

## ПЕДИАТРИЯ PEDIATRICS

### ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ COVID-19 У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Гомелля М.В.<sup>1</sup>,  
Татарина А.В.<sup>1</sup>,  
Крупская Т.С.<sup>1</sup>,  
Рычкова Л.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Иркутский  
государственный  
медицинский университет»  
(664003, г. Иркутск, ул. Красного  
Восстания, 1, Россия)

<sup>2</sup> ФГБНУ «Научный центр проблем  
здоровья семьи и репродукции  
человека»  
(664003, г. Иркутск,  
ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
**Татарина Александра  
Валерьевна,**  
e-mail: alexandra.tatarinova@gmail.com

#### РЕЗЮМЕ

*Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 в 2020 году стала ведущей проблемой здравоохранения всего мира. Особым свойством вируса SARS-CoV-2 является тропность к эндотелию сосудов с развитием эндотелиита, что влечет за собой ряд характерных нарушений свертывающей системы крови: коагулопатии с повышенным образованием тромбина, D-димера, сниженным фибринолизом и удлинением протромбиновым временем. Нарушение коагуляции при COVID-19 получило название тромбовоспаления. В патогенезе гиперкоагуляции при COVID-19 играют роль гипервоспаление, повышенное содержание в крови фактора Виллебранда, фактора VIII, нейтрофильных внеклеточных ловушек, активация тромбоцитов, микровезикулы. На сегодняшний день известно, что случаи COVID-19 у детей и подростков составляют небольшую часть от общего числа пациентов с диагностированными клиническими случаями COVID-19, а нарушения системы гемостаза сходны с таковыми у взрослых. Степень гиперкоагуляционного синдрома и риск тромбоза зависят от тяжести COVID-19, и у детей наиболее выражены при развитии гипервоспалительного иммунного ответа, получившего название мультисистемный воспалительный синдром. При этом продолжается изучение механизмов патогенеза COVID-19 у взрослых и детей, в том числе нарушений системы гемостаза, и поиск оптимальных методов терапии тромбовоспаления, лежащего в основе патогенеза COVID-19.*

**Ключевые слова:** COVID-19, дети, гемостаз, коагулопатия, антикоагулянты.

**Для цитирования:** Гомелля М.В., Татарина А.В., Крупская Т.С., Рычкова Л.В. Особенности нарушений системы гемостаза при COVID-19 у детей (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2021;6 (3): 142–153. doi: 10.29413/ABS.2021–6.3.15

Статья поступила: 25.03.2021

Статья принята: 09.06.2021

Статья опубликована: 13.08.2021

## COVID-19-ASSOCIATED COAGULOPATHY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS (LITERATURE REVIEW)

Gomellya M. V.<sup>1</sup>,  
Tatarinova A. V.<sup>1</sup>,  
Krupskaya T. S.<sup>1</sup>,  
Rychkova L.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical University,  
Irkutsk, Russia

(Krasnogo Vosstaniya, 1, 664003,  
Irkutsk, Russian Federation)

<sup>2</sup> Federal State Public Scientific Institution  
Scientific Centre for Family Health and  
Human Reproduction Problems  
(Timiryazeva, 16, 664003, Irkutsk,  
Russian Federation)

Corresponding author:

**Alexandra V. Tatarinova,**

e-mail: alexandra.tatarinova@gmail.com

### ABSTRACT

*The pandemic of the new coronavirus infection COVID-19 in 2020 has become the main health problem across the globe. A special characteristic of the SARS-CoV-2 virus is tropism to the vascular endothelium with the development of endotheliitis, which entails a number of typical disorders of the blood coagulation system: coagulopathy with increased thrombin generation, D-dimer, decreased fibrinolysis and prolonged prothrombin time. The coagulation disorder in COVID-19 is called thromboinflammation. Hyperinflammation, increased blood levels of von Willebrand factor, coagulation factor VIII, neutrophil extracellular traps, platelet activation, microvesicles play a significant role in the pathogenesis of hypercoagulation in COVID-19. To date, it is known that cases of COVID-19 in children and adolescents constitute a small part of the total number of patients with diagnosed COVID-19, and disorders of the blood coagulation system are similar to those in adults. The degree of hypercoagulable syndrome and the risk of thrombosis depend on the severity of COVID-19. And for children they are most expressed with the development of a hyperinflammatory immune response, called multisystem inflammatory syndrome. At the same time, clinical studies of the pathogenesis of COVID-19 in adults and children and the search for optimal methods of therapy for thrombus inflammation, which underlies the pathogenesis of COVID-19, continue.*

**Key words:** COVID-19, children, hemostasis, coagulopathy, anticoagulants.

**For citation:** Gomellya M.V., Tatarinova A.V., Krupskaya T.S., Rychkova L.V. COVID-19-associated coagulopathy in children and adolescents (literature review). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 142-153 . doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.15

Received: 25.03.2021

Accepted: 09.06.2021

Published: 13.08.2021

**ВВЕДЕНИЕ**

COVID-19 – инфекционное заболевание, вызываемое новым коронавирусом SARS-CoV-2. ВОЗ впервые узнала о новом вирусе 31 декабря 2019 года, получив сообщение о группе случаев заболевания «вирусной пневмонией» в городе Ухань Китайской Народной Республики [1]. 30 января 2020 г. вспышка новой коронавирусной инфекции была объявлена чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения международного значения («a public health emergency of international concern») [2]. С тех пор, новый коронавирус быстро распространяется, вызывая глобальную пандемию, которая ложится тяжелым бременем на мировую систему здравоохранения и экономику. В марте 2020 г. ВОЗ объявила о пандемии COVID-19 [3]. На 10 мая 2021 года с момента начала пандемии совокупное число зарегистрированных случаев заболевания во всем мире составляет более 158 миллионов человек, а случаев смерти – более 3,3 миллионов, в России – более 4,8 миллионов и более 113 тысячи соответственно [4].

Согласно данным Национальной статистики из стран Азии, Европы и Северной Америки педиатрические случаи составляют 2,1–7,8% от подтвержденных случаев COVID-19 [5]. Большинство случаев COVID-19 у детей зарегистрировано в возрасте 10–17 лет и имеет в основном бессимптомное или легкое течение [6]. Во второй половине апреля 2020 г. по всему миру стали появляться публикации о развитии при COVID-19 у детей гипервоспалительного синдрома, при котором имеются серьезные нарушения гемостаза, практически аналогичные таковым у взрослых с тяжелым течением COVID-19 [7–11]. Данные нарушения необходимо знать педиатрам, быстро диагностировать и лечить.

**ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ COVID-19 У ВЗРОСЛЫХ**

С марта-апреля 2020 г. во всем мире стало появляться всё больше сообщений о том, что при COVID-19 страдает свертывающая система крови [12–16].

При тяжелых формах COVID-19 развивается гипервоспаление, возникает гиперкоагуляция, тромботическая микроангиопатия, тромбоз и ДВС-синдром [13, 14, 16]. В настоящее время установлено, что под влиянием вируса SARS-CoV-2 отмечается активация системы комплемента по лектиновому пути, который наиболее короток и приводит к очень быстрому возникновению мембраноатакующего комплекса [17]. Многие исследователи указывают на особое свойство вируса SARS-CoV-2 – тропность к эндотелию сосудов с развитием эндотелиита с последующим развитием тромбоза сосудов легких и других органов [12, 13]. Вирус SARS-CoV-2 имеет рецептор ангиотензин-превращающего фермента 2 типа (ACE2) – рецептор для входа коронавируса. ACE2 содержится в клетках легочного альвеолярного эпителия, энтероцитах тонкой кишки, в эндотелиальных клетках артерий и вен [18]. В результате рецептор-опосредованного эндоцитоза

и последующей репликации SARS-CoV-2 происходит деструкция эндотелиальных и эпителиальных клеток, что приводит к высвобождению цитокинов, фактора Виллебранда, ингибитора активации плазминогена 1-го типа, что в свою очередь усиливает и воспаление, и тромбообразование [14, 17, 19]. Связывание SARS-CoV-2 с ACE2 сопровождается активацией, экспрессией тканевого фактора (TF), что усиливает процессы гемокоагуляции [19]. При активации системы комплемента образуются молекулы C3a, C5a, активирующие тромбоциты и экспрессию тканевого фактора на эндотелиоцитах и моноцитах [17]. А продукты расщепления C3a и C5a участвуют в образовании мембраноатакующего комплекса и ускоряют образование фибринового сгустка, способствуют гиперкоагуляции и в конечном итоге приводят к развитию тромбозов, как в микроциркуляторном русле, так и в крупных сосудах [17]. SARS-CoV-2 непосредственно воздействует на макрофаги, а также, разрушая ткани, приводит к появлению продуктов разрушения тканей (DAMPs), которые воспринимаются макрофагами. В результате активации макрофагов усиливается выработка хемокинов, провоспалительных цитокинов, в меньшей мере противовоспалительных цитокинов, и возникает цитокиновый шторм, который сопровождается резким увеличением уровня интерлейкинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-18, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и других) [20, 21]. Кроме того, повышается продукция белков острой фазы воспаления, в частности фибриногена [19]. Цитокиновый шторм способствует усилению коагуляции, так как все провоспалительные цитокины способствуют увеличению экспрессии тканевого фактора активированными эндотелиальными клетками, моноцитами, макрофагами, возможно и нейтрофилами [14, 17, 19]. При этом повышается агрегация тромбоцитов [14, 19, 22], что, в конечном итоге, одновременно с экспрессией тканевого фактора, вызывает инициацию с последующим усилением и распространением коагуляционного процесса. Этот каскад событий приводит к развитию гипоксии, микро- и макроангиопатии, полиорганной недостаточности и в ряде случаев летальному исходу [17].

Необходимо отметить, что разрушение ткани, в том числе эндотелиальная дисфункция, приводит к появлению громадного числа микровезикул, несущих тканевой фактор, а также к увеличению числа лейкоцитарных, в том числе нейтрофильных, внеклеточных ловушек (NETs –neutrophil extracellular traps). На эти нейтрофильные ловушки действуют активированные тромбоциты, что приводит к еще большему усилению процесса гиперкоагуляции [14]. В настоящее время исследование роли нейтрофилов и NETs в тромбообразовании является одним из приоритетных научных направлений, которое разрабатывается во всем мире [14, 19, 23]. По данным многочисленных исследований в мире нейтрофилы и NETs играют огромную роль в тромбовоспалении (иммунотромбозах). NETs – это продукт программируемой клеточной гибели нейтрофилов – нетоза, представляющий смесь нитей из ДНК, белков гистонов и нуклеосом, как результат привле-

чения активированными тромбоцитами нейтрофилов в очаг тромбовоспаления [19]. В образцах сыворотки пациентов с COVID-19 обнаруживается бесклеточная ДНК, что свидетельствует об образовании NETs [23]. NETs повреждают эндотелий и ингибируют фибринолиз, улавливая ингибитор пути тканевого фактора (TFPI), что делает их очень тромбогенными [14]. Кроме того, NETs через электростатическое взаимодействие активируют свертывание крови. Наличие NETs открывает возможность использовать их или отдельные компоненты в качестве потенциальных маркеров. Исследования нейтрофилов и NETs перспективны для разработки новых подходов к диагностике и лечению воспалительных и тромботических состояний. NETs и их компоненты могут быть привлекательны в качестве терапевтических мишеней [20].

Макрофаги в фибриновом сгустке генерируют плазмин [14], который расщепляет фибрин с образованием D-димеров. Макрофаги также являются альтернативным источником D-димера за счет поглощения и деградации фибрина через рецепторы CD11b/CD18 (Mac-1). Данные функции макрофагов, вероятно, способствуют необычно сильному повышению уровня D-димеров, что является особенностью COVID-19 [14].

На основании многочисленных исследований установлен ряд нарушений свертывающей системы крови, характерных для COVID-19: коагулопатия с повышенным образованием тромбина, D-димера, сниженным фибринолизом и удлинением протромбиновым временем [14–16, 22, 24–27]. Есть данные, что удлинение протромбинового времени (ПВ), ассоциировано с высоким риском смерти с преимущественным развитием тромбоза легких [16, 19, 22].

Наряду с определением фибриногена, D-димера и клоттинговыми тестами для диагностики нарушений гемостаза у пациентов с COVID-19 также применяются интегральные тесты: тромбоэластография (ТЭГ), ротационная тромбоэластометрия (РОТЭМ), тромбодинамика (ТД) [22, 26, 27, 28].

Так, итальянские авторы Rannucci et al. сопоставили результаты тромбоэластографии (ТЭГ) и лабораторные показатели гемостаза у взрослых пациентов отделения интенсивной терапии с COVID-19, продемонстрировав увеличение плотности сгустка с высокими значениями вкладов тромбоцитов и фибриногена наряду с повышением уровней фибриногена и D-димера со значительным снижением этих параметров в динамике при усилении тромбопрофилактики [22].

Другие исследователи, Spiezia et al., использовали ротационную тромбоэластометрию (ROTEM), также показавшую гиперкоагуляционный профиль у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [27]. Было выявлено укорочение времени образования сгустка (CFT) в тестах INTEM и EXTEM, а также более высокая максимальная плотность сгустка (MCF) по всем параметрам ROTEM у пациентов с COVID-19 по сравнению с контролем [27].

Заслуживает внимания еще одно проспективное одноцентровое обсервационное исследование, про-

веденное в Германии, с включением 27 взрослых пациентов с COVID-19 отделения интенсивной терапии [26]. Результаты тромбоэластометрии (РОТЭМ) свидетельствовали о состоянии гиперкоагуляции с выраженной резистентностью к фибринолизу. Выявлено увеличение максимальной плотности сгустка (MCF), а тест активации фибринолиза тканевым активатором плазминогена (tPA) показал увеличение времени лизиса (LT) в сравнении с контрольной группой здоровых добровольцев [26]. Оценка факторов свертывания и стандартных параметров коагулограммы показала повышенное содержание антигена фактора Виллебранда, фактора VIII и IX, снижение протеина S, а также повышение D-димера, типичное для COVID-19 [26]. У части пациентов наблюдался тромбоцитоз (определяемый как абсолютное число тромбоцитов > 350 тыс/мкл), вероятно реактивный, в отличие от данных других исследований, описывающих тромбоцитопению при тяжелой инфекции COVID-19 [29, 30]. Методом импедансной агрегатометрии было показано отсутствие повышенной агрегации тромбоцитов [26]. Продемонстрированные авторами результаты исследования функциональной активности тромбоцитов противоречат данным других исследований [14, 19, 22]. Однако, на основании приведенных данных нельзя сделать окончательные выводы о характере нарушений функции тромбоцитов у пациентов, страдающих COVID-19, поскольку динамические исследования агрегатограммы не проводились [26]. Нарушение регуляции фибринолиза, часто наблюдаемое при критических состояниях у пациентов с COVID-19, может привести к так называемому «отключению фибринолиза» (fibrinolysis shutdown) [26]. Гипофибринолиз ассоциирован с повышенной частотой тромбозов. При этом повышенный D-димер может быть неверно истолкован как признак гиперфибринолиза. Повышение D-димера происходит совместно с повышением фибриногена плазмы, образованием тромбина и является отражением повышенного отложения фибрина (микротромбоз), а не распада фибрина. Комбинация увеличенного отложения фибрина и гипофибринолиза вплоть до полной остановки фибринолиза приводят к тромбозу микроциркуляции с последующей легочной и почечной недостаточностью, а также с неврологическими нарушениями [26].

Группой исследователей НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева, МГУ им. М.В. Ломоносова, ЦТПФХ фармакологии РАН (Москва, Россия) в 2020 г. было проведено проспективное нерандомизированное многоцентровое исследование системы гемостаза у 1210 пациентов в возрасте от 36 до 80 лет с COVID-19, госпитализированных в клиники г. Москвы [28]. Оценку гемостаза проводили с определением клоттинговых показателей и D-димера, ТЭГ и тромбодинамики (ТД). У 75% больных при поступлении в стационар наблюдалась выраженная гиперкоагуляция по всем тестам, максимально у больных с субтотальным (КТ-3) и тотальным (КТ-4) поражением легких и/или реанимационных больных с тромбоэмболией легочной артерии и неблагоприятным исходом. Назначение НМГ в стандартной

дозировке привело к подавлению исходного гиперкоагуляционного синдрома более, чем у половины больных. Показано, что параметры классической коагулограммы (АЧТВ, ПВ и МНО) недостоверны для оценки изменений гемостаза на фоне терапии НМГ. Уровень D-димера эффективен для оценки тяжести и исхода COVID-19, но непригоден для контроля гепаринотерапии, что обусловлено эффектом лизиса существующих тромбов и отсутствием ответа на снижение коагуляционной активности больных. Определение же скорости роста фибринового сгустка методом ТД продемонстрировало высокую чувствительность в оценке гепаринотерапии. В целом, исследование показало, что тест ТД позволяет оценить недостаточность или передозировку дозы НМГ и может использоваться для контроля состояния больных COVID-19 и коррекции антикоагулянтной терапии [28].

### ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ ПРИ COVID-19 У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

На сегодняшний день известно, что случаи COVID-19 у детей и подростков составляют небольшую часть от общего числа пациентов с диагностированными клиническими случаями COVID-19.

Имеющиеся сегодня мировые данные позволяют утверждать, что более 90% детей с COVID-19 имеют бессимптомное, легкой или умеренной степени тяжести течение заболевания, а также значительно более низкий уровень летальности, чем взрослые [6, 25, 31–33]. Однако отмечается, что младенцы могут иметь более высокий риск тяжелого течения COVID-19, чем дети более старшего возраста [34].

Данные по изучению COVID-19 у взрослых следует с осторожностью экстраполировать на педиатрическую популяцию [14].

Лабораторные изменения у детей с COVID-19 противоречивы и сильно варьируют в зависимости от тяжести заболевания. При легком и умеренном течении заболевания в большинстве случаев отмечаются нормальное количество лейкоцитов, тромбоцитов, нормальный уровень или транзиторное увеличение СОЭ, СРБ, D-димера [33, 35–37].

Так, в педиатрическом отделении детской больницы в г. Ухань (Китай) провели один из первых сравнительных анализов лабораторных показателей 148 детей с COVID-19 легкой и умеренной степени тяжести в период с 25 января по 18 апреля 2020 г. (табл. 1) [37].

Причины менее тяжелого течения инфекции SARS CoV-2 у детей по сравнению со взрослыми до сих пор не ясны. Это благоприятное отличие у детей может быть связано с различиями в распределении, созревании и функционировании вирусных рецепторов, таких как ACE2, а также более высокими уровнями циркулирующих ACE2 [7, 38, 39]. Кроме этого, предполагается, что имеют значение особенности базовых иммунологических механизмов у детей, таких как более активный врожденный иммунитет, высокий уровень общего числа лимфоцитов, Т- и В-клеток, а также естественных клеток-киллеров, менее выраженный провоспалительный цитокиновый ответ [6]. Напротив, зрелость иммунитета может объяснить неблагоприятный тип запускаемого иммунного ответа, с которым связано развитие острого респираторного дистресс-синдрома у взрослых пациентов [18]. Одновременное присутствие других вирусов в слизистой оболочке лег-

**ТАБЛИЦА 1**  
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СКРИНИНГОВЫХ ПАРАМЕТРОВ КОАГУЛОГРАММЫ ПО ДАННЫМ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ ДЕТСКОЙ БОЛЬНИЦЫ УХАНЯ (КИТАЙ)

**TABLE 1**  
DIFFERENCE OF LABORATORY FINDINGS RELATED TO COAGULATION OF PEDIATRIC PATIENTS WITH CORONAVIRUS DISEASE 2019 ON ADMISSION TO HOSPITAL IN WUHAN, CHINA

Показатели коагулограммы	Всего (n=148)	Легкая степень (n=60)	Умеренная степень (n = 88)	Значение p (в сравнении легкой и умеренной степени тяжести)
Протромбиновое время (ПВ), с	10,9 (10,5–11,3)	10,9 (10,6–11,4)	10,8 (10,5–11,1)	0,240
Фибриноген, г/л	2,07 (1,77–2,52)	1,99 (1,76–2,31)	2,14 (1,78–2,67)	0,260
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), с	30,8 (28,7–33,8)	30,3 (27,8–33,5)	30,9 (28,8–34,2)	0,280
Тромбиновое время, с	18,4 (17,7–19,4)	18,6 (18,0–19,2)	18,4 (17,5–19,6)	0,840
D-димер, мкг/мл	0,20 (0,14–0,35)	0,16 (0,13–0,26)	0,24 (0,15–0,36)	0,020

ких и дыхательных путей, которые часто встречаются у детей раннего возраста, может ограничить рост SARS-CoV-2 путем прямого вирусно-вирусного взаимодействия и конкуренции [40].

Исследователи из Германии – W. Schramm et al. – выдвинули гипотезу о протективном эффекте высокого уровня плазменного ингибитора протеаз  $\alpha^2$ -макроглобулина у детей [25]. Хотя антитромбин-III (AT-III) является основным ингибитором тромбина и, несомненно, более активным, чем  $\alpha^2$ -макроглобулин, последний составляет до 25% антитромбиновой активности плазмы [25]. Уровень  $\alpha^2$ -макроглобулина особенно высок в детстве и составляет более 200% по сравнению со взрослыми. Гипотеза исследователей заключается в том, что во время инфекции SARS-CoV-2 более высокий уровень  $\alpha^2$ -макроглобулина в детском возрасте может способствовать более благоприятному течению COVID-19.  $\alpha^2$ -макроглобулин был идентифицирован на люминальной поверхности эндотелия, что предполагает его особое защитное значение при эндотелиите COVID-19 [25].

В публикациях все чаще упоминаются кожные проявления, напоминающие обморожение акральных частей («ковидные пальцы»), которые в настоящее время рассматриваются как патогномичный симптом COVID-19 у детей. Это может быть связано с вирусным поражением эндотелия, васкулитом или микротромбозом. Данные изменения возникают чаще в стадии выздоровления, при легком течении COVID-19, и не всегда сопровождаются повышением D-димера. Как правило, нет достоверных признаков вазоокклюзии. Кожные изменения исчезают в течение нескольких дней без лечения [41].

Несмотря на признаваемый всеми экспертами факт, что у детей с инфекцией SARS-CoV-2 по сравнению со взрослыми клинико-лабораторные и рентгенологические симптомы менее выражены, особого внимания заслуживает патология, определяемая как «мультисистемный воспалительный синдром у детей» (multisystem inflammatory syndrome in children – MIS-C) [42] или «педиатрический воспалительный мультисистемный синдром, ассоциированный с острой коронавирусной инфекцией» (pediatric inflammatory multisystem syndrome associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 – PIMS) [43].

Во второй половине апреля 2020 г. по всему миру стали появляться сообщения о возможной связи новой коронавирусной инфекции с гипервоспалительным состоянием у детей, напоминающим типичную/атипичную болезнь Kawasaki, шоковый синдром Kawasaki, синдром токсического шока и синдром активации макрофагов/гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз [7–11]. Случаи заболевания чаще возникали в странах Европы и США [44].

До установления связи гипервоспалительного состояния с COVID-19 с начала пандемии детям выставлялся диагноз полной/неполной, типичной/атипичной болезни Kawasaki. Значительное увеличение числа

детей с болезнью Kawasaki по сравнению с предыдущими годами, серологические исследования, эпидемиологическая обстановка в различных регионах позволили связать гипервоспалительный синдром у детей с SARS-CoV2. Так, в Бергамо – итальянском эпицентре COVID-19 – за месяц обнаружили 30-кратное увеличение заболеваемости болезнью Kawasaki [30].

Одни из первых публикаций, касающихся детей с MIS-C, указывали, что у данной категории пациентов нарушения гемостаза были практически аналогичны таковым у взрослых с тяжелым течением COVID-19. Так, в исследовании пациентов педиатрического отделения с диагнозом болезнь Kawasaki в больнице города Бергамо (Италия) [30] разделили на две группы в соответствии с датой обращения: группа 1 – пациенты, поступившие в течение 5 лет, предшествовавших местной эпидемии SARS-CoV-2 (с 01.01.2015 г. по 17.02.2020 г.) – 19 пациентов (заболеваемость 0,3 в месяц); группа 2 – с 18.02.2020 г. по 20.04.2020 г. – 10 пациентов (заболеваемость 10,0 в месяц). Исследователи обнаружили 30-кратное увеличение заболеваемости болезнью Kawasaki в период с начала эпидемии COVID-19. Во 2-ой группе фибриноген и D-димер были высокими у 80–90% пациентов, тромбоцитопения выявлена у 80% пациентов, и значимо отличались при сравнении с 1-ой группой. Всем пациентам внутривенно вводили иммуноглобулин в дозировке 2 г/кг. Согласно исследованию RAISE, основанному на стратификации риска, пациенты также получали аспирин в дозе 50–80 мг/кг в день в течение 5 дней (оценка Kobayashi <5) или аспирин в дозе 30 мг/кг в день с метилпреднизолоном 2 мг/кг/сут в течение 5 дней (оценка Kobayashi  $\geq$ 5) с последующим снижением дозы метилпреднизолона в течение 2 недель [45]. Терапия аспирином в полной дозе проводилась в течение еще 48 часов после нормализации температуры тела, а затем продолжена в антиагрегантной дозе 3–5 мг/кг в день в течение 8 недель. Все пациенты в обеих группах имели благоприятный исход [30].

Чтобы определить, подвержены ли дети такому же риску тромбоза как взрослые, в детском медицинском центре Коэна Нью-Йорка в апреле 2020 г. к проведенным исследованиям гемостаза у восьми детей, поступивших с SARS-CoV-2, добавили ротационную тромбоэластометрию (ROTEM) [46]. У всех детей, поступивших в отделение интенсивной терапии, наблюдались увеличение D-димера в 3–10 раз, фибриногена – в 2 раза, СРБ, лимфопения и удлинение ПВ, то есть изменения, аналогичные у взрослых с тяжелым течением COVID-19. ROTEM показал гиперкоагуляцию с высокой максимальной плотностью сгустка (MCF) в тестах INTEM, EXTEM, FIBTEM (у 50% пациентов), повышением FIBTEM A10 и A20 и FIBTEM MCF (у 75% пациентов). Кроме этого, было выявлено повышение параметров FIBTEM, характеризующих концентрацию фибриногена и процесс полимеризации фибрина, у 80% детей [46].

Профилактическое применение эноксапарина было назначено пациентам на основании установленных в данном лечебном учреждении рекомендаций для взрослых по потребности в кислороде и при повы-

шенных уровнях D-димера. У 63% пациентов из-за клинического ухудшения дозу эноксапарина увеличили до терапевтической. В исследуемой детской когорте не развились тромбозные события, не отмечалась повышенная смертность, несмотря на наличие гиперкоагуляции, сопоставимой с гиперкоагуляцией у взрослых. Небольшой размер выборки не позволяет сделать выводы о прогностической ценности ротационной тромбоэластометрии при определении риска тромбоза у детей. Но исследователи показали, что использование этого метода возможно и требует дальнейшего изучения [46].

В патогенезе MIS-C у детей, по данным ряда авторов, наряду с инфекционным эндотелиитом имеет

значение неконтролируемый гипервоспалительный иммунный ответ с поражением сосудистой стенки, о чем свидетельствует отсроченное развитие MIS-C через 2–4 недели после заражения SARS-CoV-2 [44, 47]. Не исключается и наличие генетической предрасположенности к гипериммунным реакциям, в частности, мутации гена MEFV [48].

Как упоминалось выше, помимо цитокинового шторма, еще одной отличительной особенностью, отмеченной в тяжелых случаях COVID-19 у детей и взрослых, является развитие COVID-19-связанной коагулопатии (CAC) [32]. На основании диагностических критериев ДВС-синдрома Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH) в отличие от явного

**ТАБЛИЦА 2**  
**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ШКАЛЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕАКТИВНОГО ГЕМОФАГОЦИТАРНОГО СИНДРОМА (HSCORE), ДВС-СИНДРОМА (ISTH DIC SCORE) И СЕПСИС-ИНДУЦИРОВАННОЙ КОАГУЛОПАТИИ (SIC SCORE)**

**TABLE 2**  
**SCORING SYSTEMS FOR COVID-19-ASSOCIATED HLH AND COAGULOPATHY**

HScore	ISTH DIC score	SIC score
Температура тела, °C: < 38,4 °C: 0 38,4–39,4 °C: 33 > 39,4 °C: 49	–	Общая оценка по педиатр. шкале SOFA 1: 1 ≥ 2: 2
Органомегалии нет: 0 Гепатомегалия/спленомегалия: 23 Оба: 38	–	–
Количество цитопений (гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты) 1 росток: 0 2 ростка: 24 3 ростка: 34	Количество тромбоцитов > 100,0 × 10 <sup>9</sup> /л: 0 50,0–100,0 × 10 <sup>9</sup> /л: 1 < 50,0 × 10 <sup>9</sup> /л: 2	Количество тромбоцитов > 150,0 × 10 <sup>9</sup> /л: 0 100,0–150,0 × 10 <sup>9</sup> /л: 1 < 100,0 × 10 <sup>9</sup> /л: 2
Триглицериды (ммоль/л) < 1,5: 0 1,5–4,0: 44 > 4,0: 64	Удлинение ПВ от нормы (сек) < 3 3–6 > 6	МНО (INR) 1,2–1,4: 1 > 1,4: 2
Фибриноген (г/л) > 2,5: 0 ≤ 2,5: 30	Фибриноген (г/л) ≤ 1,0: 1 > 1,0: 0	–
Ферритин (нг/мл) < 2000: 0 2000–6000: 35 > 6000: 50	D-димер Не повышен: 0 Умеренно повышен: 2 Значительно повышен: 3	–
Аспаратаминотрансфераза (МЕ/л) < 30: 0 ≥ 30: 19	–	–
Гемофагоцитоз (пункция костного мозга) Нет: 0 Да: 35 <i>Не является обязательным показателем</i>	–	–
Известная иммуносупрессия Нет: 0 Да: 18	–	–

HScore > 120 был 100% чувствительным и 80% специфичным для обнаружения ГЛГ у детей при первичном обращении [56]. Оценка по шкале ISTH DIC ≥ 5 обладает 88% чувствительностью и 96% специфичностью для явного ДВС-синдрома. Оценка по шкале SIC ≥ 4 является диагностической для сепсис-индуцированной коагулопатии.

ДВС-синдрома (overt DIC), при котором имеются профузные кровотечения, COVID-19-связанная коагулопатия напоминает состояние гиперкоагуляции при неявном ДВС (non-overt DIC) [49]. Механизмы нарушений гемостаза при САС отличаются от тех, которые наблюдаются при ДВС-синдроме [19]. Для САС характерна выраженная гиперкоагуляция, но не коагулопатия потребления [19].

Лабораторно при MIS-C у детей отмечается повышение биологических маркеров воспаления СРБ, СОЭ, ферритина, трансаминаз, ЛДГ, D-димера, лимфоцитопения, тромбоцитопения, повышение мозгового натрийуретического пептида [7, 30, 32, 36, 38, 47, 50–53].

Низкое количество фибриногена с его высокой специфичностью для диагностики гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ) помогает отличить варианты ГЛГ от критических больных с сепсисом [49]. При гипервоспалительном состоянии повышается продукция фибриногена, как реагента острой фазы. Таким образом, уровень фибриногена может оставаться нормальным, несмотря на повышенное потребление циркулирующими микротромбами в ранней фазе гиперкоагуляции при тяжелой форме COVID-19 [49]. Следовательно, по данным многочисленных исследований, увеличение D-димера вместо выявления низкого количества фибриногена с большей вероятностью обнаружит гипервоспалительное состояние при COVID-19 на ранней стадии его развития [16, 22, 26, 28, 30, 32, 33, 35–38, 46, 49–54]. Однако, регулярный мониторинг фибриногена показан для диагностики риска кровотечения. Высокий риск кровотечения возникает при снижении фибриногена ниже 1,5 г/л [49]. Кроме того, D-димер и ферритин, по-видимому, не являются достоверными маркерами, позволяющими дифференцировать MIS-C и инфекционные патологии, протекающие параллельно с COVID-19, хотя они могут быть полезны для определения степени тяжести воспаления [55].

В таблице 2 представлены диагностические шкалы для оценки риска развития реактивного гемофагоцитарного синдрома, ДВС-синдрома и сепсис-индуцированной коагулопатии.

Также стоит отметить, что тромбозы у детей, так же как у взрослых, могут развиваться из-за венозного катетера, анатомических особенностей и дополнительных тромбогенных факторов [14, 46].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Публикации по исследованиям системы гемостаза при COVID-19 у детей не так многочисленны, как у взрослых. На сегодняшний день можно сделать предварительные выводы об особенностях нарушений гемостаза у детей при COVID-19.

В большинстве случаев COVID-19 у детей протекает в легкой форме и не сопровождается выраженными патологическими изменениями гемостаза.

При тяжелых формах COVID-19 у детей, как и у взрослых, наблюдаются аналогичные патогенети-

ческие нарушения: гипервоспаление, эндотелиит, гиперкоагуляция. Наряду с высоким уровнем биологических маркеров воспаления, характерны значительные изменения параметров гемостаза – высокий уровень фибриногена и D-димера. Кроме того, при мультисистемном воспалительном синдроме у детей отмечается тромбоцитопения, а при ассоциированном с ним гемофагоцитарном синдроме – нарастание D-димера, снижение фибриногена, развитие коагулопатии.

По мере регистрации новых случаев мультисистемного воспалительного синдрома, вызванного новой коронавирусной инфекцией, увеличивается количество публикаций с результатами исследований нарушений гемостаза, ассоциированных с COVID-19, у детей и подростков.

В настоящее время продолжается изучение механизмов патогенеза COVID-19, в том числе нарушений системы гемостаза, у взрослых и детей, а также поиски оптимальных методов терапии лежащего в его основе тромбовоспаления.

**Конфликт интересов:** все авторы в равной степени внесли вклад в разработку концепции статьи и в написание рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Все авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. ProMED International Society for Infectious Diseases. *Undiagnosed pneumonia – China (Hubei): Request For Information*. Available from: <https://promedmail.org/promed-post/?id=6864153%20#COVID19> [Date of access: 30th December 2019]
2. WHO. Director-General's statement on IHR Emergency Committee on Novel Coronavirus (2019-nCoV). Available from: [https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ih-er-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ih-er-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov)) [Date of access: 30th January 2020]
3. WHO. Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19–11 March 2020. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020> [Date of access: 11th March 2020]
4. WHO. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int> [Date of access: 01th March 2021]
5. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis*. 2020;20: e276–88. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30651-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30651-4) [Date of access: 17th August 2020]
6. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39 (6): 469–477. doi.org/10.1097/INF.0000000000002700
7. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome

- in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children*. 2020; 7 (7),69. doi.org/10.3390/children7070069
8. Moreno-Galarraga L, Urretavizcaya-Martínez M, Alegría Echauri J, García Howard M, Ruperez García E, Aguilera-Albesa S, et al. SARS-CoV-2 infection in children requiring hospitalization: the experience of Navarra, Spain. *World J Pediatr*. 2020; 16 (6): 614–622. doi.org/10.1007/s12519-020-00393-x
9. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev*. 2020. doi.org/10.1016/j.prrv.2020.08.001
10. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol*. 2020; 41 (7): 1391–1401. doi.org/10.1007/s00246-020-02391-2
11. Riollano-Cruz M, Akkoyun E, Briceno-Brito E, Kowalsky S, Reed J, Posada R, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: A New York City experience. *J Med Virol*. 2021;93:424–433. doi.org/10.1002/jmv.26224
12. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д., Багдасарян Т.Р., Грецов Е.М., Демура С.А., и др. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-COV-2. *Судебная медицина*. 2020;6 (2):8–30. doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30
13. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:120–128. doi.org/10.1056/NEJMoa2015432
14. Mitchell WB. Thromboinflammation in COVID-19 acute lung injury. *Paediatr Respir Rev*. 2020;35:20–24. doi.org/10.1016/j.prrv.2020.06.004
15. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1094–1099. doi.org/10.1111/jth.14817
16. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18 (4): 844–7. doi.org/10.1111/jth.14768
17. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Линькова Н.С. COVID-19: влияние на иммунитет, систему гемостаза и возможные пути коррекции. *Успехи физиологических наук*. 2020; 51 (4): 51–63. doi.org/10.31857/S0301179820040037
18. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. COVID-19 и дети. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 609–628. doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-609-628
19. Галстян Г.М. Коагулопатия при COVID-19. *Пульмонология*. 2020;30 (5):645–657. doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657
20. Макацария А.Д., Григорьева К.Н., Мингалимов М.А., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., и др. Коронавирусная инфекция (COVID-19) и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2020;14 (2):123–131. doi.org/10.17749/2313–7347.132
21. Алексеева Е.И., Тепаев Р.Ф., Шилькрот И.Ю., Дворянская Т.М., Сурков А.Г., Криулин И.А. COVID-19 индуцированный «цитокиновый шторм» – особая форма синдрома активации макрофагов. *Вестник РАМН*. 2021; 76 (1): 51–66. doi.org/10.15690/vramn1410
22. Rannucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Hemost*. 2020;18:1747–1751. doi.org/10.1111/jth.14854
23. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020; 5 (11). doi.org/10.1172/jci.insight.138999
24. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood*. 2019;133 (9):906–918. doi.org/10.1182/blood-2018-11-882993
25. Schramm W, Seitz R, Gürtler L. COVID-19-associated coagulopathy – Hypothesis: Are Children protected due to enhanced thrombin inhibition by higher  $\alpha^2$ -Macroglobulin ( $\alpha^2$ -M)? *J Thromb Haemost*. 2020;18 (9):2416–2418. doi.org/10.1111/JTH.15013
26. Heinz C, Miesbach W, Herrmann E, Sonntagbauer M, Raimann F, Zacharowski K, et al. Greater Fibrinolysis Resistance but No Greater Platelet Aggregation in Critically Ill COVID-19 Patients. *Anesthesiology*. 2021;134 (3):457–467. doi.org/10.1097/ALN.0000000000003685
27. Spiezza L, Boscolo A, Poletto F, Cerutti L, Tiberio I, Campello E, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost*. 2020;120:998–1000. doi.org/10.1055/s-0040–1710018
28. Бовт Е.А., Бражник В.А., Буланов А.Ю., Васильева Е.Ю., Вуймо Т.А., Затеищиков Е.Р., и др. Результаты многоцентрового мониторинга показателей гемостаза у больных COVID-19. *Педиатрия*. 2020;99 (6):62–72. doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-62-73
29. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol*. 2020; 99:1205–8. doi.org/10.1007/s00277-020-04019-0
30. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10239):1771–1778. doi.org/10.1016/S0140–6736 (20) 31103-X
31. Ebmeier S, Cunnington AJ. What do differences in case fatality ratios between children and adults tell us about COVID-19? *Eur Respir J*. 2020;56:2001601. doi.org/10.1183/13993003.01601–2020
32. Sun D, Li H, Lu X-X, Xiao H, Ren J, Zhang F-R, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr*. 2020; 16 (3):251–259. doi.org/10.1007/s12519-020-00354-4
33. Brisca G, Ferretti M, Sartoris G, Damasio MB, Buffoni I, Pirlo D, et al. The early experiences of a single tertiary Italian emergency department treating COVID-19 in children. *Acta paediatrica*. 2020;109 (10):2155–2156. doi.org/10.1111/apa.15451
34. Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55 (10):2565–2575. doi.org/10.1002/ppul.24991
35. Vakili S, Savardashtaki A, Jamalnia S, Tabrizi R, Nematollahi MH, Jafarinia M, et al. Laboratory Findings of COVID-19 Infection are Conflicting in Different Age Groups and Pregnant Women: A Literature Review. *Arch Med Res*. 2020;51 (7):603–607. doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.06.007
36. Bourkhis L, Fakiri KE, Nassih H, Qadiry RE, Bourrahout A, Ait Sab I, et al. Laboratory abnormalities in children with novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Med Insights Pediatr*. 2020;14: 1–4. doi.org/10.1177/1179556520955177
37. Wu H, Zhu H, Yuan C, Yao C, Luo W, Shen X, et al. Clinical and Immune Features of Hospitalized Pediatric Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *JAMA*

*Network Open*. 2020;3 (6):e2010895. doi.org/10.1001/jamanetw orkopen. 2020.10895

38. Rathore V, Galhotra A, Pal R, Sahu KK. COVID-19 Pandemic and Children: A Review. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2020;25 (7):574–585. doi.org/10.5863/1551-6776-25.7.574

39. Lee P-I, Hu Y-L, Chen P-Y, Huang Y-Ch, Hsueh P-R, et al. Are children less susceptible to COVID-19? *J. Microb. Immunol. Infect*. 2020;53 (3):371–372. doi.org/10.1016/j.jmii. 2020.02.011

40. Nickbakhsh S, Mair C, Matthews L, Reeve R, Johnson PCD, Thorburn F, et al. Virus-virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold. *P. Natl Acad Sci Usa*. 2019; 116 (52):27142–50. doi.org/10.1073/pnas. 1911083116

41. Rahimi H, Tehranchinia ZA Comprehensive Review of Cutaneous Manifestations Associated with COVID-19. *Biomed Res Int*. 2020; 2020: 8 doi.org/10.1155/2020/1236520

42. WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> [Date of access: 15th May 2020]

43. The Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS). Available from: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims> [Date of access: 01th May 2020]

44. Koné-Paut I, Cimaz R. Is it Kawasaki shock syndrome, Kawasaki-like disease or pediatric inflammatory multisystem disease? The importance of semantic in the era of COVID-19 pandemic. *RMD Open*. 2020;6 (2):e001333. doi.org/10.1136/rmd open-2020-001333

45. Rigante D, Andreozzi L, Fastiggi M, Bracci B, Natale MF, Esposito S. Critical Overview of the Risk Scoring Systems to Predict Non-Responsiveness to Intravenous Immunoglobulin in Kawasaki Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2016;17 (3): 278. doi.org/10.3390/ijms17030278

46. Al-Ghafry M, Aygun B, Appiah-Kubi A, Vlachos A, Ostovar G, Capone C, et al. Are children with SARS-CoV-2 infection at high risk for thrombosis? Viscoelastic testing and coagulation profiles in a case series of pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67 (12):e28737. doi.org/10.1002/pbc. 28737

47. Брегель Л. В., Костик М. М., Фелль Л. З., Ефремова О. С., Соболева М. К., Крупская Т. С., и др. Болезнь Кавасаки и мульти-системный воспалительный синдром при инфекции COVID-19 у детей. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99 (6): 209–219. doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-209-219

48. Akca UK, Kesici S, Ozsurekci Y, Aykan HH, Batu ED, Atalay E, et al. Kawasaki-like disease in children with COVID-19. *Rheumatol Int*. 2020;40 (12):2105–2115. doi.org/10.1007/s00296-020-04701-6

49. Bhattacharjee S, Banerjee M, Pal R. COVID-19 Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Coagulopathy: Targeting the Duumvirate. *Indian Pediatr*. 2020;57 (9): 827–833. doi.org/10.1007/s13312-020-1962-z

50. Prata-Barbosa A, Lima-Setta F, Santos GR dos, Lanziotti VS, Castro RE de, Souza DC de, et al. Pediatric patients with COVID-19 admitted to intensive care units in Brazil: a prospective multicenter study. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96:582–92. doi.org/10.1016/j.jpmed. 2020.07.002

51. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20 (6): 689–696. doi.org/10.1016/S1473–3099 (20) 30198–5

52. Waltuch T, Gill P, Zinns LE, Whitney R, Tokarski J, Tsung JW, et al. Features of COVID-19 post-infectious cytokine release syndrome in children presenting to the emergency department. *Am J Emerg Med*. 2020; 38 (10):P2246. E3–2246. E6. doi.org/10.1016/j.ajem. 2020.05.058

53. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020; 383: 347–358. doi.org/10.1056/NEJMoa2021756

54. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourceaud 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. doi.org/10.1136/bmj. m2094

55. Harwood R, Partridge R, Minford J, Almond S. Paediatric abdominal pain in the time of COVID-19: a new diagnostic dilemma. *J Surg Case Rep*. 2020; 2020 (9):rjaa337. doi.org/10.1093/jscr/rjaa337

56. Debaugnies F, Mahadeb B, Ferster A, Meuleman N, Rozen L, Demulder A, et al. Performances of the H-Score for diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adult and pediatric patients. *Am J Clin Pathol*. 2016;145:862–70. doi.org/10.1093/ajcp/aqw076

## REFERENCES

1. ProMED International Society for Infectious Diseases. *Undiagnosed pneumonia – China (Hubei): Request For Information*. Available from: <https://promedmail.org/promed-post/?id=6864153%20#COVID19> [Date of access: 30th December 2019]

2. WHO. Director-General's statement on IHR Emergency Committee on Novel Coronavirus (2019-nCoV). Available from: [https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ih-er-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ih-er-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov)) [Date of access: 30th January 2020]

3. WHO. Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19–11 March 2020. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020> [Date of access: 11th March 2020]

4. WHO. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int> [Date of access: 01th March 2021]

5. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis*. 2020;20: e276–88. doi.org/10.1016/S1473–3099 (20) 30651–4

6. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39 (6):469–477. doi.org/10.1097/INF. 0000000000002700

7. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children*. 2020;7 (7),69. doi.org/10.3390/children7070069

8. Moreno-Galarraga L, Urretavizcaya-Martínez M, Alegría Echauri J, García Howard M, Ruperez García E, Aguilera-Albesa S, et al. SARS-CoV-2 infection in children requiring hospitalization: the experience of Navarra, Spain. *World J Pediatr*. 2020; 16 (6): 614–622. doi.org/10.1007/s12519-020-00393-x

9. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children &

- adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev.* 2020. doi.org/10.1016/j.prrv.2020.08.001
10. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol.* 2020; 41 (7): 1391–1401. doi.org/10.1007/s00246-020-02391-2
  11. Riollano-Cruz M, Akkoyun E, Briceno-Brito E, Kowalsky S, Reed J, Posada R, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: A New York City experience. *J Med Virol.* 2021;93:424–433. doi.org/10.1002/jmv.26224
  12. Kogan EA, Berezovsky YS, Protsenko DD, Bagdasaryan TR, Gretsov EM, Demura SA, et al. Pathological anatomy of infection caused by SARS-COV-2. *Russian Journal of Forensic Medicine.* 2020;6 (2):8–30. doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30 (in Russian)
  13. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:120–128. doi.org/10.1056/NEJMoa2015432
  14. Mitchell WB. Thromboinflammation in COVID-19 acute lung injury. *Paediatr Respir Rev.* 2020;35:20–24. doi.org/10.1016/j.prrv.2020.06.004
  15. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020; 18:1094–1099. doi.org/10.1111/jth.14817
  16. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18 (4): 844–7. doi.org/10.1111/jth.14768
  17. Kuznik BI, Khavinson VK, Linkova NS. COVID-19: impact on immunity, hemostasis and possible methods of correction. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* 2020; 51 (4): 51–63 (in Russian). doi.org/10.31857/S0301179820040037
  18. Namazova-Baranova LS, Baranov AA. COVID-19 and children. *Pulmonologiya.* 2020; 30 (5): 609–628 doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-609-628. (in Russian)
  19. Galstyan GM. Coagulopathy in COVID-19. *Pulmonologiya.* 2020;30 (5):645–657 (in Russian). doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657
  20. Makatsariya AD, Grigoreva KN, Mingalimov MA, Bitsadze VO, Khizroeva JK, Tretyakova MV, et al. Coronavirus disease (COVID-19) and disseminated intravascular coagulation syndrome. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction* 2020; 14 (2): 123–131. doi.org/10.17749/2313–7347.132. (in Russian)
  21. Alexeeva EI, Tepaev RF, Shilkrot IY, Dvoryakovskaya TM, Surkov AG, Kriulin IA. COVID-19-Induced “Cytokine Storm” – a Unique Form of Macrophage Activation Syndrome. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021; 76 (1): 51–66. doi.org/10.15690/vramn1410
  22. Rannucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Hemost.* 2020;18:1747–1751. doi.org/10.1111/jth.14854
  23. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2020; 5 (11). doi.org/10.1172/jci.insight.138999
  24. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood.* 2019;133 (9):906–918. doi.org/10.1182/blood-2018-11-882993
  25. Schramm W, Seitz R, Gürtler L. COVID-19-associated coagulopathy – Hypothesis: Are Children protected due to enhanced thrombin inhibition by higher  $\alpha^2$ -Macroglobulin ( $\alpha^2$ -M)? *J Thromb Haemost.* 2020;18 (9):2416–2418. doi.org/10.1111/JTH.15013
  26. Heinz C, Miesbach W, Herrmann E, Sonntagbauer M, Raimann F, Zacharowski K, et al. Greater Fibrinolysis Resistance but No Greater Platelet Aggregation in Critically Ill COVID-19 Patients. *Anesthesiology.* 2021;134 (3):457–467. doi.org/10.1097/ALN.0000000000003685
  27. Spieza L, Boscolo A, Poletto F, Cerutti L, Tiberio I, Campello E, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost.* 2020;120:998–1000. doi.org/10.1055/s-0040–1710018
  28. Bovt EA, Brazhnik VA, Bulanov AY, Vasilyeva EY, Vuimo TA, Zateyshchikov EN, et al. Results of multicenter monitoring of hemostasis parameters in patients with COVID-19. *Pediatrics.* 2020; 99 (6):62–72. doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-62-73 (in Russian)
  29. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol.* 2020; 99: 1205-8. doi.org/10.1007/s00277-020-04019-0
  30. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020; 395 (10239): 1771–1778. doi.org/10.1016/S0140-6736 (20) 31103-X
  31. Ebmeier S, Cunnington AJ. What do differences in case fatality ratios between children and adults tell us about COVID-19? *Eur Respir J.* 2020; 56:2001601. doi.org/10.1183/13993003.01601–2020
  32. Sun D, Li H, Lu X–X, Xiao H, Ren J, Zhang F–R, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center’s observational study. *World J Pediatr.* 2020; 16 (3): 251–259. doi.org/10.1007/s12519-020-00354-4
  33. Brisca G, Ferretti M, Sartoris G, Damasio MB, Buffoni I, Pirlo D, et al. The early experiences of a single tertiary Italian emergency department treating COVID-19 in children. *Acta paediatrica.* 2020; 109 (10): 2155–2156. doi.org/10.1111/apa.15451
  34. Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55 (10):2565–2575. doi.org/10.1002/ppul.24991
  35. Vakili S, Savardashtaki A, Jamalnia S, Tabrizi R, Nematollahi MH, Jafarinia M, et al. Laboratory Findings of COVID-19 Infection are Conflicting in Different Age Groups and Pregnant Women: A Literature Review. *Arch Med Res.* 2020; 51 (7):603–607. doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.06.007
  - Bourkhisli L, Fakiri KE, Nassih H, Qadiry RE, Bourrahout A, Ait Sab I, et al. Laboratory abnormalities in children with novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Med Insights Pediatr.* 2020; 14: 1–4. doi.org/10.1177/1179556520955177
  37. Wu H, Zhu H, Yuan C, Yao C, Luo W, Shen X, et al. Clinical and Immune Features of Hospitalized Pediatric Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *JAMA Network Open.* 2020; 3 (6):e2010895. doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.10895
  38. Rathore V, Galhotra A, Pal R, Sahu KK. COVID-19 Pandemic and Children: A Review. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2020;25 (7):574–585. doi.org/10.5863/1551-6776-25.7.574
  39. Lee P-I, Hu Y-L, Chen P-Y, Huang Y-Ch, Hsueh P-R, et al. Are children less susceptible to COVID-19? *J. Microb. Immunol. Infect.* 2020;53 (3):371–372. doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.011
  40. Nickbakhsh S, Mair C, Matthews L, Reeve R, Johnson PCD, Thorburn F, et al. Virus-virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold. *P. Natl Acad Sci Usa.* 2019;116 (52):27142–50. doi.org/10.1073/pnas.

1911083116

41. Rahimi H, Tehranchinia Z. A Comprehensive Review of Cutaneous Manifestations Associated with COVID-19. *Biomed Res Int*. 2020; 2020: 8 doi.org/10.1155/2020/1236520
42. WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> [Date of access: 15th May 2020]
43. The Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS). Available from: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims> [Date of access: 01th May 2020]
44. Koné-Paut I, Cimaz R. Is it Kawasaki shock syndrome, Kawasaki-like disease or pediatric inflammatory multisystem disease? The importance of semantic in the era of COVID-19 pandemic. *RMD Open*. 2020;6 (2):e001333. doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001333
45. Rigante D, Andreozzi L, Fastiggi M, Bracci B, Natale MF, Esposito S. Critical Overview of the Risk Scoring Systems to Predict Non-Responsiveness to Intravenous Immunoglobulin in Kawasaki Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2016; 17 (3): 278. doi.org/10.3390/ijms17030278
46. Al-Ghafry M, Ayyun B, Appiah-Kubi A, Vlachos A, Ostovar G, Capone C, et al. Are children with SARS-CoV-2 infection at high risk for thrombosis? Viscoelastic testing and coagulation profiles in a case series of pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67 (12):e28737. doi.org/10.1002/pbc.28737
47. Bregel LV, Kostik MM, Fell LZ, Efremova OS, Soboleva MK, Krupskaya TS, et al. Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19 infection. *Pediatrics* n. a. G.N. Speransky. 2020; 99 (6): 209–219. doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-209-219. (in Russian)
48. Akca UK, Kesici S, Ozsurekci Y, Aykan HH, Batu ED, Atalay E, et al. Kawasaki-like disease in children with COVID-19. *Rheumatol Int*. 2020; 40 (12): 2105–2115. doi.org/10.1007/s00296-020-04701-6
49. Bhattacharjee S, Banerjee M, Pal R. COVID-19 Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Coagulopathy: Targeting the Duumvirate. *Indian Pediatr*. 2020; 57 (9): 827–833. doi.org/10.1007/s13312-020-1962-z
50. Prata-Barbosa A, Lima-Setta F, Santos GR dos, Lanziotti VS, Castro RE de, Souza DC de, et al. Pediatric patients with COVID-19 admitted to intensive care units in Brazil: a prospective multicenter study. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96:582–92. doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.07.002
51. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20 (6):689–696. doi.org/10.1016/S1473-3099 (20) 30198-5
52. Waltuch T, Gill P, Zinns LE, Whitney R, Tokarski J, Tsung JW, et al. Features of COVID-19 post-infectious cytokine release syndrome in children presenting to the emergency department. *Am J Emerg Med*. 2020; 38 (10):P2246. E3–2246. E6. doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.058
53. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020;383:347–358. doi.org/10.1056/NEJMoa2021756
54. 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. doi.org/10.1136/bmj.m2094
55. Harwood R, Partridge R, Minford J, Almond S. Paediatric abdominal pain in the time of COVID-19: a new diagnostic dilemma. *J Surg Case Rep*. 2020; 2020 (9):rjaa337. doi.org/10.1093/jscr/rjaa337
56. Debaugnies F, Mahadeb B, Ferster A, Meuleman N, Rozen L, Demulder A, et al. Performances of the H-Score for diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adult and pediatric patients. *Am J Clin Pathol*. 2016;145:862–70. doi.org/10.1093/ajcp/aqw076

#### Сведения об авторах

**Гомелля М. В.** – ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней и детских инфекций, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия; e-mail: marina\_gomellya@mail.ru.

**Татаринова А. В.** – ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, ассистент кафедры детских болезней и детских инфекций, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия; e-mail: alexandra.tatarinova@gmail.com, тел. 8 (914) 9460571

**Крупская Т. С.** – ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой детских болезней и детских инфекций, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия; e-mail: t.krupskaya@ismu.baikal.ru

**Рычкова Л. В.** – ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

#### Information about authors

**Marina V. Gomellya** – MD, Professor at the Department of Children's Diseases and Children's Infections, Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia, Address: 664003, Russian Federation, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya, 1; e-mail: marina\_gomellya@mail.ru

**Alexandra V. Tatarinova** – Pediatrician, Assistant of the Department of Children's Diseases and Children's Infections, Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia. Address: 664003, Russian Federation, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya, 1; e-mail: alexandra.tatarinova@gmail.com, тел.: 8 (914) 9460571

**Tatara S. Krupskaya** – MD, Head of the Department of Children's Diseases and Children's Infections, Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia. Address: 664003, Russian Federation, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya, 1; e-mail: t.krupskaya@ismu.baikal.ru

**Lyubov V. Rychkova** – MD, RAS professor, Director of the Federal State Public Scientific Institution Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia Address: 664003, Russian Federation, Irkutsk, Timiryazeva, 16; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru