

ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ: НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Ю.В. Лобзин^{1,2,3}, А.А. Вильниц^{1,4}, М.М. Костик⁴, М.К. Бехтерева^{1,4}, А.Н. Усков¹,
Н.В. Скрипченко^{1,4}, И.В. Бабаченко^{1,4}, Д.О. Иванов⁴, Ю.С. Александрович⁴,
Ю.Е. Константинова¹, Е.А. Дондурей^{5,6}, А.И. Конев^{1,4}, В.В. Карасев⁴

¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

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

³ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

⁶ Детская городская клиническая больница №5 им. Н.Ф. Филатова, Санкт-Петербург, Россия

Pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with a new coronavirus infection: unresolved issues

Yu.V. Lobzin^{1,2,3}, A.A. Vilnits^{1,4}, M.M. Kostik⁴, M.K. Bekhtereva^{1,4}, A.N. Uskov¹, N.V. Skripchenko^{1,4}, I.V. Babachenko^{1,4},
D.O. Ivanov⁴, Yu.S. Alexandrovich⁴, Yu.E. Konstantinova¹, E.A. Dondurei^{5,6}, A.I. Konev^{1,4}, V.V. Karasev¹

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Disease, Saint-Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

³ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

⁴ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

⁵ Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev, Saint Petersburg, Russia

⁶ City Children's Hospital № 5 named after N.F. Filatov, Saint Petersburg, Russia

Резюме

С марта 2020 г. появились первые сообщения о возрастающем практически повсеместно количестве детей, перенесших новую короновиральную инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, с симптомокомплексом, напоминающим проявления болезни Kawasaki. Особенностью клинических проявлений при данном синдроме, который получил название «педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19», является высокая частота возникновения жизнеугрожающих состояний, обусловленных резким развитием артериальной гипотензии на фоне кардиогенного или вазогенного шока.

В Санкт-Петербурге с конца декабря 2020 г. наблюдается резкий всплеск поступлений в ОРИТ различных стационаров детей с клиникой педиатрического мультисистемного воспалительного синдрома, имеющих лабораторное подтверждение перенесенного COVID-19.

Целью настоящей статьи является привлечение внимания врачей различного профиля для объединения усилий по изучению данной патологии, определения критериев верификации диагноза, оптимальных схем терапии и диспансерного наблюдения за переболевшими.

Ключевые слова: COVID-19, педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-Cov-2, дети.

Abstract

Since March 2020, the first reports have appeared about the increasing, almost everywhere, number of children who have undergone a new coronavirus infection caused by SARS-Cov-2 with a symptom complex resembling the manifestations of Kawasaki disease. A special feature of the clinical manifestations of this syndrome, which is called "Pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19", is the high incidence of life-threatening conditions caused by the sharp development of arterial hypotension against the background of cardiogenic or vasogenic shock.

In St. Petersburg, since the end of November 2020, there has been a sharp surge in admissions of children to the ICU of various hospitals with the clinic of Pediatric multisystem inflammatory syndrome, who have laboratory confirmation of the transferred COVID-19.

The purpose of this article is to attract the attention of doctors of various profiles, to combine efforts to study this pathology, to determine the criteria for verifying the diagnosis, optimal treatment regimens and dispensary monitoring of patients who have been ill.

Key words: COVID-19, pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-Cov-2, children.

Прошел год с начала пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2, но, несмотря на накопленные знания об особенностях течения заболевания, проспективного наблюдения за переболевшими, вопросов, касающихся тактики ведения больных, как в остром периоде, так и после выписки из стационара, больше, чем ответов. Это касается и особенностей COVID-19 у детей.

В начале пандемии ситуация с COVID-19 у детей не вызвала особой обеспокоенности педиатрических служб. В многочисленных публикациях, появившихся в первые месяцы 2020 г., «педиатрический» COVID-19 описывался как заболевание, протекающее бессимптомно, в легкой либо, значительно реже, в средне-тяжелой форме [1, 2].

По данным CDC, смертность от COVID-19 у лиц в возрасте 0–24 лет составляла менее 0,1%, частота госпитализаций – 2,5%; доля детей, нуждавшихся в ОРИТ, не превышала 0,8% от числа госпитализированных [3]. Единичные случаи, при которых ребенку с COVID-19 требовалось проведение интенсивной терапии, объяснялись наличием серьезных коморбидных заболеваний. С марта 2020 г., сначала из различных европейских стран, а затем из США стали появляться сообщения об увеличении случаев госпитализации детей и подростков с симптомами, напоминающими болезнь Kawasaki, проявлениями гемофагоцитарного синдрома с клиникой септического/токсического шока либо миокардита с кардиогенным шоком, требующих проведения интенсивной терапии. По данным лабораторных исследований, у таких больных выявлялись признаки гипервоспалительной реакции и активации макрофагов. Общим для всех случаев являлось выявление связи с перенесенной новой коронавирусной инфекцией (преимущественно по наличию специфических АТ или установленных контактов с больными COVID-19 за 1–6 недель до развития острого состояния). В анамнезе у большинства пациентов, поступивших в ОРИТ, клинически выраженных проявлений острого COVID-19 не отмечалось, и на момент госпитализации результаты исследования мазков из носоглотки на SARS-CoV-2 методами ПЦР были негативными. Для описания данного синдрома, связанного с перенесенной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, были предложены различные термины: «гипервоспалительный шок у детей с COVID-19», «Kawasaki-подобное заболевание», «педиатрическое COVID-19-ассоциированное воспалительное заболевание». Наиболее часто в публикациях данное состояние обозначается как «педиатрический мультисистемный воспалительный синдром (PMIS/ПМВС), ассоциированный с COVID-19».

Патогенез ПМВС до настоящего момента не изучен. Наиболее близким состоянием, описанным ра-

нее, является синдром активации макрофагов, чаще всего встречающийся у пациентов с юношеским артритом с системным началом либо реактивным вирус-ассоциированным гемофагоцитирующим лимфогистиоцитозом [4–6]. Есть схожие черты с механизмом возникновения васкулитов при различных иммунно-опосредованных состояниях; гипервоспалительная реакция имеет общие черты, но не идентична «цитокиновому шторму» при острой инфекции, вызванной вирусом COVID-19 у взрослых [7]. У взрослых пациентов иммуно-опосредованная фаза развивается на второй неделе болезни, является отражением тяжелого варианта течения инфекционного процесса у пациентов с большим объемом легочного поражения, тогда как у детей это, по всей видимости, отдельный иммуноопосредованный синдром, спровоцированный вирусом, так как к моменту его развития вирус не идентифицируется на слизистых оболочках носовой полости и ротоглотки [8].

ПМВС характеризуется стойкой фебрильной лихорадкой (100%), поражением кожи (сыпь), слизистых (склерит, конъюнктивит, хейлит) более чем у половины больных, а также невыраженной лимфаденопатией, отеками кистей и стоп. Часто отмечается поражение желудочно-кишечного тракта, проявляющееся рвотой, жидким стулом, болями в животе (более 70% случаев). Признаки поражения респираторного тракта наблюдаются менее чем у половины пациентов [9, 10]. Примерно у четверти больных отмечается вовлечение в патологический процесс сердечно-сосудистой системы, протекающее по одному из двух сценариев. У части пациентов – это поражение коронарных артерий, как правило, без миокардита. Изменение коронарных артерий является ультразвуковой находкой и, к счастью, редко сопровождается острым коронарным синдромом. В отличие от болезни Kawasaki, пациенты с ПМВС – это дети более старшего возраста и подростки, тогда как при болезни Kawasaki риски поражения коронарных артерий были обратно пропорциональны возрасту, а самые высокие риски наблюдались у детей первого года жизни [12; 13]. Второй сценарий представлен клиникой острейшего поражения миокарда, которое развивается в течение нескольких дней с проявлениями кардиогенного и вазогенного шока, требующими инотропной и вазопрессорной поддержки; при этом весьма характерно наличие маркеров кардиомиоцитоза [9, 10, 14].

Лабораторным признаком ПМВС является гиперпродукция воспалительных маркеров (С-реактивный белок, тропонин, фибриноген, D-димер, ферритин, прокальцитонин). В гемограмме характерно наличие тромбоцитопении, что также отличает данных пациентов от классического варианта течения болезни Kawasaki. Для пациентов с ПМВС типичны нейтрофилез и лимфопения;

выявляется гипоальбуминемия; повышение ИЛ-6, ИЛ-10. На ЭКГ отмечаются нарушения процессов реполяризации, снижение вольтажа желудочковых комплексов, очаговые ишемические изменения, нарушения ритма и проводимости. При ЭхоКГ регистрируются признаки миокардита в виде увеличения размеров полостей сердца, выраженного снижения сократительной способности, гипокинезии миокарда, экссудативного перикардита, расширения коронарных артерий. На рентгенограмме органов грудной клетки могут выявляться симметричные инфильтративные изменения. УЗИ органов брюшной полости обнаруживает лимфаденопатию, гепатоспленомеглию, асцит, илеит, колит [1;3]. У части пациентов при проведении КТ выявляются интерстициальные изменения, вероятнее всего, связанные с острым респираторным дистресс-синдромом, недостаточностью кровообращения и геомокоагуляционными нарушениями.

Одним из важных критериев постановки диагноза ПМВС является отсутствие выявленного уча-

стия другого этиологического агента, кроме SARS-CoV-2, способного вызвать подобное заболевание у пациента.

Дифференциальная диагностика ПМВС проводится с сепсисом, стрептококковым или стафилококковым токсическим шоком, поражением миокарда энтеровирусами, синдромом Кавасаки, гемофагоцитарным лимфогистицитозом (синдромом активации макрофагов), дебютом системных ревматических заболеваний [15]

Учитывая повсеместный стремительный рост ПМВС, ассоциированного с COVID-19, в мае 2020 г. были предложены различные подходы к диагностике вероятного ПМВС, учитывающие анамнестические, клинические и лабораторные показатели, опубликованные на сайтах CDC и WHO, наиболее подробные рекомендации по диагностике и ведению пациентов с ПМВС были предложены консенсусом специалистов Великобритании (табл.)

Таблица

Рекомендации по диагностике ПМВС

Критерии		Показатели
Клинические		Пациент < 21 года + Лихорадка >38°C ≥ 1 сут + потребность в госпитализации Плюс ≥ 1 из следующих: Гипотензия или шок (кардиогенный либо вазогенный) Признаки серьезного поражения сердца – миокардит, перикардит, вальвулит, высокий тропонин/натрийуретический пептид, коронарные аномалии и т.д. ИЛИ Плюс ≥2 из следующих: Макуло-папулезная сыпь 2-сторонний негнойный конъюнктивит Признаки воспаления слизистых полости рта или кожи конечностей
+ 2 и более из следующих лабораторных показателей :		
Лабораторные	Стандартные	Нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы, лимфопения, тромбоцитопения, гипоальбуминемия, высокий СРБ, ускорение СОЭ, высокий уровень фибриногена, ферритина, D-димера, уровня интерлейкина-6 ИЛИ повышение прокальцитонина
	Вирусологические/серологические	Один из следующих тестов на SARS-CoV-2: Положительный ПЦР-тест на момент обращения либо в предыдущие 4 недели Обнаружение антител классов М или G
+ Указание на 1 и более фактов, имевших место в течение 6 недель до появления данных симптомов		
Эпидемиологические		Близкий контакт с инфицированным пациентом Близкий контакт с пациентом с клиническими симптомами Covid-19, находившимся в контакте с лабораторно подтвержденным пациентом с Covid-19 Поездка или проживание в местности со значительным распространением Covid-19
Определение клинического случая		Подтвержденный – клинические, лабораторные и вирусологические/серологические данные Вероятный – клинические, стандартные лабораторные и эпидемиологические данные

Диагностика ПМВС представляет большие сложности, особенно на догоспитальном этапе. Начальные проявления ПМВС схожи с дебютом разнообразных инфекционных заболеваний, следствием чего является госпитализация детей в инфекционные отделения стационаров под «масками» респираторных, кишечных инфекций, нейроинфекций и пр. Учитывая высокий риск возникновения жизнеугрожающих состояний, обусловленных гипервоспалительной реакцией и поражением сердечно-сосудистой системы, сопровождающихся развитием артериальной гипотензии либо шоком, необходимо как можно более раннее выявление больных с предположительным ПМВС для проведения экстренной терапии и предотвращения неблагоприятных исходов.

В настоящий момент статистически достоверных данных, касающихся частоты встречаемости ПМВС как в г. Санкт-Петербурге, так и в Российской Федерации не существует, так как это состояние часто шифруется кодами каких-либо иных состояний/заболеваний. В этой связи интерес представляет предварительный анализ структуры пациентов, поступающих в ОРИТ инфекционных стационаров г. Санкт-Петербурга, с ПМВС, ассоциированным с COVID-19.

По данным Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ), единичные случаи госпитализации детей с клинико-лабораторными проявлениями ПМВС, ассоциированного с COVID-19, стали регистрироваться с апреля – мая 2020 г. В Детской городской клинической больнице (ДГКБ) № 5 первые пациенты с ПМВС начали поступать в июне – через 2 месяца от момента начала госпитализации в данный стационар детей с COVID-19. В период с июня по октябрь 2020 г. было пролечено 12 таких пациентов.

Резкое увеличение числа детей с ПМВС, поступающих в стационары г. Санкт-Петербурга, наблюдается с осени 2020 г. Менее чем за 3 месяца (ноябрь 2020 г. – январь 2021 г.) в ДГКБ № 5 было госпитализировано 25, в клинику СПбГПМУ – 17 пациентов, удовлетворяющих критериям постановки диагноза ПМВС, ассоциированного с COVID-19. И если частота болезни Kawasaki (БК) в «доковидный» период в Санкт-Петербурге не превышала 1,6 на 100 тысяч детей до 18 лет, то ПМВС, ассоциированный с COVID-19, только за последние месяцы 2020 г. составил 5,2 на 100 тыс., а в перерасчете на 12 месяцев может превысить 20/100 тысяч детей в возрасте до 18 лет. Таким образом, даже за эти 3 месяца мы столкнулись с угрозой примерно 10 – 15-кратного увеличения числа пациентов с тяжелыми формами данного осложнения, вызванного инфекцией COVID-19, а предсказать дальнейшую динамику затруднительно.

По данным Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ), до 2018 г. ежегодно под «масками» различных инфекционных заболеваний в клинику Центра госпитализировалось не более 3 – 5 детей с БК, за период с января 2018 г. до декабря 2020 г. лечение получили 30 детей с БК (10 – 12 в год), большинство из которых составляли мальчики в возрасте до 5 лет с полным синдромом болезни по критериям EULAR/PreS, 2006 [16, 17]. Первые пациенты с ПМВС в г. Санкт-Петербурге появились в мае 2020 г., однако ретроспективно следует отметить, что с конца декабря 2019 г. в городе было несколько весьма необычных пациентов с болезнью Kawasaki, что не исключает факта более раннего персистирования вируса в популяции. К августу волна ПМВС сошла на нет, а новая волна, которая началась в конце октября – начале ноября, продолжается до сих пор. Первый пациент с ПМВС, ассоциированным с COVID-19, поступил в ДНКЦИБ в октябре 2020 г., 14 детей – в течение 4 недель с конца декабря 2020 г. до 3-й декады января 2021 г. В отличие от случаев БК, все пациенты были старше 4 лет с незначительным преобладанием девочек 53% (n=8). Средний возраст мальчиков с ПМВС составил 11,25±3,28 лет, девочек – 8,75±3,99 лет. В 100% случаев поводом к госпитализации была стойкая фебрильная лихорадка, продолжавшаяся более 3 суток (3,77±2,08). Одна пятая часть этих пациентов были госпитализированы на 1 – 2-й день болезни. В 80% случаев госпитализация детей осуществлялась на 4,46±1,66 день от появления лихорадки; основными диагнозами направления были острая респираторная инфекция – 53% (n=8) и острый гастроэнтерит – 33,3% (n=5). У 67% детей экзантема регистрировалась с момента поступления в стационар, диарея была выявлена у трети обследованных. Лабораторные признаки выраженного системного воспаления выявлялись у всех больных уже с момента поступления в клинику: уровни СРБ превышали 150 мг/л у всех пациентов, прокальцитонинный тест был резко положительным у 8 из 10 детей, которым он был выполнен. Во всех случаях выявлялись признаки кардиального поражения.

Лишь у 1 ребенка (7,7%) с ПМВС имелось указание на перенесенную в анамнезе новую коронавирусную инфекцию за 2 месяца до поступления в ДНКЦИБ, у 3 (20%) пациентов имелись сведения о возможном контакте с источником инфекции, при этом у 14 детей (93,3%) были выявлены иммуноглобулины класса G к SARS-CoV-2, молекулярно-генетическое исследование на вирус SARS-CoV-2 у всех детей было отрицательным.

Всем пациентам, поступившим в клинику, было проведено тщательное лабораторное обследование для установления этиологии болезни. У 66,67% (n=10) детей были верифицированы возбудители,

среди которых доминировали иерсинии и энтеровирусы; в 20% случаев выявлялось наличие 2 и более этиологических агентов, способных привести к заболеванию со схожей симптоматикой. При этом далеко не всегда верификация того или иного возбудителя объясняла выраженность воспалительной реакции, частоту органных, прежде всего, кардиальных нарушений, у исходно здоровых детей.

Несмотря на то, что по критериям, предложенным CDC и WHO, ПМВС рассматривается как диагноз исключения, при отсутствии каких-либо возбудителей, объясняющих развитие заболевания, помимо перенесенного COVID-19, остается открытым вопрос о целесообразности исключения этого диагноза при одновременном выявлении и других этиологических факторов. Нет ясного представления о том, является ли ПМВС самостоятельным заболеванием, развивающимся у детей и подростков, перенесших COVID-19, либо мы сталкиваемся с тем, что переболевшие даже в легкой и бессимптомной форме впоследствии формируют иммунопатологический тип ответа на другие этиологические агенты. Безусловно, для ответа на этот вопрос необходимо накопление данных об особенностях течения различных инфекций у детей и подростков, перенесших COVID-19, с проведением детального лабораторного обследования.

Учитывая, что у большинства детей и подростков COVID-19 протекает бессимптомно, на данный момент мы не можем предугадать, кто из детей находится в группе риска по развитию ПМВС при присоединении какой-либо другой инфекции. Принимая во внимание сегодняшние реалии, столкнуться с пациентом, угрожаемым по развитию ПМВС, может любой врач, прежде всего, педиатры и инфекционисты, от которых зависит своевременность госпитализации пациентов и, соответственно, сроки начала терапии. К сожалению, приходится признать, что, несмотря на всеобщую «сертификацию» по клиническим рекомендациям, посвященным новой коронавирусной инфекции, у многих врачей отсутствует представление о данном синдроме. К сожалению, не разработаны четкие дифференцированные подходы к его терапии. Не доказано преимущество и показания к применению терапии внутривенным иммуноглобулином, как для болезни Кавасаки. Не определены сроки, длительность и показания к использованию антицитокиновых препаратов. В настоящее время способы и подходы к терапии заимствованы из ревматологической/гематологической практики с наиболее близких состояний, таких как болезнь Кавасаки, синдром активации макрофагов, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз.

К настоящему моменту нет четких, доступных к реализации рекомендаций по выявлению пациен-

тов с вероятным ПМВС, позволяющих определить тактику ведения пациентов на разных этапах оказания помощи.

Проблема ПМВС является мультидисциплинарной. Учитывая особенности органного поражения, в ведении пациента необходима кооперация инфекционистов, реаниматологов, ревматологов, кардиологов, врачей функциональной и лучевой диагностики. Оснащение клиник, в которые госпитализируются дети с ПМСВ, должно предусматривать наличие реанимационного оборудования и аппаратуры, позволяющей мониторить состояние сердечно-сосудистой системы, мощной лабораторной службы.

Единого протокола по ведению больных с ПМВС на сегодняшний день не существует. В опубликованных зарубежных и отечественных рекомендациях предлагается перечень препаратов с включением антибиотиков, внутривенных иммуноглобулинов, аспирина, кортикостероидов, рекомбинантного рецепторного антагониста интерлейкина-1 (анакинра), ингибитора интерлейкина-6 (тоцилизумаб), моноклональных антител к ФНО- α (инфликсимаб) [10,11]. Четких критериев, определяющих показания к применению той или иной схемы терапии при лечении больных с ПМВС, к настоящему времени нет.

Высока вероятность того, что по аналогии с болезнью Кавасаки ПМВС, ассоциированный с COVID-19, может приводить к развитию тяжелых кардиоваскулярных осложнений не только в остром периоде заболевания, но и в отдаленных исходах, однако информация на этот счет отсутствует. В случаях с БК дети находятся на диспансерном учете кардиолога, в ситуации же ПМВС, ассоциированного с COVID-19, особенно в случаях, когда обнаруживается какой-либо иной возбудитель и ПМВС рассматривается только как осложнение какой-то инфекции, диспансерный учет у специалистов не предусмотрен. Между тем дети, перенесшие ПМВС, вне зависимости от его клинического варианта, после выписки из стационара требуют тщательного диспансерного наблюдения педиатра с определением сроков контрольных обследований (показатели гемостаза, ЭКГ, ЭХО-КГ), при необходимости при наличии поражения соответствующей системы – профильных специалистов (кардиолога, невролога и пр.).

Прогнозировать, как будет складываться эпидемическая ситуация по COVID-19, сложно, однако существенное возрастание численности больных ПМВС с весны 2020 г. в США и в ряде европейских стран, резкое увеличение подобных пациентов в нашей стране с осени прошлого года, наводит на мысль, что число больных ПМВС прямо пропорционально общему числу больных в популяции. Если это действительно так, то единственным до-

ступным способом контроля над ПМВС является контроль над инфекцией COVID-19 при помощи вакцинации взрослых и, в перспективе, детей.

Для решения проблем, связанных с ПМВС, ассоциированного с COVID-19, необходимо проведение многоцентровых исследований при координирующей роли ДНКЦИБ, для накопления данных об эпидемиологии, клинических и патогенетических особенностях, разработки оптимальных схем диагностики и терапии, применимых в практическом здравоохранении, для разработки маршрутизации пациентов в остром периоде заболевания и после выписки из стационара, для обоснования схем диспансерного наблюдения и реабилитации переболевших.

Литература

1. Royal College of Paediatric and Child Health. Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19>. Published 2020.

2. Kelvin, Alyson A., and Scott Halperin. «COVID-19 in children: the link in the transmission chain.» *The Lancet Infectious Diseases* 20.6 (2020): 633-634.

3. Leidman, Eva, et al. "COVID-19 trends among persons aged 0–24 years—united states, march 1–december 12, 2020." *Morbidity and Mortality Weekly Report* 70.3 (2021): 88.14]

4. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020; 369: m2094.,

5. Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation-Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann. Rheum. Dis.* 2016;75 (3): 481–489.

6. Брегель, Л.В. Болезнь Кавасаки и мультисистемный воспалительный синдром при инфекции COVID-19 у детей / Л.В. Брегель [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. — 2020. — № 99 (6). — С. 209–219.

7. Consiglio, Camila Rosat, et al. «The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19.» *Cell* 183.4 (2020): 968-981.

8. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10239): 1771–1778.

9. Daskalakis D. Health Alert # 13: pediatric multi-system inflammatory syndrome potentially associated with COVID-19 //NYC Health. — 2020. [Internet] URL: <https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/han/alert/2020/covid-19-pediatric-multi-system-inflammatory-syndrome.pdf> (data available 24.01.2021)

10. Ahmed, Mubbasheer, et al. "Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review." *EClinicalMedicine* 26 (2020): 100527.1, 16

11. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. Методические рекомендации. Версия 2 /Александрович Ю.С., Алексеева Е.И., Бахрадзе М.Д.

и др. //Педиатрическая фармакология. 2020; 17 (3): 187–212. doi: 10.15690/pf.v17i3.2123; Available from: https://stati0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_дети_COVID-19_v2.pdf

12. Jindal AK, Piloni RK, Prithvi A, Guleria S, Singh S. Kawasaki disease: characteristics, diagnosis, and unusual presentations. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2019; 15 (10): 1089–1104

13. Whittaker E, Bamford A, Kenny J. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARSCoV-2. *JAMA*. 2020; 324 (3): 259–269.

14. Wu L, O’Kane AM, Peng H, Bi Y, Motriuk-Smith D, Ren J. SARS-CoV-2 and cardiovascular complications: From molecular mechanisms to pharmaceutical management. *Biochem. Pharmacol.* 2020; 178: 114114

15. 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. [Internet] https://www.health.ny.gov/press/releases/2020/docs/2020-05-06_covid19_pediatric_inflammatory_syndrome.pdf (data available 24.01.2021)

16. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2006 Apr;82(2):59-71.,

17. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis.* 2014 Jun;17(5):597-600. doi: 10.1111/1756-185X.12408.

References

1. Royal College of Paediatric and Child Health. Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19>. Published 2020.

2. Kelvin, Alyson A., and Scott Halperin. "COVID-19 in children: the link in the transmission chain." *The Lancet Infectious Diseases* 20.6 (2020): 633-634.

3. Leidman, Eva, et al. "COVID-19 trends among persons aged 0–24 years—united states, march 1–december 12, 2020." *Morbidity and Mortality Weekly Report* 70.3 (2021): 88.14]

4. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020; 369: m2094.,

5. Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation-Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann. Rheum. Dis.* 2016;75 (3): 481–489.

6. L.V. Bregel', M.M. Kostik, L.Z. Fell', O.S. Efremova, M.K. Soboleva, T.S. Krupskaya, A.E. Matyunova. Bolezn' Kavasaki i mul'tisistemny'j vospalitel'ny'j sindrom pri infekcii COVID-19 u detej. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo.* 2020; 99 (6): 209–219.

7. Consiglio, Camila Rosat, et al. «The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19.» *Cell* 183.4 (2020): 968-981.

8. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10239): 1771–1778.

9. Daskalakis D. Health Alert # 13: pediatric multi-system inflammatory syndrome potentially associated with COVID-19 //NYC Health. — 2020. [Internet] URL: <https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/han/alert/2020/covid-19-pe>

diatric-multi-system-inflammatory-syndrome.pdf (data available 24.01.2021)

10. Ahmed, Mubbasheer, et al. «Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review.» *EClinicalMedicine* 26 (2020): 100527.1, 16

11. Osobennosti klinicheskix proyavlenij i lecheniya zabo-levaniya, vyzvannogo novoj koronavirusnoj infekciej (CO-VID-19), u detej. Metodicheskie rekomendacii. Versiya 2 / Aleksandrovich Yu.S., Alekseeva E.I., Bakradze M.D. i dr. // *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2020; 17 (3): 187–212. doi: 10.15690/pf.v17i3.2123; Available from: https://stati0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_deti_COVID-19_v2.pdf

12. Jindal AK, Palaria RK, Prithvi A, Guleria S, Singh S. Kawasaki disease: characteristics, diagnosis, and unusual presentations. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2019; 15 (10): 1089–1104

13. Whittaker E, Bamford A, Kenny J. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem

Syndrome Temporally Associated With SARSCoV-2. *JAMA*. 2020; 324 (3): 259–269.

14. Wu L, O’Kane AM, Peng H, Bi Y, Motriuk-Smith D, Ren J. SARS-CoV-2 and cardiovascular complications: From molecular mechanisms to pharmaceutical management. *Biochem. Pharmacol.* 2020; 178: 114114

15. Cuomo A.M., Zucker H.A., Dreslin S. Health advisory: pediatric multi-system inflammatory syndrome potentially associated with soronavirus disease (COVID-19) children // New York State of Opportunity. Department of Health. – 2020. [Internet] https://www.health.ny.gov/press/releases/2020/docs/2020-05-06_covid19_pediatric_inflammatory_syndrome.pdf (data available 24.01.2021)

16. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2006 Apr;82(2):59-71.,

17. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis.* 2014 Jun;17(5):597-600. doi: 10.1111/1756-185X.12408.

Авторский коллектив:

Лобзин Юрий Владимирович – президент Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; заведующий кафедрой инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; главный научный сотрудник Научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ; тел.: 8(812)234-60-04; e-mail: niidi@niidi.ru

Вильниц Алла Ароновна – старший научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(812)234-19-01; e-mail: vilnitz@mail.ru

Костик Михаил Михайлович – профессор кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(812)416-52-12; e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Бехтерева Мария Константиновна – старший научный сотрудник отдела кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; e-mail: mkbechtereva@mail.ru

Усков Александр Николаевич – директор Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н.; тел.: 8(812)346-22-02, e-mail: aouskov@gmail.com

Скрипченко Наталья Викторовна – заместитель директора Детского научно-клинического центра инфекционных болезней по научной работе, заведующая кафедрой инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ; тел.: 8(812)234-10-38, e-mail: rmtc@mail.ru

Бабаченко Ирина Владимировна – руководитель отдела респираторных (капельных) инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-29-87, e-mail: babachenko-doc@mail.ru

Иванов Дмитрий Олегович – ректор Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ; тел.: 8(812)542-39-83, e-mail: doivanov@yandex.ru

Александрович Юрий Станиславович – заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ; тел.: 8(812)416-52-25, e-mail: Jalex1963@mail.ru

Константинова Юлия Евгеньевна – младший научный сотрудник отдела профилактики инфекционных болезней Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-68-55, e-mail: yulia.konstantinova23@mail.ru

Дондурей Елена Александровна — старший научный сотрудник отделения респираторных вирусных инфекций у детей Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; заведующая инфекционным отделением Детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова; к.м.н., главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга; тел.: 8(812)400-04-34, e-mail: DondureyElena@yandex.ru

Конев Александр Иванович — заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии клиники Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: 8(812)234-33-10, e-mail: icdrkonev@yandex.ru

Карасев Вагим Викторович — заместитель главного врача Детского научно-клинического центра инфекционных болезней по медицинской части, к.м.н.; тел.: 8(812)234-24-23, e-mail: zummer_01@mail.ru