children // New York State of Opportunity. Department of Health. – 2020. – V.226, N1. – P.45-54.

14. Ding Y, Yan H, Guo W. Clinical Characteristics of Children with COVID-19: A Meta-Analysis // *Front Pediatr.* – 2020. – N8. – P. 426-431.
15. Duzgun S.A., Durhan G., Demirkazik F.B. et al. COVID-19 pneumonia: the great radiological mimicker // *Insights Imaging.* – 2020. – N.11. – P. 110-118.
16. Hennon T.R., Penque MD., Abdul-Aziz R et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach // *Progress in Pediatric Cardiology.* – 2020. – V.57, N2. – P.1-5.
17. Huttner B.D., Catho G., Pano-Pardo J.R., et al. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles // *Clinical Microbiology and infection.* – 2020. – V.26, N.7. – P.808-810.
18. Guo CX, He L, Yin JY, Meng XG, Tan W, Yang GP, et al. Epidemiological and clinical features of pediatric COVID-19 // *BMC Med.* – 2020. – V.18, N.1.– P.19-25.
19. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D et al. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. // *Pediatrics.* – 2009. – V.123, N.5. – P.783-789.
20. Kucirka L.M., Lauer S.A., Laeyendecker O. et al. Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction-based SARS-CoV-2 tests by time since exposure // *Ann Intern Med.* – 2020. – V.173, N.4. – P.262-267
21. McCrindle B.W., Rowley A.H., Newburger J.W. et al. 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. – V.135, N.17. – P. 927-999.
22. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C., et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2019. – V.200, N.7. – P.45-67.
23. Nair G.B., Niederman M.S. Updates on community acquired pneumonia management in the ICU // *Pharmacology Therapeutics.* – 2021. – V.217, N.1. – P. 1-7.
24. Paediatric Intensive Care Society (PICS) Statement: Increased number of reported cases of novel presentation of multi system inflammatory disease. Available at <https://picsociety.uk/wpcontent/uploads/2020/04/PICS-statement-re-novel-KD-C19-presentation-v2-27042020.pdf> (september, 2020) 669-676 p.
25. Ravelli A., Minoia F., Davi S., et al; Expert consensus on dynamics of laboratory tests for diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis // *RMD Open (Rheumatic and musculoskeletal diseases).* – 2016. – V.68, N.3. – P. 566-576.
26. Rajasekaran S., Kruse K., Kovey K. et al. 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. – V.15, N5. – P. 401-408.
27. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C. et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic // *Lancet.* – 2020. – V.395, N. 10237. – P. 1607-1608.
28. Ruan Q., Yang K., Wang W., et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. // *Intensive Care Med.* – 2020. – V.46, N. 5. – P. 846-848.
29. Ruuskanen O., Lahti E., Jennings L.C., Murdoch D.R. Viral pneumonia // *Lancet.* – 2011. – V.377, N.9773. – P. 1264-1275.
30. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A. et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: An observational cohort study // *Lancet.* – 2020. – V. 395, N.10239. – P. 1771-1778.
31. Wharton M., Chorba T.L., Vogt R.L. et al. Case definitions for public health surveillance // *MMWR Recomm Rep.* – 1990.–V.39, N.13. – P.1-43.
32. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2 // *JAMA.* –2020. – V. 324, N.3. – P. 259-269.
33. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course, and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet.* – 2020. – V.395, N.10229. – P. 1054-1062.
34. Yasuhara J, Watanabe K, Takagi H, Sumitomo N, Kuno T. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis // *Pediatric Pulmonology.* – 2021. – V. 56, N.5. – P. 837-848.

Информация об авторах

Дубровина Юлия Александровна – ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: yulya_zakharova_1995@bk.ru

Легонькова Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: legonkova@yandex.ru

Воднева Лариса Михайловна – ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: lavoda@yandex.ru

Штыкова Ольга Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии. ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: doctors@mail.ru

Шпаковская Ксения Сергеевна – ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии. ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: madam.isaeva.k@yandex.ru

Мельникова Валерия Максимовна – студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: melnikovavmv@mail.ru

Артёменкова Екатерина Игоревна – студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: artemenkova.ekaterina32@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.