

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Аврусин Илья Сергеевич
**МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ,
АССОЦИИРОВАННЫЙ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ
COVID-19 У ДЕТЕЙ**

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

3.1.21. Педиатрия

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Костик Михаил Михайлович

Санкт-Петербург-2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
Актуальность исследования	3
Цель исследования	4
Задачи исследования	4
Научная новизна исследования	4
Теоретическая и практическая значимость	5
Положения, выносимые на защиту.....	6
Апробация и внедрение результатов	6
Личный вклад автора в получение результатов.....	7
Публикации.....	8
Объем и структура диссертационной работы.....	8
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	9
1.1. Общие сведения	9
1.2. Болезнь Кавасаки	11
1.3. Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19 у детей: клинико-лабораторная характеристика и сравнение с болезнью Кавасаки.....	14
1.4. Критерии диагностики МВС-Д.....	31
1.5. Эпидемиология мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19 у детей.....	33
1.6. Патогенез мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19 у детей.....	35
1.7. Механизмы повреждения миокарда при МВС-Д.....	37
1.8. Ведение пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с COVID-19 у детей	38
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.1. Дизайн исследования и общая характеристика пациентов	42
2.2. Оценивавшиеся клинические признаки	45
2.3. Оценивавшиеся лабораторные и инструментальные параметры	45
2.4. Оценка проводившейся терапии	47
2.5. Методы статистической обработки данных.....	48
2.6. Этическая экспертиза.....	48
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	50
3.1. Общая характеристика пациентов с МВС-Д	50
3.2. Болезнь Кавасаки и Мультисистемный воспалительный синдром: где проходит граница?	59
3.3. Особенности поражения сердца у пациентов с МВС-Д.....	69
3.4. Поражение желудочно-кишечного тракта у пациентов с МВС-Д	79
3.5. Определение факторов риска тяжёлого жизнеугрожающего течения МВС-Д.....	85
3.6. Признаки гемофагоцитоза у пациентов с МВС-Д.....	93
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	100
Клинические примеры.....	109
ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	112
ВЫВОДЫ	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	116
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	122

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

В декабре 2019 года в Китае впервые был зарегистрирован случай заболевания новой коронавирусной инфекцией с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2). С тех пор пандемия COVID-19 быстро переросла в глобальную чрезвычайную ситуацию в области здравоохранения во всем мире.

У детей данное заболевание наблюдается относительно реже, чем у взрослых (от 1-5% до 19% диагностированных заболеваний среди населения по данным разных исследователей) [1, 2], и, как правило, протекает в бессимптомной или лёгкой форме [3, 4]. В то же время, с апреля 2020 года появилось много сообщений о том, что новая коронавирусная инфекция может быть связана с детским гипервоспалительным состоянием, которое полностью или частично удовлетворяет критериям болезни Кавасаки (БК). Впервые подозрение о возможной связи между COVID-19 и болезнью Кавасаки было выдвинуто Jones с соавт., которые сообщили о случае развития классической болезни Кавасаки у девочки 6 месяцев с положительным результатом ПЦР на SARS-CoV-2 [5]. Также среди первых, описавших данную проблему, были группы исследователей из Италии [6] и Франции [7]. Однако, это расстройство встречается у детей более старшего возраста, чем болезнь Кавасаки, и также часто проявляется желудочно-кишечными симптомами (диарея, боль в животе, рвота) и поражением сердца (миокардит, перикардит), часто приводящими к поражению миокарда и шоку, в то время как эти клинические проявления встречаются при болезни Кавасаки реже [8].

Это явление позже было названо мультисистемным воспалительным синдромом у детей (MIS-C) или детским воспалительным мультисистемным синдромом, временно связанным с SARS-CoV-2 (PIMS-TS). В российской литературе встречается аббревиатура «МВС-Д».

Цель исследования

Разработать алгоритмы персонализированной диагностики различных форм мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией для оптимизации терапии и исходов заболевания.

Задачи исследования

- 1) Изучить демографическую, клинико-лабораторную и инструментальную характеристики пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с инфекцией COVID-19 у детей.
- 2) Выявить клинико-лабораторные маркеры отличия мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19 и схожей по ряду клинических признаков болезни Кавасаки у детей, разработать алгоритм их дифференциальной диагностики.
- 3) Исследовать особенности поражения сердечно-сосудистой системы у детей с МВС-Д. Разработать алгоритм, позволяющий идентифицировать пациентов с высоким риском поражения сердечно-сосудистой системы.
- 4) Определить факторы риска тяжелого/жизнеугрожающего течения мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19 у детей.
- 5) Разработать персонифицированный алгоритм диагностики и ведения пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с COVID-19.

Научная новизна исследования

Впервые проанализирована выборка пациентов с МВС-Д из разных центров Российской Федерации по единому алгоритму. Описаны клинические, лабораторные и инструментальные проявления данного заболевания, описан характер и особенности течения синдрома.

Впервые проведён сравнительный анализ особенностей клинических, лабораторных проявлений и терапевтических подходов между МВС-Д и болезнью

Кавасаки с разработкой критериев и способа дифференциальной диагностики этих состояний, послуживший основой создания индекса KMDscore.

Описаны особенности поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов. Определены четыре фенотипа МВС-Д, основанные на различных вариантах поражения сердца.

Разработаны критерии прогнозирования поражения миокарда при МВС-Д.

Описана роль гемофагоцитарного синдрома, как интегрального критерия тяжести пациентов с МВС-Д, в том числе с поражением миокарда.

Подробно оценены факторы, связанные с поражением ЖКТ у пациентов с МВС-Д, подтверждено, что поражение ЖКТ также является прогностическим фактором тяжёлого течения заболевания.

Разработан персонифицированный алгоритм диагностики и ведения пациентов с МВС-Д в зависимости от факторов риска тяжести течения заболевания.

Результаты исследования оформлены в том числе в виде патента на изобретение способа диагностики мультисистемного воспалительного синдрома у детей, позволяющего проводить дифференциальную диагностику с болезнью Кавасаки.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты данного исследования:

- демонстрируют основные клинико-лабораторные проявления мультисистемного воспалительного синдрома у детей.
- определяют спектр необходимого клинического, лабораторного и инструментального обследования пациентов с подозрением на МВС-Д.
- позволяют проводить дифференциальную диагностику между МВС-Д и болезнью Кавасаки на основании простых тестов.
- дают характеристику тяжелых, жизнеугрожающих форм течения МВС-Д.
- описывают фенотипы МВС-Д в зависимости от поражения сердца.

Разработаны персонализированные рекомендации по тактике диагностики, ведения и лечения пациентов мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с COVID-19 у детей в зависимости от наличия прогностических факторов риска.

Результаты диссертационного исследования используются в работе стационаров города, таких как Клиника ФГБОУ ВО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, СПбГУЗ «Детская городская больница № 1», ЛОГБУЗ «Детская клиническая больница» г. Санкт-Петербург, СПб ГБУЗ «Детская больница №2 Святой Марии Магдалины», а также в работе практикующих ревматологов, инфекционистов, кардиологов, врачей интенсивной терапии. Отдельные положения диссертации использованы при написании учебно-методических пособий, включены в лекции и практические занятия для студентов, клинических ординаторов и слушателей факультета повышения квалификации и последипломной подготовки врачей ФГБОУ ВО СПбГПМУ.

Положения, выносимые на защиту

- 1) МВС-Д и БК являются двумя патогенетически различными состояниями, несмотря на наличие общих клинических проявлений.
- 2) Поражение сердечно-сосудистой системы является фактором, определяющим тяжесть течения мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией.
- 3) Гемофагоцитарный синдром является предиктором тяжелых, жизнеугрожающих форм мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией. Методика оценки активности гемофагоцитарного синдрома (HScore) позволяет динамически контролировать состояние пациента с МВС-Д.

Апробация и внедрение результатов

Результаты диссертационного исследования доложены на XX, XXI Всероссийских конгрессах с международным участием «Дни ревматологии в

Санкт-Петербурге» в 2020, 2021 гг., конгрессе с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» 2021 (Санкт-Петербург, 26.05.2021 г.), на III и IV Всероссийских конгрессах детских ревматологов России (Москва, 22-24.04.2021 г.; 21-23.04.2022 г.), на научно-практической конференции «Междисциплинарные аспекты инфекционных болезней у детей: COVID-19» в 2021 и 2022 гг. (Санкт-Петербург, 02.04.2021; 11.03.2022), на республиканской научно-практической конференции с международным участием «Life after COVID-19», посвящённой 30-ти летию независимости Республики Казахстан, на ежегодном педиатрическом европейском ревматологическом конгрессе (27th European Paediatric Rheumatology Congress PReS 2021, 19-21 сентября 2021 г.), на всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» при поддержке Европейского офиса ВОЗ по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними, г. Томск, 1-2 октября 2021 г, на Зимней школе по педиатрической ревматологии (Москва, 15.12.2021 г.), на XV Всероссийской научно-практической конференции «Воронцовские чтения»-2022, посвященной памяти профессора Игоря Михайловича Воронцова (Санкт-Петербург, 25.02.2022 г.), на XIX съезде педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 05.03.2022 г.).

Личный вклад автора в получение результатов

Автором самостоятельно выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, составлен план исследования, изучены и проанализированы анамнестические данные, собраны данные из первичной медицинской документации; проведено клиническое обследование, самостоятельно выполнена обработка полученных результатов. Анализ, интерпретация, изложение полученных данных, формулирование выводов и практических рекомендаций выполнены автором лично. Пациенты, наблюдавшиеся в педиатрическом отделении №3, были осмотрены автором лично. Подана заявка на патент на изобретение способа диагностики

мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19 у детей (№202192681).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, из которых три (3) статьи входят в базу данных Scopus. Среди печатных работ 3 на английском языке, включая 2 полнотекстовых публикации в журнале *Frontiers in Pediatrics* (Q1 системы цитирования Scopus). Подана заявка на патент на изобретение способа диагностики мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19 у детей (№202192681).

Объем и структура диссертационной работы

Диссертация изложена на 140 страницах машинописного текста на русском языке и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, собственные исследования, обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации. Диссертация иллюстрирована 19 таблицами и 9 рисунками. Список цитируемой литературы включает 166 источников, из них 16 публикаций в отечественной литературе и 150 публикаций в иностранной литературе.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

1.1. Общие сведения

В декабре 2019 года в Ухане, провинция Хубэй, Китайская Народная Республика, была зарегистрирована вспышка нового инфекционного заболевания, вызванного коронавирусом, приводящим к тяжёлому острому респираторному синдрому, SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2) [9]. С тех пор эпидемия COVID-19 быстро переросла в глобальную чрезвычайную ситуацию в области здравоохранения во всем мире и 11 марта 2020 года была объявлена ВОЗ пандемией.

К моменту начала пандемии COVID-19 науке было известно уже более 40 видов коронавирусов, из которых 7 способны вызывать заболевание у человека, а 4 (HCoV-229E, -OC43, -NL63 и -HKU1) входят в структуру сезонных ОРВИ, составляя до 30% случаев заболеваний [10, 11, 12].

В клинической картине COVID-19 как у детей, так и у взрослых, преобладает лихорадка и респираторная симптоматика, тяжесть течения варьируется от бессимптомного носительства до тяжёлой формы болезни с развитием выраженной пневмонии, респираторного дистресс-синдрома, микрососудистой коагулопатии, тромбозов, синдрома цитокинового шторма и развитием полиорганной недостаточности.

Известно, что уровень заболеваемости и тяжесть течения болезни при COVID-19 определяются как индивидуальными свойствами штамма вируса SARS-CoV-2, так и индивидуальными свойствами организма человека, такими как генетическая предрасположенность и состояние иммунной системы организма человека. Так, например, есть исследования, в результате которых были обнаружены Т-клетки, специфичные для SARS-CoV-2 у лиц, никогда с данным возбудителем не встречавшихся. По-видимому, эти кросс-реактивные Т-клетки были ранее «обучены» в результате встреч с сезонными коронавирусами [13].

Наиболее вероятная причина того, что заболеваемость COVID-19 у детей относительно меньше, как раз и заключается в том, что частое и повторное

воздействие в детстве четырёх наиболее распространенных штаммов коронавирусов, вероятно, дает детям значительный перекрестно-реактивный иммунитет к COVID-19.

Согласно систематическим обзорам, случаи COVID-19 у детей наблюдались относительно реже, и, как правило, имели более легкое течение [1, 3, 4]. В начале пандемии заболеваемость у детей оценивалась в 1-5% от общего числа всех диагностированных случаев заболевания [1], тогда как сейчас это число составляет до 19% от всех случаев заболевания COVID-19. [2].

Несмотря на относительное легкое течение заболевания у детей в литературе описаны случаи с полиорганным поражением и явлениями шока, требующих лечения в отделениях реанимации и палатах интенсивной терапии [10].

С апреля 2020 года была зафиксирована вспышка заболеваемости с острым мультисистемным воспалительным состоянием, полностью или частично удовлетворяющим критериям болезни Кавасаки (БК через месяц после начала пандемии в регионах, наиболее затронутых распространением COVID-19 в её начале (Бергамо, Италия и Париж, Франция) [6, 7, 14].

Скорость появления симптомов и выраженное сходство симптоматики нового синдрома с болезнью Кавасаки стали причиной терминологических дилемм. Помимо названия Кавасаки-подобный синдром, появились и другие термины – гипервоспалительный шок, Kawa-Covid, мультисистемный воспалительный синдром у детей (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C)) или педиатрический воспалительный мультисистемный синдром, временно связанный с SARS-CoV-2 (Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome, temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS)), и с июля-августа 2020 г. в литературе закрепились преимущественно последние два наименования. В русскоязычной литературе чаще встречается первый вариант, с использованием аббревиатуры «MBC-Д».

1.2. Болезнь Кавасаки

Болезнь Кавасаки (БК) / Слизисто-кожный лимфонулярный синдром – это остро протекающее системное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся преимущественным поражением средних и мелких артерий (артериит), развитием деструктивно-пролиферативного васкулита, поражающее чаще всего детей в возрасте до 5 лет, и проявляющееся лихорадкой, двусторонней гиперемией конъюнктивы, изменениями слизистой оболочки ротоглотки, эритематозной сыпью, эритемой и индуративным отеком ладоней и стоп, и шейной лимфаденопатией. Примерно у 20-25% не получивших лечения больных, развиваются изменения коронарных артерий различной степени тяжести от бессимптомной дилатации коронарной артерии до гигантских аневризм, тромбоза, инфаркта миокарда и внезапной смерти. [15].

Данное заболевание было впервые описано японским доктором Томисаку Кавасаки, который наблюдал необычные симптомы ранее не описанного заболевания в январе 1961 г. у мальчика в возрасте 4 лет. [16] К концу 1966 г. Т. Кавасаки наблюдал в общей сложности уже 50 подобных случаев и в 1967 опубликовал их под названием «острый лихорадочный слизисто-кожно-лимфонулярный синдром» на японском языке. [17].

Как уже было сказано, этиология болезни Кавасаки на данный момент остаётся неизвестной. Большинство исследователей сходятся в том, что триггерным фактором для развития данного заболевания может служить инфекционный агент (вирус) [18]. Также нельзя забывать о роли генетической предрасположенности и аутоиммунитета [19, 20, 21]. Стоит отметить, что о важной роли генетической предрасположенности также свидетельствует и эпидемиология болезни Кавасаки. Так, например, в Японии заболеваемость составляет 137,7 на 100 тысяч детского населения [22], а в США и Великобритании лишь 17,1 и 8,1 на 100 тыс. детей, соответственно [23, 24]. В России на данный момент нет официальных данных о заболеваемости болезнью Кавасаки. Однако, по данным эпидемиологического исследования, проведённого Брегель Л.В. и соавт., в Иркутской области с 2005 по 2009 гг., средний уровень

заболеваемости составил 2,7 на 100 тыс. детского населения в целом и 6,6 на 100 тыс. среди детей до 5 лет [25].

Для постановки диагноза болезни Кавасаки существуют утверждённые диагностические критерии [26]. Они представлены в таблице 1.1.

Таблица 1.1 - Диагностические критерии болезни Кавасаки

Полная (классическая) БК	Неполная (атипичная) БК
<p>Персистирующая лихорадка ≥ 5 дней + минимум 4/5 критериев:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. конъюнктивит 2. лимфаденопатия 3. кожная сыпь 4. красные и потрескавшиеся губы 5. эритема и отек кистей и стоп 	<p>Длительная необъяснимая лихорадка + <4 клинических признака + лабораторные или ЭхоКГ-данные</p>

Стоит отметить, что во время осмотра все перечисленные признаки не обязаны присутствовать у пациента, соответственно, крайне важен тщательный сбор анамнеза, поскольку проявления болезни могут появляться и исчезать в разное время. Несмотря на то, что наличие лихорадки в течение > 4 дней в сочетании с четырьмя из пяти других основных клинических признаков позволяет установить диагноз полной формы болезни Кавасаки, эти критерии, не позволяют выявить всех детей с данным заболеванием. Существуют пациенты, у которых может не быть представлен полный комплекс симптомов, однако есть высокая вероятность поражения коронарных артерий с развитием аневризм. Пациенты с неполной формой болезни Кавасаки, особенно в возрасте до 6 месяцев и без изменений слизистой оболочки глаз или полости рта, могут испытывать значительные задержки в постановке диагноза [27].

Исследования, в которых использовался диагностический алгоритм для неполной болезни Кавасаки, впервые предложенный в рекомендациях 2004 года [26], показывают его полезность для выявления пациентов, нуждающихся в лечении, и для предотвращения развития аневризм коронарных артерий [28, 29]. Данный алгоритм представлен на рисунке 1.1. [14].

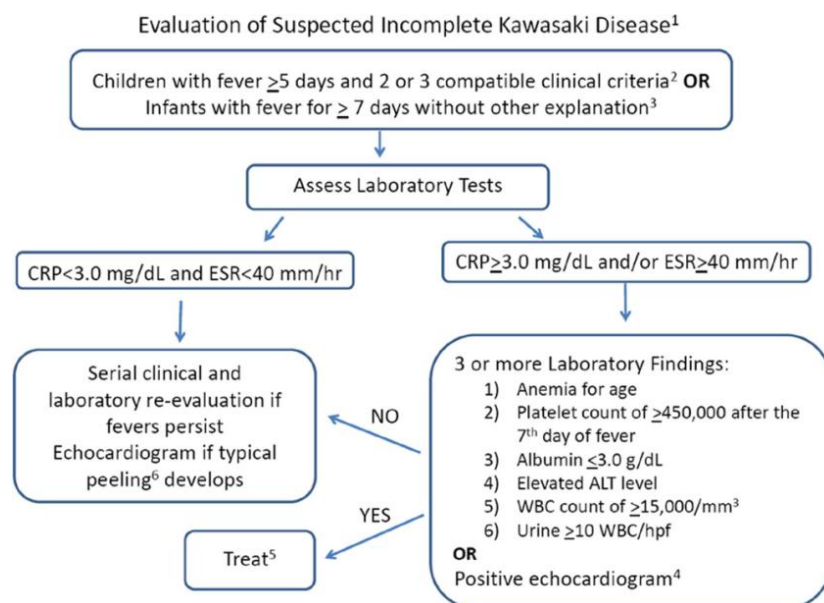


Рисунок 1.1- Алгоритм диагностики болезни Кавасаки

Те же диагностические критерии приведены и в клинических рекомендациях Союза педиатров России [27]. В лечении болезни Кавасаки рекомендовано использовать:

1. Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) — длительная инфузия в течение 8-24 часов (как правило, 10-12 часов) в дозе 2 г/кг массы тела — сразу после установления диагноза. Если нет ответа на первое введение ВВИГ в течение 48 часов, или произошло обострение заболевания в течение 2 недель, рекомендовано повторное введение препарата в той же дозировке.
2. Ацетилсалициловая кислота (АСК) — в острой стадии заболевания назначается в дозе 30-100 мг/кг/сутки в 4 приема. После прекращения лихорадки (в большинстве случаев после введения ВВИГ) через 48-72 ч дозу снижают до 3-5 мг/кг/сутки в один прием и продолжают до нормализации уровня маркеров острого воспаления и числа тромбоцитов, если в течение 6-8 недель от начала заболевания при ЭхоКГ не было выявлено аневризм коронарных артерий. При выявлении аневризм <8 мм без тромбоза продолжают прием пока изменения не купируются при повторных Эхо-КГ и ЭКГ (контроль каждые 6 месяцев). При аневризмах коронарных артерий ≥ 8мм и/или наличии тромбоза

прием препарата в дозе 2-5 мг/кг в день (в комбинации с варфарином) продолжают пожизненно [31, 32].

3. Блокаторы фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа) – инфликсимаб – при резистентности к традиционной терапии ВВИГ [33, 34].
4. Широкое применение глюкокортикостероидов (ГКС) не рекомендовано, однако, есть данные о некотором снижении частоты развития аневризм при терапии ГКС. Также возможно применение ГКС при отсутствии ответа на второе введение ВВИГ, так как по данным ряда исследователей отмечается некоторое снижение частоты развития аневризм коронарных артерий при использовании комбинированной терапии [35, 36, 37, 38]. В таких случаях возможно применение метилпреднизолона в дозе 30 мг/кг в течение 40 минут 1 раз в сутки в течение 2-3 дней или пульс-терапия метилпреднизолоном по 600 мг/м² два раза в день в течение 3 дней или прием преднизолона в течение 6 недель в дозе 2 мг/кг/сут.

Что же касается других вариантов биологической терапии, то помимо применения инфликсимаба есть исследования, посвящённые использованию этанерцепта у пациентов с болезнью Кавасаки [39, 40]. Также есть сообщения об успешном применении анакинры (антагониста рецептора ИЛ-1) для лечения высокорезистентной болезни Кавасаки [41, 42]. Данных об опыте использования анти-ИЛ-6 у пациентов с болезнью Кавасаки крайне мало, а существующие исследования не показали высокой эффективности данного варианта терапии [43].

1.3. Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19 у детей: клинико-лабораторная характеристика и сравнение с болезнью Кавасаки

Первые сообщения о возможной связи между болезнью Кавасаки и новой коронавирусной инфекцией появились в апреле 2020 года. Подозрение о возможной связи между COVID-19 и болезнью Кавасаки было выдвинуто Jones с соавт. 7 апреля 2020 года, которые сообщили о случае развития классической болезни Кавасаки у девочки 6 месяцев с положительным результатом ПЦР на SARS-CoV-2 [5].

Месяц спустя Riphagen с соавт. описали особенности течения данного состояния у 8 детей с проявлениями, походившими на атипичную форму болезни Кавасаки, вместе с выраженными желудочно-кишечными симптомами и прогрессированием, приводящим к полиорганному поражению и тяжелому шоку, требующим госпитализации в отделение интенсивной терапии [44]. Всем детям была проведена внутривенная инъекция иммуноглобулина, четверо из них получили метилпреднизолон. У одного пациента развилась гигантская коронарная аневризма.

Одними из первых, кто описал эту проблему, были также группы исследователей из Италии [6] и Франции [7, 44].

Большинство исследователей отмечают, что МВС-Д встречается преимущественно у детей более старшего возраста, чем болезнь Кавасаки. Он также часто проявляется желудочно-кишечными симптомами (диарея, боль в животе, рвота) и поражением сердца (миокардит, перикардит), часто приводящими к повреждению миокарда и шоку, в то время как эти клинические проявления значительно реже встречаются при БК [8].

В исследовании Verdoni с соавт. было отмечено, что ежемесячная заболеваемость Кавасаки-подобным синдромом в мае 2020 года была, по меньшей мере, в 30 раз выше, чем наблюдаемая для болезни Кавасаки в регионе Бергамо в течение предыдущих 5 лет. По сравнению с 19 детьми с болезнью Кавасаки, диагностированной до начала пандемии COVID-19, эти пациенты были в среднем старше и имели более высокие показатели поражения сердца и развития синдрома активации макрофагов [6].

Схожую по содержанию статью представили и французские авторы Pouletty с соавт., где описали течение заболевания у 16 пациентов, наблюдавшихся в стационарах Парижа в марте – апреле 2020 года, сравнив эти данные с «исторической когортой» пациентов с Болезнью Кавасаки (220 детей) [7]. В данном исследовании у пациентов с МВС-Д отмечалась высокая частота симптомов поражения ЖКТ (81%), у 44% наблюдался миокардит. В терапии 63% пациентов получили ВВИГ, в половине случаев имело место 2 введения

препарата, а также применение ГКС и ГИБП (анакинра и тоцилизумаб). Также в данном исследовании было отмечено, что средний возраст пациентов с МВС-Д был несколько выше, чем в группе пациентов с Болезнью Кавасаки (10 лет и 2 года, соответственно).

Более крупная выборка была представлена в исследовании Whittaker с соавт., которые описали особенности течения состояния, отвечающего британским критериям МВС-Д, у 58 детей из 8 больниц Великобритании [46]. Средний возраст пациентов составил 9 лет. Было отмечено некоторое превалирование мальчиков (66%). У всех детей была лихорадка и неспецифические симптомы: рвота (45%), боль в животе (53%), диарея (52%). Сыпь присутствовала в 52%, а признаки конъюнктивита — в 45% случаев; также отмечались такие симптомы как головная боль (26%), боль в горле (10%), отёки рук и ног (16%); респираторная симптоматика имела место в 21% случаев; у 50% пациентов был зафиксирован шок. Госпитализация в отделение интенсивной терапии потребовалась 29 пациентам (50%). Среди лабораторных проявлений имело место повышение воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок (229 мг/л в среднем), ферритин (610 мкг/л), ЛДГ (419 Ед/л). Также отмечалось умеренное повышение уровня трансаминаз, сердечных маркеров (тропонин — 45 нг/л; NT-proBNP — 788 пг/мл) и Д-димера (3578 нг/мл). В лечении использовалось: ВВИГ у 71% пациентов, ГКС у 64% и инотропная поддержка у 47%. Восемь пациентов получили инфликсимаб и три анакинру. Также в исследование было включено 1132 пациента с болезнью Кавасаки (средний возраст 2,7 года), 45 с синдромом шока БК (средний возраст 3,8 года). При сравнении пациентов с PIMS-TS с выборкой по БК были выявлены различия в клинико-лабораторных проявлениях: более старший возраст, более значительное повышение воспалительных маркеров и пониженные уровни лимфоцитов и гемоглобина. Они также имели тенденцию к более низкому количеству тромбоцитов и более высокому уровню тропонина.

Значительное число пациентов с МВС-Д в Великобритании, а также Ирландии представили J. Flood с соавторами [47]. В своём исследовании они

описывают характеристики МВС-Д у 268 пациентов, средний возраст которых составил 8,2 года, при этом средний возраст пациентов с МВС-Д, соответствовавших критериям болезни Кавасаки был значимо ниже (5,2 года), чем в основной группе. По лабораторным данным было отсечено значимое повышение уровня маркеров воспаления, например, медиана уровня СРБ составила 223 (162–289) мг/л, ферритина – 543 (284–1049) мкг/л, Д-димера – 3400 (1757–6921) мкг/л. В общей сложности 44% (118/268) детей были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии, средняя продолжительность госпитализации составила 8 дней. В лечении 73,1% пациентов получали аспирин, 70,5% – иммуноглобулины, 55,6% – кортикостероидные препараты, а биологическая терапия была назначена 5,6% пациентов.

Стоит отметить, что подобные исследования активно проводятся в США [48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56].

Riollano-Cruz с соавторами в своём исследовании описывают первые 15 случаев МВС-Д, зарегистрированных в штате Нью-Йорк, США [48]. Средний возраст составил 12 лет, 73% – мальчики, 66% – латиноамериканцы. Симптомы при поступлении включали лихорадку у всех пациентов, у 87% больных отмечались симптомы поражения ЖКТ, например, рвота, боль в животе и диарея. Респираторные симптомы встречались реже – только трое пациентов жаловались на кашель или одышку, еще двое пациентов жаловались на боль в груди. Чуть менее половины пациентов имели некоторые признаки, характерные для БК: сыпь – 47%, конъюнктивит – 27% и отек кистей и стоп в 27% случаев. Тахикардия и артериальная гипотензия были отмечены у 87% пациентов, а 60% пациентов потребовалась инотропная или вазопрессорная поддержка.

Среди лабораторных изменений отмечалось повышение маркеров воспаления (СОЭ у 93%, СРБ и Д-димер у 100%, ферритин у 87%), также имели место лимфопения у 87% пациентов, тромбоцитопения у 40%, гипоальбуминемия у 53% и повышенный уровень фибриногена у 93% пациентов. Уровни прокальцитонина были повышены в 60% случаев. Уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6)

и интерлейкина-8 (ИЛ-8) были заметно повышены у всех 15 (100%) пациентов, тогда, как фактор некроза опухоли - альфа (ФНО-альфа) был лишь минимально повышен всего у 11 (73%) пациентов; ни у одного пациента не было отмечено повышения уровня интерлейкина-1 (ИЛ-1). Четырнадцать пациентов были госпитализированы в ОРИТ, и только один непосредственно в общее педиатрическое отделение. Один случай закончился летальным исходом. Троим пациентам (20%) потребовалась интубация и искусственная вентиляция легких (ИВЛ), пятерым (33%) пациентам потребовалась неинвазивная ИВЛ. Умершему ребенку потребовалась экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) в течение 9 дней пребывания в стационаре. Восемь (53%) пациентов нуждались в вазопрессорной и вазоактивной терапии, а одному пациенту потребовалась внутриаортальная баллонная контрпульсация для лечения кардиогенного шока. Все пациенты получали профилактическую антикоагулянтную терапию эноксапарином, которая продолжалась до 2 недель после выписки. Двенадцать (80%) пациентов получили от одной до трех внутривенных доз блокатора интерлейкина-6 тоцилизумаба. Два пациента (13%) первоначально получали блокатор интерлейкина-1 – анакинру, а 12 (80%) получали высокие дозы ВВИГ. Три (20%) пациента получали глюкокортикостероиды.

Более масштабное исследование в штате Нью-Йорк, США, было представлено Dufort с соавт., которые проанализировали 99 случаев МВС-Д, 54% среди которых мальчики, 31 пациент (31%) были в возрасте от 0 до 5 лет, 42 (42%) – в возрасте от 6 до 12 лет и 26 (26%) – в возрасте от 13 до 20 лет [52]. У всех больных при поступлении отмечалась лихорадка или озноб. Другими распространенными симптомами были желудочно-кишечные (80%), кожные изменения (62%), изменения слизистых (61%) и респираторные симптомы (40%). В отделение интенсивной терапии были госпитализированы 80% пациентов. Среднее время от дебюта заболевания до госпитализации составило 4 дня. По данным эхокардиографии 52% пациентов имели некоторую степень желудочковой дисфункции, у 32% был отмечен перикардальный выпот и у 9% были подтверждены аневризмы коронарных артерий. В общей сложности у 36%

пациентов был диагностирован миокардит. В качестве терапии 70% пациентов получали внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ), 64% получали системные кортикостероиды и 62% вазопрессорную поддержку; 48% больных получали, как системные кортикостероиды, так и ВВИГ. Медиана продолжительности пребывания в стационаре составила 6 дней. Смерть наступила у двоих детей в возрасте от 0 до 12 лет. Оба были госпитализированы с болью в животе и лихорадкой, тахикардией и гипотензией при поступлении, и во время госпитализации получали вазопрессорную поддержку и были интубированы. Один пациент получил экстракорпоральную мембранную оксигенацию. Ни один из них не получал ВВИГ, системные кортикостероиды или иммуномодуляторы.

Исследование, включившее в себя информацию о 186 пациентах с МВС-Д из 26 штатов США, было проведено Feldstein с соавторами [53]. Средний возраст пациентов составил 8,3 года, 115 детей (62%) были мужского пола. Среди 14 пациентов с зарегистрированными симптомами COVID-19 до появления МВС-Д средний интервал от появления симптомов коронавирусной инфекции до появления симптомов МВС-Д составил 25 дней. Основными клиническими проявлениями были лихорадка (100%), двусторонняя инъекция конъюнктив (55%), сыпь (59%), изменения слизистой оболочки полости рта (42%), изменения периферических отделов конечностей (37%), шейная лимфаденопатия (10%). У большинства пациентов (92%) было четыре или более лабораторных биомаркера, указывающих на системное воспаление. Отмечались повышенная скорость оседания эритроцитов, уровень С-реактивного белка, лимфопения, нейтрофилёз, повышенный уровень ферритина, гипоальбуминемия, повышенный уровень АЛТ, анемия, тромбоцитопения и повышенный уровень Д-димера.

В отделение реанимации было госпитализировано 80% пациентов. В лекарственной терапии применялся внутривенный иммуноглобулин (77%) у 21% пациентов было проведено второе введение препарата. Лечение системными глюкокортикоидами получали 49% пациентов, генно-инженерные препараты получили 38 пациентов (21%) (ингибитор интерлейкина-6 – 8%, анакинра – 13%),

антикоагулянтная терапия проводилась 47% пациентов, а 48% больных получали вазоактивную поддержку.

Одно из крупных исследований, включающее 570 детей (55,4% из которых составляли мальчики), было проведено в разгар пандемии S. Godfred-Cato и соавт. в США [54]. Средний возраст пациентов – 8 лет (от 2 недель до 20 лет). По расовой принадлежности 40,5% были латиноамериканцами, 33,1% – афроамериканцами, 13,2% составляли неиспаноязычные пациенты европеоидной расы. Среди сопутствующих заболеваний преобладало ожирение (у 30,5% латиноамериканцев, 27,5% афроамериканцев и 6,6% белых пациентов). Частыми симптомами были боль в животе (61,9%), рвота (61,8%), кожная сыпь (55,3%), диарея (53,2%), гипотензия (49,5%) и покраснение конъюнктивы (48,4%). У большинства пациентов отмечалось поражение желудочно-кишечного тракта (90,9%), сердечно-сосудистой системы (86,5%), кожи (70,9%). Весьма часто у пациентов с МВС-Д развивались тяжелые осложнения, включая сердечную недостаточность (40,6%), шок (35,4%), миокардит (22,8%), дилатацию или аневризму коронарных артерий (18,6%) и острое поражение почек (18,4%). Более половины пациентов (63,9%) были госпитализированы в отделение интенсивной терапии, что подтверждает быстрое прогрессирование заболевания. У подавляющего большинства пациентов (99,1%) регистрировались положительный результат ПЦР теста или наличие антител к SARS-CoV-2 (анти-SARS-CoV-2), 46,1% имели только анти-SARS-CoV-2, а 25,8% – только положительные результаты ПЦР. У 86% пациентов наблюдалось поражение четырех и более систем.

Исследователи разделили пациентов на 3 основных класса, по спектру проявлений заболевания. У 203 (35,6%) пациентов в группе 1 класса отмечалось наибольшее количество пораженных органов (48,8% составили дети с вовлечением 6 и более органов), включая сердечно-сосудистую систему (100,0%) и желудочно-кишечный тракт (97,5%). В сравнении с другими классами в первом классе чаще наблюдались боли в животе, шок, миокардит, а также лимфопения, значительно повышался уровень С-реактивного белка (СРБ), ферритина,

тропонины, NT-proBNP (N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид). Почти у всех пациентов этой группы (98,0%) обнаруживались анти-SARS-CoV-2 на фоне наличия или отсутствия положительного ПЦР теста. Клиническая картина этих пациентов более всего соответствовала критериям МВС-Д.

Во второй класс вошли 169 (29,6%) пациентов, у 76,3% которых наблюдались респираторные проявления (кашель, одышка, пневмония или ОРДС), что укладывалось в картину COVID-19 или сочетания COVID-19 и МВС-Д. Частота положительного ПЦР SARS-CoV-2 теста в этой группе была существенно выше (84%), чем в группах 1 и 3. У пациентов этой группы оказалась самая высокая летальность (5,3%).

Третий класс составили 198 (34,7%) пациентов, средний возраст которых (6 лет) был меньше, чем у пациентов класса 1 (9 лет) или класса 2 (10 лет). У детей в этой группе детей наиболее часто встречались кожная сыпь (62,6%) и поражение слизистых (44,9%). Аневризма и дилатация коронарных артерий (18,2%) встречалась чаще, чем в классе 2 (15,8%), но реже, чем у пациентов первого класса (21,1%). В то же время пациенты из данной группы чаще соответствовали критериям БК (6,6%), чем пациенты класса 1 (4,9%) и класса 2 (3,0%), сопутствующие заболевания (шок, миокардит, признаки воспаления) у них встречались реже. Среди пациентов этой группы только 63,1% имели положительный SARS-CoV-2 тест и только у 33,8% – серологическое подтверждение и положительный результат RT-PCR.

Большой интерес представляет и многоцентровое национальное исследование, проведённое в Италии [57]. Авторы также сравнивают МВС-Д с болезнью Кавасаки. В исследование было включено 149 пациентов (96 пациентов с БК и 53 пациента с МВС-Д). Дети с МВС-Д были значительно старше (средний возраст – 7 лет) чем пациенты с болезнью Кавасаки (2 года). Вовлечение кожи и слизистых оболочек, конъюнктивит были более частыми в группе БК. В то время как, поражение желудочно-кишечного тракта и дыхательной системы чаще отмечалось у больных МВС-Д. Значимо чаще у пациентов с МВС-Д имели место

признаки вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (вГЛГ) (18,4% против 1,2%). Пациенты с МВС-Д также чаще нуждались в госпитализации в ОРИТ (23,1% против 1,1%, соответственно). Медиана продолжительности пребывания в стационаре у пациентов с МВС-Д была несколько более длительной (12 дней) нежели у детей с болезнью Кавасаки (10 дней). Летальных исходов в обеих группах отмечено не было. Среди лабораторных признаков, в данном исследовании были отмечены следующие различия: уровень тромбоцитов в среднем был значимо ниже у пациентов с МВС-Д (186 против $402,5 \pm 10^9/\text{л}$), а уровень СРБ, напротив был выше в данной группе пациентов (242 мг/л против $96,6$ мг/л), уровень тропонина у детей с МВС-Д был в 42 раза выше (168 нг/л против 4 нг/л), также значимые отличия были отмечены в уровне ферритина, который составил $563,8$ нг/мл у пациентов с МВС-Д и 227 нг/мл в группе больных БК, соответственно. Поражение сердца было выявлено у 77 пациентов: у 35 был миокардит (60,4% – МВС-Д против 3,1% – БК), у 21 перикардит (26,4% – МВС-Д против 7,3% – БК), у 19 – недостаточность клапанов сердца (24,5% – МВС-Д vs 6,3% – БК), у 34 отмечались аномалии коронарных артерий (13,2% – МВС-Д vs 28,1% – БК), у 20 пациентов были признаки сердечной недостаточности (35,8% – МВС-Д vs 1% – БК), у 21 пациента отмечалась гипотензия/шок (37,8% – МВС-Д vs 1% – БК). В лечении 128 больных получали внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ), 69 глюкокортикоиды, 123 ацетилсалициловую кислоту (АСК), 4 – гидроксихлорохин, 9 – анакинру и 1 – тоцилизумаб, 6 – противовирусные средства, 93 – антибиотики, 16 – вазоактивные вещества и 27 – гепарин. У пациентов с болезнью Кавасаки чаще применяли ВВИГ (81,3% vs 66% – МВС-Д) и АСК (71,9% vs 43,4% – МВС-Д), а глюкокортикоиды, напротив, были терапией выбора у многих больных с МВС-Д (56,6% против 14,6% при БК)).

В России также проводятся исследования посвящённые изучению МВС-Д, от описания клинических случаев до крупных многоцентровых оригинальных исследований, публикуются обзорные статьи [58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65].

Так, например, Новикова Ю.Ю. с соавторами представили исследование, включившее 245 детей с МВС-Д, средний возраст которых составил 8 лет, 57,1%

из которых были мальчики. Критериям полной или неполной болезни Kawasaki соответствовало 53,1% больных. У 66,1% пациентов имелись признаки поражения сердца и сосудов, у 66,1% – симптомы поражения ЖКТ, мочевыделительной системы у 29,4% пациентов, дыхательной системы — у 19,6%; у 19,5% пациентов отмечен синдром активации макрофагов. В терапии использовались глюкокортикостероиды (97,6%), антикоагулянты (93,9%), ВВИГ (34,7%), биологическую терапию тоцилизумабом получили 15,1% пациентов, вазопрессорная поддержка потребовалась у 31,8%, также 2,4% больных нуждались в проведении ИВЛ. В отделение реанимации и интенсивной терапии были госпитализированы 47,8% пациентов.

Определённый интерес представляют исследования, проведённые в Турции [66, 67, 68]. Одним из самых любопытных, пожалуй, является исследование Otayener G. с соавт., в котором проводится сравнение характеристик пациентов с МВС-Д, болезнью Kawasaki и синдромом активации макрофагов (СМ) при системном ювенильном идиопатическом артрите (сЮИА) [68]. Всего в исследование было включено 154 пациента с диагнозом МВС-Д, 59 пациентов с диагнозом болезнь Kawasaki и 31 пациент с сЮИА-СМ. Среди пациентов с МВС-Д 65,6% были мужского пола и 34,4%, соответственно, женского, средний возраст пациентов составил 8,2 лет. У всех пациентов с МВС-Д была лихорадка, также часто отмечались признаки поражения ЖКТ (72,7%), конъюнктивит (61,6%), сыпь (60,3%) красные потрескавшиеся губы (51,9%), респираторные симптомы (40,3%). Поражение миокарда встречалось у 25,3% пациентов, дилатация коронарных артерий у 16,2%, а аневризмы лишь у 1,3% пациентов. Среди лабораторных изменений имела место тромбоцитопения у 37,7%, у 96,7% был повышен уровень СРБ, при этом СОЭ была повышена у 64,3%, а ферритин у 48,7%. Также уровень прокальцитонина был повышен у 99,1% пациентов, у 69,4% больных имела место гипоальбуминемия. Уровень Д-димера был повышен у 40,9% больных с МВС-Д. Среднее время госпитализации составило 8 дней, 35,7% пациентов были госпитализированы в ОРИТ. Все пациенты получали внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ), а 12,3% пациентов потребовалась вторая

доза ВВИГ. Лечение метилпреднизолоном получали 73,4% больных, 11% пациентов получали противовоспалительную дозу ацетилсалициловой кислоты (АСК), а 72% пациентов получали профилактическое лечение низкомолекулярным гепарином (НМГ), и все они были выписаны с рекомендацией продолжать терапию АСК. Инотропные средства потребовались 35,7% пациентов. Также некоторым пациентам была назначена терапия ГИБП: блокатор ИЛ-1 (анакинра) получали 30,5% пациентов, а анти-ИЛ-6 (тоцилизумаб) – 2,6%. В кислородотерапии нуждались 27,9% пациентов, а 11,7% потребовалась искусственная вентиляция лёгких.

При сравнении пациентов с МВС-Д с другими группами были отмечены следующие отличия: медиана возраста пациентов с МВС-Д (8,2 лет) была выше, чем у пациентов с БК (3 года), но ниже, чем у пациентов с сЮИА-САМ (12 лет). Конъюнктивит наблюдался у 61,6% пациентов с МВС-Д, у 91,5% пациентов с БК и не был отмечен у больных сЮИА-САМ, как и изменения губ, которые при МВС-Д имели место в 51,9% случаев, а при БК в 77,9%. Гепатомегалия и спленомегалия реже выявлялись у пациентов с МВС-Д, по сравнению с пациентами болезнью Кавасаки с сЮИА-САМ. Поражение сердца чаще отмечалось у пациентов с МВС-Д (50,6%), чем у пациентов с БК (27,1%) и сЮИА-САМ (25,8%).

Миокардит был отличительной чертой у пациентов с МВС-Д (25,3%), по сравнению с пациентами с болезнью Кавасаки (0%) и сЮИА-САМ (12,9%). Частота поражения КА составила 17,5% у пациентов с МВС-Д и 20,3% при БК. Неврологическая симптоматика была отмечена у пациентов с МВС-Д (22,1%) несколько чаще, по сравнению с пациентами с БК (8,5%) и сЮИА-САМ (9,7%). Пациенты с МВС-Д имели более низкий уровень тромбоцитов ($173 \times 10^9/\text{л}$), чем пациенты с БК ($355 \times 10^9/\text{л}$), но не отличались от пациентов с сЮИА-САМ ($176 \times 10^9/\text{л}$). Медиана СРБ у пациентов с МВС-Д (121 мг/л) была наивысшей, тогда как у пациентов с БК она составила 64 мг/л и 100 мг/л у больных с сЮИА-САМ. Уровень ферритина был выше у пациентов с сЮИА-САМ (10442 нг/мл). Пациенты с МВС-Д (440 нг/мл) имели более высокий уровень ферритина, по

сравнению с группой БК (170 нг/мл). Уровни Д-димера были выше у пациентов с МВС-Д (2,7 мкг/мл), чем у пациентов с БК (1,7 мкг/мл), и ниже, чем у пациентов с сЮИА-САМ (5,4 мкг/мл).

Самое крупное оригинальное исследование было проведено в США и опубликовано в декабре 2021 года [56]. Оно включило в себя данные о 4470 случаях МВС-Д, зафиксированных в разных штатах страны. Средний возраст пациентов составил 9 лет, 59,9% были мужского пола. По этническому составу 31,1% были неиспаноязычными чернокожими, 30,6% латиноамериканцами и 28,9% неиспаноязычными белыми. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были ожирение (25,1%) и хронические заболевания легких, включая астму (9,6%). У всех пациентов была лихорадка, средняя продолжительность которой составила 5 дней. Наиболее распространенными клиническими симптомами были боль в животе (68,5%), рвота (66,6%), сыпь (55,2%), конъюнктивит (55,4%), диарея (53,8%) и гипотензия (51,7%), а шок был зафиксирован у 45,1% пациентов. Сердечная дисфункция была зафиксирована у 30,9% пациентов, перикардальный выпот у 22,1%, а дилатация/аневризмы коронарных артерий в 16,7% случаев.

Среди лабораторных изменений имели место повышение уровней СРБ (99,3%), Д-димера (92,3%), ферритина (87,2%). Также у 80,8% пациентов был отмечен повышенный уровень ИЛ-6. Достаточно характерным признаком была и тромбоцитопения (42,3%). Повышение уровня тропонина было отмечено у 52,7% пациентов. Пациентам во время госпитализации обычно вводили внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) (84,4%), стероиды (76,7%) и иммуномодуляторы (20,9%).

Схожие исследования проводились и в других странах мира: Испании [69], Индии [70, 71, 72], Пакистане [73], Иране [74], Чили [75], Саудовской Аравии [76], Польше [77, 78], ЮАР [79, 80] и др.

Также, суммировать и систематизировать данные о клинико-лабораторных изменениях, характерных для мультисистемного воспалительного синдрома, могут помочь обзорные статьи, включившие в себя данные из многих

оригинальных исследований из разных стран, посвящённых этой теме [81, 82, 83, 84, 85, 86, 87].

Целью работы Т. Radia с соавторами явилась оценка зарегистрированных случаев заболевания у детей и подростков, на основе анализа 35 документально подтвержденных исследований, связанных со случаями МВС-Д (783 пациента) в период с марта по июнь 2020 года [84]. Средний возраст пациентов составил 8,6 лет (3 месяца – 20 лет). У пациентов с МВС-Д отмечалась высокая частота желудочно-кишечных симптомов (71%), включая боль в животе (34%) и диарею (27%), лихорадка была отмечена во всех 783 случаях (100%). Кашель и респираторный дистресс-синдром были зарегистрированы в 4,5% и 9,6% случаев, соответственно. В крови отмечалась нейтрофилия в 345/418 (83%) случаях и высокий уровень СРБ в 587/626 (94%). Инфекция SARS-CoV-2 была идентифицирована у 362/619 (59%) пациентов (серология или ПЦР), однако только в 41% случаев наблюдались легочные изменения при визуализации грудной клетки. Тяжесть заболевания была высокой: 68% пациентов нуждались в интенсивной терапии, 63% – в инотропной поддержке, 244/783 (28%) пациента нуждались в той или иной форме респираторной поддержки. Стратегии лечения включали ВВИГ (63%) и ГКС (44%), 29 пациентов получали инфликсимаб, 47 – антагонист рецепторов ИЛ-1 и 47 – антагонист рецепторов ИЛ-6. Было зарегистрировано 12/783 (1,5%) летальных исходов. Схожие данные были получены и в обзоре Mubbasheer A. с соавторами, где были проанализированы 39 исследований, включавших информацию о 662 пациентах [85]. Госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии потребовалась 470 детям (71,0%), при этом было зарегистрировано 11 летальных исходов (1,7%). Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила $7,9 \pm 0,6$ дней. Наиболее частыми клиническими проявлениями были лихорадка (100%, $n = 662$), боль в животе или диарея (73,7%, $n = 488$) и рвота (68,3%, $n = 452$). Сывороточные воспалительные, коагуляционные и сердечные маркеры были значительно повышены. Искусственная вентиляция легких и экстракорпоральная мембранная оксигенация были необходимы 22,2% ($n = 147$) и 4,4% ($n = 29$) пациентам,

соответственно. Изменения на ЭХО-КГ наблюдались у 314 из 581 человека (54,0%), пониженная фракция выброса отмечалась в 45% случаев, признаки перикардита в 22%, аневризмы коронарных артерий имели место в 8,1% случаев. В терапии применялся ВВИГ ($n = 506$, 76,4%), кортикостероиды ($n = 347$, 52,3%), ингибиторы ИЛ-1 и ИЛ-6 применялись в 56 (16,8%) и 40 (6,0%) случаев, соответственно.

L. Hoste с соавторами включили в обзор информацию из 68 исследований, содержащих данные о 953 пациентах с МВС-Д [86]. Средний возраст пациентов составил 8 лет, 58,9% были мальчиками. Среди клинических проявлений практически у всех пациентов отмечалась лихорадка (99,4%), средняя продолжительность которой составила около 5 дней. У большинства (85,6%) больных были желудочно-кишечные симптомы, представленные в основном болью в животе (58,4%), рвотой (57,5%) и диареей (50,4%). Сердечно-сосудистые проявления были обнаружены у 79,3% пациентов и представлены тахикардией (76,7%), гемодинамическим шоком или гипотензией (59,9%), миокардитом (41,4%), поражением перикарда с обнаружением выпота в его полости (22,3%) коронарной дилатацией (11,6%) или аневризмами (10,3%). В половине случаев (50,3%) отмечались также респираторные симптомы.

Четверть пациентов (23,3%) соответствовали критериям полной БК, а 24,1% удовлетворяли критериям неполной БК. Среди симптомов, характерных для БК, наиболее часто встречались полиморфная сыпь (54,9%) и негнойный конъюнктивит (49,8%).

Среди лабораторных изменений отмечалось повышение уровня воспалительных маркеров: СРБ (медиана – 249 мг/л), ферритин (910 мкг/л). У 42,3% пациентов отмечалась тромбоцитопения. Также у большинства пациентов отмечалось повышение уровня цитокинов: ИЛ-6 (244,5 пг/мл). Помимо воспалительных параметров, были значительно повышены маркеры свертывания крови, включая Д-димер (3750 нг/мл) и фибриноген (640 мг/дл).

В лечении 75,9% получали ВВИГ. Повторное введение ВВИГ потребовалось в 11,0% случаев. Системные кортикостероиды назначались у

56,8% больных. Ацетилсалициловая кислота использовалась у 52,3% пациентов. Гепарин (46,0%) был препаратом выбора для антитромботической терапии. Биологическую терапию получали 16,3% детей с МВС-Д, в том числе антагонист ИЛ-1 (анакинра) (7,6%), ингибиторы интерлейкина-6 (тоцилизумаб/силтуксимаб (6,7%), и в меньшей степени ингибиторы ФНО-альфа (инфликсимаб) (2,3%). Почти три четверти пациентов нуждались в наблюдении в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (73,3%). Среднее время госпитализации составило 8 дней.

Описано восемнадцать летальных исходов (1,9%) [44, 46, 48, 51, 52, 53, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94], среди которых 16,7% пациентов были младше 1 года, 50% были в возрасте 5–12 лет, а 33,3% были старше 13 лет. Все зарегистрированные летальные исходы, кроме одного [93], были связаны с шоком и/или дисфункцией миокарда.

Еще более широкий анализ был представлен М. О. Santos с соавторами, включившими в свое исследование данные о 2144 случаях МВС-Д из 98 оригинальных исследований [87]. Больше половины пациентов были мужского пола (58%). Среди клинических проявлений были отмечены лихорадка (100%), неспецифические симптомы поражения ЖКТ (82%), боль в животе (68%), рвота (66%), диарея (58%), респираторные симптомы (39%), неврологические симптомы (28%), конъюнктивит (54%), сыпь (59%), боль в горле (20%), гипотония/шок (60%). Поражение сердца было отмечено у 66% пациентов. В отделение реанимации и интенсивной терапии госпитализировались 76% пациентов. В лечении пациентов с МВС-Д в основном использовали ВВИГ (84%), ГКС (64%), ГИБП (27%). Летальный исход был зафиксирован в 2% случаев. Суммарная характеристика пациентов с МВС-Д по данным представленных выше исследований представлена в таблице 1.2.

Таблица 1.2 - Клинические и лабораторные проявления МВС-Д по данным литературы [95]

Признаки	Частота (%)
Стойкая лихорадка (средняя продолжительность от 4 до 6 дней)	100
Желудочно-кишечные симптомы (боль в животе, рвота, диарея)	60 – 100
Сыпь	45 – 76
Конъюнктивит	30 – 81
Поражение слизистых	27 – 76
Неврологические симптомы (головная боль, вялость, спутанность сознания)	29 – 58
Респираторные симптомы (тахипноэ, затрудненное дыхание)	21 – 65
Боль в горле	10 – 16
Миалгии	8 – 17
Отёки рук/ног	9 – 16
Лимфаденопатия	6 – 16
Шок	32 – 76
Соответствие критериям полной БК	22 – 64
Дисфункция миокарда (по эхокардиограмме или повышенному уровню тропонина)	51 – 90
Аритмия	12
Острая дыхательная недостаточность, требующая неинвазивной или инвазивной вентиляции	28 – 52
Острое повреждение почек	8 – 52
Серозит (небольшие плевральные, перикардальные и асцитические выпоты)	24 – 57
Гепатит или гепатомегалия	5 – 21
Энцефалопатия, судороги, кома или менингоэнцефалит	6 – 7

Продолжение таблицы 1.2

Лабораторные изменения	Частота (%)
Лимфоцитопения	80 – 95
Нейтрофилез	68 – 90
Анемия	70
Тромбоцитопения	31 – 80
Повышение СРБ	90 – 100
Повышение СОЭ	75 – 80
Повышение Д-димера	67 – 100
Повышение фибриногена	80 – 100
Повышение ферритина	55 – 76
Повышение прокальцитонина	80 – 95
Повышение ИЛ-6	80 – 100
Повышение тропонина	50 – 90
Повышение BNP или NT-про-BNP	73 – 90
Гипоальбуминемия	48 – 95
Повышение трансаминаз	62 – 70
Повышение ЛДГ	10 – 60
Гипертриглицеридемия	70
Результаты ЭХО-КГ	
Поражение миокарда	31 – 58
Дилатация/аневризмы КА	8 – 38

1.4. Критерии диагностики МВС-Д

В настоящее время ведётся немало исследований, посвящённых изучению мультисистемного воспалительного синдрома, в том числе уже предложено несколько версий диагностических критериев для данного состояния (критерии World Health Organization, 2020 [96]; критерии Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2020 [97]; критерии Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH), 2020 [98]).

В России чаще используются критерии ВОЗ [96], включающие:

1. Возраст от 0 до 19 лет;
2. Лихорадка в течение ≥ 3 дней;
3. Клинические признаки мультисистемного поражения (по крайней мере 2 из следующих):
 - Сыпь, двусторонний негнойный конъюнктивит или признаки воспаления кожи и слизистых (полости рта, рук или ног);
 - Гипотензия или шок;
 - Сердечная дисфункция, перикардит, вальвулит или коронарные аномалии (включая эхокардиографические данные или повышенный тропонин/BNP);
 - Признаки коагулопатии (длительные ПТВ или АЧТВ; повышенный уровень Д-димера);
 - Острые желудочно-кишечные симптомы (диарея, рвота или боль в животе).
4. Повышенные маркеры воспаления (например, СОЭ, СРБ или прокальцитонин);
5. Отсутствие других очевидных микробных причин воспаления, включая бактериальный сепсис и синдромы стафилококкового/стрептококкового токсического шока;
6. Признаки инфекции SARS-CoV-2: **Любое из следующих:**
Положительный ПЦР SARS-CoV-2 / Положительные серологические

исследования / Положительный тест на антиген / Контакт с человеком с подтверждённым COVID-19.

В них несколько больше уделяется внимание поражению сердца, нежели в других версиях критериев.

Ниже изложены диагностические критерии CDC [97]:

1. Возраст <21 года;
2. Лихорадка (температура $>38,0^{\circ}\text{C}$ в течение ≥ 24 часов или сообщение о субъективной лихорадке продолжительностью ≥ 24 часов);
3. Лабораторные признаки воспаления (включая, но не ограничиваясь, одним или несколькими из следующих: повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), фибриногена, прокальцитонина, Д-димера, ферритина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) или интерлейкина-6 (ИЛ-6), повышенный уровень нейтрофилов, сниженный уровень лимфоцитов и низкий уровень альбумина);
4. Признаки клинически тяжелого заболевания, требующего госпитализации, с мультисистемным (>2) поражением органов и систем (сердца, почек, дыхательной системы; гематологических, желудочно-кишечных, дерматологических или неврологических нарушений);
5. Отсутствие альтернативных правдоподобных диагнозов;
6. Положительный результат теста на текущую или недавнюю инфекцию SARS-CoV-2 с помощью ПЦР, серологического анализа или теста на антиген; или известный контакт с больным COVID-19 в течение 4 недель до появления симптомов.

Дополнительные комментарии:

- Некоторые люди могут соответствовать полным или частичным критериям болезни Кавасаки, но их следует учитывать, если они соответствуют определению для МБС-Д.
- Нужно рассматривать МБС-Д в случае любой детской смерти с признаками инфекции SARS-CoV-2.

По критериям RCPCH [98] для установления диагноза МВС-Д (PIMS-TS - в английской номенклатуре) необходимо наличие следующих пунктов:

1. Ребенок с постоянной лихорадкой, признаками воспаления (нейтрофилия, повышенный уровень СРБ и лимфопения) и признаками одно- или мультиорганной дисфункции (шок, поражение сердца, дыхательной системы, почек, ЖКТ или неврологические расстройства) с дополнительными признаками. Не исключая детей, удовлетворяющих полным или частичным критериям болезни Кавасаки.
2. Исключение любых других микробных причин, включая бактериальный сепсис, синдромы стафилококкового или стрептококкового шока, инфекции, связанные с миокардитом, такие как энтеровирус.
3. ПЦР-тест на SARS-CoV-2 может быть положительным или отрицательным.

1.5. Эпидемиология мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19 у детей

Пожалуй, ещё рано говорить о достоверной устоявшейся эпидемиологии МВС-Д, однако, к счастью, очевидно, что данное заболевание встречается довольно редко, составляя менее 1% детей с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, и заболеваемость в начале пандемии у детей оценивалась в 2 случая на 100 000 человек [52]. По более недавним оценкам частота случаев МВС-Д составляет 1:4000 детей, перенесших инфекцию COVID-19 [99].

По данным Payne AB, с соавторами заболеваемость МВС-Д на 1 000 000 инфицированных SARS-CoV-2 составила 316 человек, была самой высокой среди детей в возрасте от 6 до 10 лет [100]. Есть сообщения о наличии этнических особенностей в заболеваемости МВС-Д: множество сведений о большом количестве случаев данного заболевания у детей из Европы, Северной и Южной Америки, Африки и Индии [101, 102, 6, 7, 45, 46, 52, 53, 54, 75, 79]. Однако, непропорционально мало сообщений о случаях МВС-Д из стран Азии, в том числе Китая [103], в отличие от болезни Кавасаки, которая, напротив, значительно чаще встречается в азиатской популяции.

Согласно данным некоторых исследователей, течение МВС-Д, по-видимому, зависит от расы и этнической принадлежности, при этом на чернокожих и латиноамериканских детей приходится непропорционально большое количество случаев. В трех больших сериях случаев от 25% до 45% пациентов были чернокожими, от 30% до 40% – латиноамериканцами, от 15 % до 25% - детьми европеоидной расы, и от 3% до 28% были азиатами [52, 53, 92]. В масштабном исследовании Stierman В. с соавторами, посвящённом как раз этническим и расовым различиям при МВС-Д, включившем в анализ информацию о 1382 пациентах с МВС-Д из 31 штата США, было показано, что МВС-Д чаще встречался среди латиноамериканских (139% от ожидаемых) и неиспаноязычных чернокожих детей (183%), и реже среди неиспаноязычных белых (64%) и неиспаноязычных азиатских детей. (48%). Для каждой расовой и этнической группы наблюдаемое количество пациентов с МВС-Д сравнивалось с ожидаемым количеством случаев среди детей с COVID-19 и среди населения в целом в каждом округе каждого штата [104]. Хотелось бы также выделить крупное исследование, сделанное на основе данных о 409 случаях COVID-19 из 5 стран Южной Америки [105]. Это исследование показывает, как правило, более тяжелую форму COVID-19 и большее количество МВС-Д (95/409 (23.2%)) у детей латиноамериканского происхождения, по сравнению с исследованиями из Китая, Европы и Северной Америки, и подтверждает текущие данные о более тяжелой форме заболевания у латиноамериканских/испаноязычных пациентов.

В большинстве исследований отмечается, что дебют МВС-Д наступает, как правило, через 2-4 недели после перенесённой инфекции COVID-19 [6, 46, 52, 53]. Этот срок совпадает со сроками развития приобретенного иммунитета и предрасполагает к мысли, что МВС-Д представляет собой скорее постинфекционное осложнение, нежели тяжёлое проявление острой вирусной инфекции.

1.6. Патогенез мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19 у детей

В настоящее время патофизиология МВС-Д изучена недостаточно.

Предполагается, что в основе синдрома, как и при болезни Кавасаки, лежит нарушение иммунной регуляции с развитием аномального иммунного ответа на вирусный возбудитель с массивной продукцией цитокинов, таких как интерлейкин-1 β (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18 [106, 107]. Точные механизмы, с помощью которых SARS-CoV-2 вызывает аномальный иммунный ответ, до конца неизвестны. Показано, что патофизиологической основой для мультисистемного воспаления в ответ на воздействие вируса SARS-CoV-2 может служить гиперпродукция провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-6 и ИЛ-18; активация молекул миелоидного и лимфоцитарного хемотаксиса (CCL3, CCL4 и CCL11); нарушение факторов местного иммунитета на слизистых оболочках (ИЛ-17A, CCL20, CCL28), а также гиперэкспрессия молекул ICAM-1 (Inter Cellular Adhesion Molecule 1) и Fc- γ рецептора 1 на мембране нейтрофилов и макрофагов [108].

В ряде исследований показано, что у пациентов с МВС-Д есть стойкие антитела класса иммуноглобулина G (IgG), обладающие способностью активировать моноциты [109], вызывать выраженную цитопению (особенно Т-клеточная лимфопения) [106, 107, 110] и активировать CD8⁺ Т клетки [110], что отличается от картины, наблюдаемой при тяжёлом течении острой инфекции COVID-19.

Также предполагается, что специфический S (spike)-белок SARS-CoV-2, обладающий свойствами, схожими с бактериальными суперантигенами (эндотоксином В стафилококка), способен вызвать пролиферацию Т-клеток, индуцируя развитие цитокинового шторма [111, 112, 113, 114].

Иммунологически воспалительная реакция при МВС-Д имеет несколько общих черт с болезнью Кавасаки, однако кардинально отличается от этого состояния в отношении субпопуляций Т-клеток, ИЛ-17A и биомаркеров, связанных с повреждением коронарных артерий [115, 116].

Любопытным является исследование Gruber с соавт., которые обнаружили наличие аутоантител у пациентов с МВС-Д не только против эндотелиальных, но и против желудочно-кишечных и иммунокомпетентных клеток [108]. Опубликованы исследования, показывающие, что в крови пациентов с МВС-Д могут обнаруживаться иммунные комплексы (ИК), состоящие из антител к S-белку и самого белка, вызывающих макрофагальную активацию [112, 116]. Существует предположение, что в основе МВС-Д у детей и тяжелых форм COVID-19 у взрослых лежит механизм NET (Neutrophil Extracellular Traps)-оза, который может спровоцировать сильный цитокиновый шторм и воспаление, приводящие к микротромбозу и необратимому поражению дыхательной системы [117]. В работе Caldarale F. с соавт., были исследованы субклассы лимфоцитов и дендритных клеток, профили хемокинов/цитокинов, проведена оценка медиаторов активности нейтрофилов, миелопероксидазы (МПО) и активных форм кислорода (АФК) у 10 детей с COVID-19 и 9 пациентов с МВС-Д. В результате было показано, что у пациентов с МВС-Д обнаруживались более высокие уровни СРБ, МПО, ИЛ-6 и провоспалительных хемокинов CXCL8 и CCL2 в плазме крови, чем у детей с острой инфекцией COVID-19. Кроме того, у них были обнаружены более высокие уровни хемокинов CXCL9 и CXCL10, в основном индуцируемых интерфероном (IFN)- γ , в отличие у больных с COVID-19, у которых обнаруживался в основном IFN- α в плазме крови. Это наблюдение соответствовало увеличению мРНК ISG15 и IFIT1 в клетках пациентов с COVID-19, в то время как мРНК ISG15 и IFIT1 были обнаружены в МВС-Д на уровнях, сопоставимых со здоровыми детьми. Более того, количественная оценка плазмоцитойдных дендритных клеток (pDCs), которые являются основным источником IFN- α , показала глубокое истощение этого подмножества при МВС-Д [118].

Этот паттерн иммунного ответа наводит на мысль об активации интерферона I типа у детей с COVID-19, в то время как при МВС-Д иммунный ответ характеризуется преимущественно повышением уровня воспалительных

цитокинов и хемокинов CCL2, CXCL8, CXCL9 и CXCL10, которые являются маркерами активного иммунного ответа Th1-типа.

1.7. Механизмы повреждения миокарда при МВС-Д

Механизмы повреждения миокарда при МВС-Д недостаточно хорошо изучены и основываются на сочетании таких факторов, как системное воспаление, острый вирусный миокардит, гипоксия, стрессовая кардиомиопатия и, реже, ишемия, вызванная поражением коронарных артерий (КА) [117]. Сердечная дисфункция может быть результатом комбинации этих механизмов, но, учитывая вариабельность клинической картины, вполне вероятно, что у разных пациентов главенствующими могут оказываться разные механизмы.

Согласно данным многих авторов, повреждение миокарда при инфекции SARS-CoV-2 обусловлено (1) прямым повреждением кардиомиоцитов вирусом, (2) ишемией миокарда вследствие гипоксии, и (3) оглушением миокарда в связи с молниеносным развитием васкулита (шок), действием провоспалительных цитокинов на миокард, возникновением микротромбов [120, 121].

Аутопсийных свидетельств поражения сердца при МВС-Д в литературе практически нет, за исключением нескольких публикаций [122, 123, 124]. М. Dholnikoff, с соавт. сообщили об 11-летней здоровой до этого девочке, из семьи африканских мигрантов, погибшей через сутки от момента госпитализации с признаками МВС-Д, респираторным дистресс-синдромом и кардиогенным шоком [122]. Патоморфологически обнаружен выраженный отек и утолщение эндокарда и миокарда, гистологические признаки миокардита, эндокардита и перикардита с интерстициальными и периваскулярными очагами воспаления и некроза кардиомиоцитов, из тканей сердца выделена РНК SARS-CoV-2. Воспалительные инфильтраты состояли преимущественно из макрофагов CD68 и небольшого количества лимфоцитов CD45+, нейтрофилов и эозинофилов. Кроме того, в лимфоузлах и селезенке были обнаружены признаки гемофагоцитоза, что свидетельствовало о вторичном лимфогистиоцитозе и тяжести цитокинового шторма.

Еще в одной публикации у ребенка 2-х лет с наличием IgM и IgG-антител к SARS-CoV-2, погибшего от МВС-Д через 4 недели после семейного контакта, описаны патоморфологические признаки миокардита (с клеточной инфильтрацией и некрозом кардиомиоцитов) и коронарита. И в этом случае при аутопсии обнаружены гистопатологические признаки гемофагоцитарного синдрома [123].

1.8. Ведение пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с COVID-19 у детей

На данный момент опубликовано несколько рекомендаций по лечению пациентов с МВС-Д. В США 23 июля 2020 года было опубликовано клиническое руководство для пациентов с MIS-C и гипервоспалительными состояниями при COVID-19 с поправками от ноября 2020 г. [125]. Вторая версия была издана в феврале 2021 года [126].

Авторы предложили удобные схемы, характеризующие диагностический путь (рис. 1.3) и рекомендации по лечению (рис. 1.4) при МВС-Д.

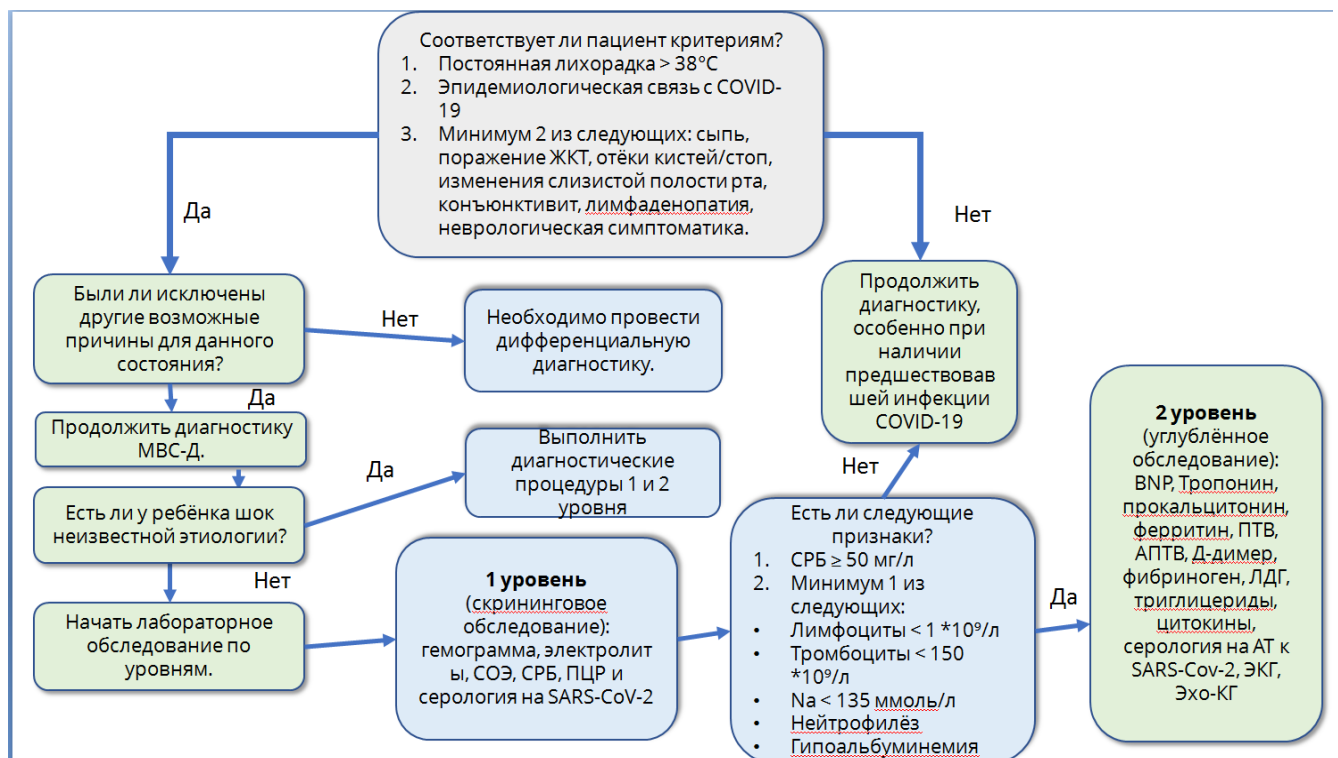


Рисунок 1.3 – Диагностический алгоритм при МВС-Д (ACR)

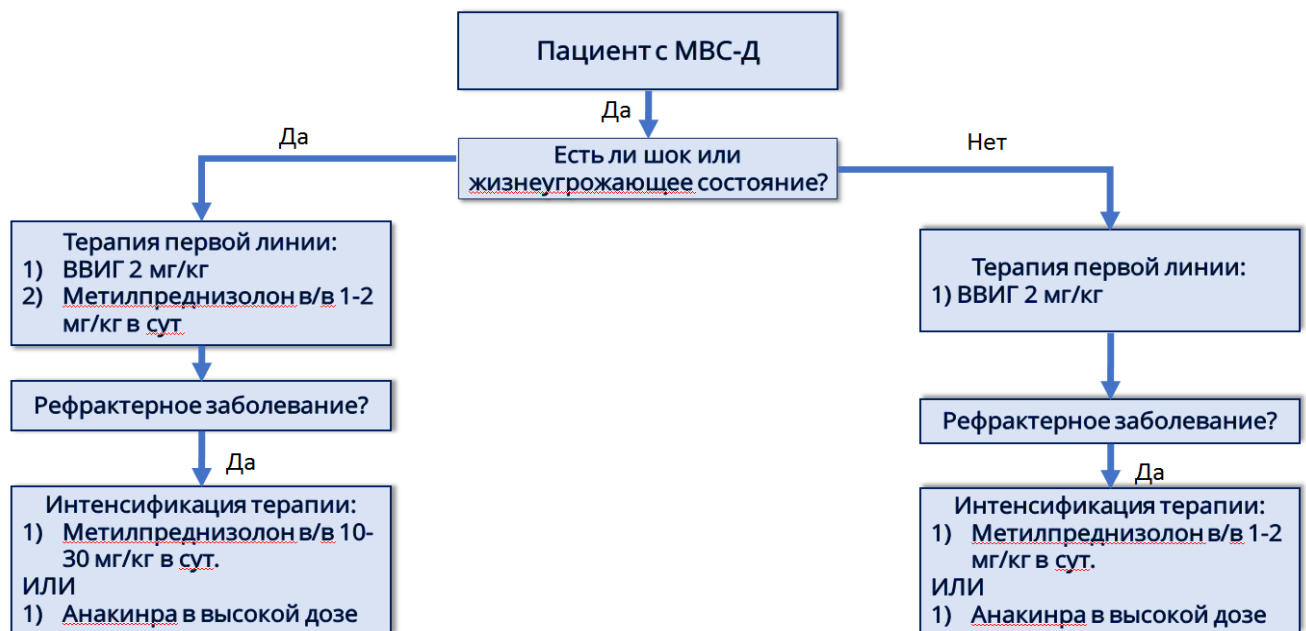


Рисунок 1.4 – Рекомендации по лечению МВС-Д

Также в феврале 2021 года был опубликован Британский национальный консенсус, посвящённый ведению пациентов с МВС-Д [127]. Авторами предложено несколько вариантов подхода к терапии, в зависимости от варианта течения и клинических проявлений МВС-Д.

- При клинической картине, соответствующей критериям полной или неполной болезни Кавасаки, в качестве препарата первой линии рекомендуют использовать внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) в дозе 2 г/кг, а в случае неполного ответа на первую дозу возможно второе введение препарата. В группе высокого риска (дети младше 12 месяцев и дети с изменениями коронарных артерий) рекомендовано раннее внутривенное введение метилпреднизолона (10–30 мг/кг; вместе с ВВИГ).
- Терапией второй линии является внутривенное введение метилпреднизолона (10–30 мг/кг), и его следует рассматривать как следующий вариант лечения детей, которые в течение 24 часов после внутривенного введения иммуноглобулина не дали ответа на терапию, особенно если у них сохраняется лихорадка.
- Биологическую терапию следует рассматривать как вариант третьей линии у детей, которые не реагируют на ВВИГ и метилпреднизолон.

- При фенотипе МВС-Д с неспецифическими проявлениями в качестве терапии первой линии также предлагается рассматривать ВВИГ в дозе 2 г/кг, при наличии возможности для второго введения препарата в случае отсутствия ответа на первую дозу.
- Терапией второй линии также является метилпреднизолон (10–30 мг/кг), и его следует рассматривать как следующий вариант лечения детей, которые в течение 24 часов после внутривенного введения иммуноглобулина не дали ответа на терапию, особенно если у них сохраняется лихорадка.
- Терапией третьей линии должна быть биологическая терапия у детей, не отвечающих на внутривенное введение иммуноглобулина и метилпреднизолона. В отношении предпочтительного биологического агента консенсус не был достигнут. Возможно применение тоцилизумаба, анакинры и инфликсимаба; для всех пациентов выбор биологического агента должен основываться на опыте клинициста.

В октябре 2021 года был опубликован «Клинический протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы» [128], в котором также есть рекомендации по ведению пациентов с МВС-Д:

- Препаратами первого выбора являются глюкокортикостероиды (ГКС): рекомендовано проведение пульс-терапии метилпреднизолоном: суммарная доза из расчета 15–30 мг/кг в/в в течение 3 дней; в качестве альтернативной схемы рекомендовано использование дексаметазона в дозе 10–30 мг/м² (максимальная доза 20 мг/сутки) в/в капельно в течение 3 дней.
 - После проведения пульс-терапии или при наличии признаков гемофагоцитарного синдрома, а также сохраняющейся высокой клинико-лабораторной активности или при наличии поражения ЦНС, рекомендована терапия преднизолоном в дозе 1–1,5 мг/кг в

день до 7 дней или до нормализации СРБ и затем снижение до отмены в течение 2–3 недель.

- Внутривенный иммуноглобулин рекомендовано начинать с дозы 0,3–0,4 г/кг дробно с постепенным увеличением дозы до 1 г/кг (при мультисистемном воспалительном синдроме), при развитии фенотипа синдрома Кавасаки – 2 г/кг в/в при соответствии критериям гемофагоцитарного синдрома.
- Использование ГИБП (тоцилизумаб) рекомендовано в случае высокой активности заболевания, не купирующейся терапией глюкокортикоидами, высоком уровне ИЛ-6:
 - При весе ребенка менее 30 кг: 12 мг/кг в/в
 - При весе ребенка выше 30 кг: 8 мг/кг в/в (максимальная доза 800 мг/сут.)

Из изложенного выше можно сделать заключение о том, что в целом подходы к терапии МВС-Д схожи в разных странах мира с наличием лишь незначительных отличий в том, какой препарат будет считаться терапией первого выбора, а также в выборе биологической терапии.

Также и в рекомендациях ВОЗ [129] по лечению МВС-Д, опубликованных в ноябре 2021 года, был включён пункт о предпочтении использования кортикостероидов в качестве терапии первой линии вместо ВВИГ, а при соответствии пациента критериям как МВС-Д так и БК рекомендовано использование ГКС в сочетании с ВВИГ.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования и общая характеристика пациентов

Исследование носило ретроспективно-проспективный характер и было ограничено временным периодом 2020-2022 гг.

Критерии включения (должны присутствовать все пункты):

1. Возраст от 0 до 18 лет;
2. Лихорадка в течение ≥ 3 дней;
3. Клинические признаки мультисистемного поражения (по крайней мере 2 из следующих):
 - Сыпь, двусторонний негнойный конъюнктивит или признаки воспаления кожи и слизистых (полости рта, рук или ног);
 - Гипотензия или шок;
 - Сердечная дисфункция, перикардит, вальвулит или коронарные аномалии (включая эхокардиографические данные или повышенный тропонин/BNP);
 - Признаки коагулопатии (длительные ПТВ или АЧТВ; повышенный уровень Д-димера).
 - Острые желудочно-кишечные симптомы (диарея, рвота или боль в животе).
4. Повышенные воспалительные биомаркеры (СОЭ, СРБ, или прокальцитонин)
5. Признаки предшествовавшего COVID-19: **Любое из следующих:** Положительный ПЦР SARS-CoV-2 / Положительные серологические исследования / Положительный тест на антиген / Контакт с человеком с подтверждённым COVID-19.

В исследование были включены пациенты с диагнозом «мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19 у детей», находившиеся на стационарном лечении в клинике СПбГПМУ, Детская городская клиническая больница №5 им. Н.Ф. Филатова, клиники НИИ детских инфекций (НИИДИ)

ФМБА России, ЛОГБУЗ «Детская клиническая больница», Санкт-Петербург, а также стационаров Иркутска, Якутска, Калининграда и других городов России. Все пациенты соответствовали диагнозу МВС-Д, согласно критериям ВОЗ [96].

Факт наличия предшествовавшей инфекции COVID-19 подтверждался любым из следующих способов: полимеразная цепная реакция (ПЦР), серологическая диагностика на наличие антител классов иммуноглобулинов (Ig)M, IgG к SARS-CoV-2, наличием факта контакта с лицом с подтверждённой инфекцией COVID-19.

Критерии исключения:

1. Несоответствие критериям включения;
2. Наличие очевидной микробной причины мультисистемного воспаления, включая бактериальный сепсис и синдромы стафилококкового/стрептококкового токсического шока.

Всего в исследование было включено 166 пациентов с МВС-Д, среди которых 99 мальчиков (59,6%) и 67 девочек (40,4%).

Расчёт времени от инфекции COVID-19 до начала МВС-Д проводился по пациентам с клиническими признаками инфекции или положительным ПЦР-тестом. Исследование проводилось в несколько этапов:

I этап: проводилась описательная характеристика пациентов с МВС-Д синдромом.

II этап: разрабатывались критерии дифференциальной диагностики МВС-Д и болезни Кавасаки. В первый этап исследования было включено 72 пациента с диагнозом МВС-Д и 147 пациентов с диагнозом болезнь Кавасаки.

III этап: проводилась оценка характера поражения сердца у пациентов с МВС-Д, поиск ранних предикторов поражения миокарда и разработка критериев для оценки риска поражения миокарда у пациентов с МВС-Д.

IV этап: проводилась идентификация клинических и лабораторных признаков, ассоциированных с поражением ЖКТ у пациентов с МВС-Д. Пациенты были разделены на две группы: с наличием симптомов поражения ЖКТ (n=125) и без них (n=37). Было проведено сравнение клинико-лабораторных

характеристик обеих групп. Параметры, достоверно ассоциированные с поражением ЖКТ, были выделены.

V этап: проводился поиск ранних предикторов тяжёлого течения МВС-Д, ассоциированного с госпитализацией в отделение реанимации и интенсивной терапии. Для оценки факторов, связанных с тяжёлым течением МВС-Д пациенты были разделены на две группы: тех, кто был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии (n=84; 50,6%), и тех, кто не нуждался в госпитализации в ОРИТ (n=82; 49,4%).

Оцениваемые параметры

У всех пациентов оценивались:

- I) демографические характеристики: возраст, пол;
- II) клинические;
- III) лабораторные;
- IV) инструментальные параметры;
- V) проводимая терапия, а также характеристики госпитализации.

Всего в исследование было включено 166 пациентов с МВС-Д, среди которых 99 мальчиков (59,6%) и 67 девочек (40,4%). Средний возраст больных детей в выборке составил 8 лет 2 месяца, минимальный – 4 месяца, максимальный - 17 лет. Наибольшее количество детей были школьного возраста (32,2% - дети в возрасте 8 - 12 лет).

Все пациенты, включённые в исследование имели подтверждение предшествовавшей новой коронавирусной инфекции (положительный результат ПЦР теста из носоглотки на SARS-CoV-2 - у 13% обследуемых пациентов, положительные антитела класса Ig M - у 40,3%, положительные антитела класса IgG – у 97,4%, тесный контакт (семейный или в классе) - 65,6% пациентов).

Мультисистемный воспалительный синдром развивался в среднем через 3-4 недели после перенесённого COVID-19. Расчет проводился по манифестным пациентам с положительным ПЦР-тестом.

2.2. Оценивавшиеся клинические признаки

Среди клинических параметров учитывались признаки поражения ЖКТ (боль в животе, диарея, рвота), дыхательной системы, нервной системы, а также такие симптомы, как лихорадка и её длительность, сыпь, конъюнктивит, красные потрескавшиеся губы, шейная лимфаденопатия, отёки/эритема кистей/стоп, боль в горле, гиперемия задней стенки глотки, яркость слизистых, шелушение пальцев, отёчность лица, гепатомегалия, спленомегалия, артрит/артралгии, гипотония/шок.

2.3. Оценивавшиеся лабораторные и инструментальные параметры

Лабораторные данные были получены при помощи следующих анализаторов:

- Автоматические гематологические анализаторы: DxH800, BeckmanCoulter; MicrosES 60, ABXDiagnosics;
- Автоматический биохимический анализатор Architect c4000, Abbott;
- Автоматический иммуноферментный анализатор Alisei Q.S., Radim.

В клиническом анализе крови оценивался уровень эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

В биохимическом анализе крови оценивались уровни С-реактивного белка (СРБ), ферритина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего белка, альбумина, триглицеридов, креатинина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), тропонина.

Определялись параметры системы свёртывания крови, такие как фибриноген и Д-димер.

Также, определялось наличие признаков гемофагоцитоза при помощи оценки соответствия пациентов известным критериям для данных состояний (HLH-2004 [130], MAS 2005 [131], MAS 2016 [132]), а также подсчёта Hscore [133].

Диагностические критерии HLH-2004 (5 и более из 8):

- а. Лихорадка;
- б. Спленомегалия;

- с. Цитопения, вовлекающая 2 и более ростка периферической крови:
 - i) Гемоглобин < 90 г/л (до 4 недель < 100 г/л),
 - ii) Нейтрофилы $< 1.0 \times 10^9$ л,
 - iii) Тромбоциты $< 100 \times 10^9$ /л;
- d. Гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия (ТГ натощак ≥ 3.0 mmol/l, фибриноген $\leq 1,5$ г/л);
- e. Гемофагоцитоз в костном мозге, селезенке, ЛУ, ЦСЖ. Исключение онкологии;
- f. Снижение или отсутствие активности НК;
- g. Повышение ферритина < 500 мг/мл);
- h. Повышение уровня CD25 (растворимый IL-2 receptor) > 2400 U\L.

Лабораторные критерии 1. Снижение тромбоцитов ($\text{Tr} \leq 262 \times 10^9/\text{л}$) 2. Повышение АСТ (> 59 Ед/л) 3. Снижение лейкоцитов ($\leq 4.0 \times 10^9/\text{л}$) 4. Гипофибриногенемия (≤ 2.5 г/л)	Клинические критерии: 1. Дисфункция ЦНС (дезориентация, раздражительность, летаргия, головные боли, судороги, кома) 2. Геморрагический синдром (повышенная кровоточивость, пурпура, кровотечение со слизистых) 3. Гепатомегалия (≥ 3 см из-под ребра)
Гистопатологические критерии: Доказательство гемофагоцитоза макрофагами в аспирате КМ	
Диагностическое правило: диагноз САМ требует не менее 2 лаб. или 2-3 и более клин. и/или лаб. критериев. Исследование КМ (гемофагоцитоз) рекомендовано только в сомнительных случаях.	

Рисунок 2.1 – Предварительные диагностические критерии САМ, осложняющего системный ювенильный идиопатический артрит (СЮИА)

Финальные критерии САМ у пациентов с ЮИА (2016):

Лихорадка и гиперферритинемия > 684 нг/л в сочетании как минимум с двумя критериями:

- 1. Снижение уровня тромбоцитов $< 181 \times 10^9$ /л;
- 2. Повышение уровня АСТ > 50 Ед/л;
- 3. Повышение уровня триглицеридов > 160 мг/дл ($> 1,75$ ммоль/л);
- 4. Снижение уровня фибриногена ≤ 360 мг/мл (3,6 г/л).

HScore представляет собой балльную систему оценки вероятности гемофагоцитоза. Методика его расчёта представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1 — Методика расчёта Hscore

Параметр	Hscore (баллы)
Лихорадка (°C)	0 (<38,4), 33 (38,4-39,4) или 49 (>39,4)
Органомегалия	0 (нет), 23 (гепатомегалия или спленомегалия) или 38 (гепато- и спленомегалия)
Цитопения	0 (один росток кроветворения), 24 (2 ростка) или 34 (3 ростка)
Ферритин, нг/мл	0 (<2000), 35 (2000-6000) или 50 (>6000)
Триглицериды, ммоль/л	0 (<1,5), 44 (1,5-4,0) или 64 (>4,0)
Фибриноген, г/л	0 (>2,5) или 30 (≤2,5)
Гемофагоцитоз в биоптате костного мозга	0 (нет) или 35 (да)
АСТ, Ед/л	0 (<30) или 19 (≥30)
Известная иммуносупрессия	0 (нет) или 18 (да)

Среди инструментальных исследований основным было ЭХО-КГ, учитывались признаки поражения миокарда, наличия перикардального выпота, дилатации коронарных артерий, наличия их аневризм.

2.4. Оценка проводившейся терапии

При оценке проводившейся терапии учитывалось в первую очередь использование препаратов из следующих групп: глюкокортикостероиды, внутривенный иммуноглобулин (а также факт его повторного введения), ацетилсалициловая кислота, генно-инженерные биологические препараты.

Также оценивался факт госпитализации в отделение интенсивной терапии и длительность госпитализации в целом.

2.5. Методы статистической обработки данных

Анализ полученных данных выполнен с применением пакета статистических программ STATISTICA, версия 10.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля). Сравнение качественных показателей осуществлялось с применением критерия Пирсона χ^2 . Сравнение количественных показателей осуществлялось при помощи критерия Манн-Уитни. Способность каждого признака дифференцировать пациентов с бинарными признаками оценивали при помощи анализа чувствительности и специфичности. Для количественных переменных рассчитывались отрезные значения при помощи AUC-ROC-анализа (AUC – area under the curve – «площадь под кривой») с определением 95% доверительного интервала (ДИ), расчетом отношения шансов (ОШ) без учета времени развития интересующих событий с применением таблиц 2×2. У каждого исследуемого параметра оценивались чувствительность (Se) и специфичность (Sp). Независимые предикторы устанавливали при помощи бинарной логистической регрессии путем включения в анализ количественных и качественных показателей, связанных с зависимой переменной. В многофакторный регрессионный анализ включались параметры, имевшие клиническое значение и статистическую достоверность. Из параметров многофакторной регрессионной модели учитывали коэффициент детерминации (R^2). Статистически значимыми считали различия или связи при $p < 0,05$.

Коэффициенты, полученные в результате этого множественного логистического регрессионного анализа, использовались для присвоения баллов для построения диагностических алгоритмов. Для каждой переменной, которая была в значительной степени связана с результатом логистической регрессии, правило заключалось в том, чтобы умножить значение бета для каждого диапазона на 100 и округлить до ближайшего целого числа.

2.6 Этическая экспертиза

Исследование одобрено этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (протокол №

03/09 от 22.03.2021) на предмет соответствия положениям Хельсинкской декларации о правах пациента. Исследование заключалось в работе с историями болезни и результатами лучевых методов исследования. Все данные были представлены в анонимизированном виде. В каждой истории болезни имелось подписанное законными представителями информированное согласие, позволяющее использовать данные истории болезни в научных исследованиях при условии сохранения анонимности.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Общая характеристика пациентов с МВС-Д

В обследуемой группе преобладали пациенты мужского пола (59,6%), средний возраст больных детей в выборке составил 8 лет 2 месяца, минимальный – 4 месяца, максимальный - 17 лет. Распределение по возрастным группам представлено на рисунке 3.1.

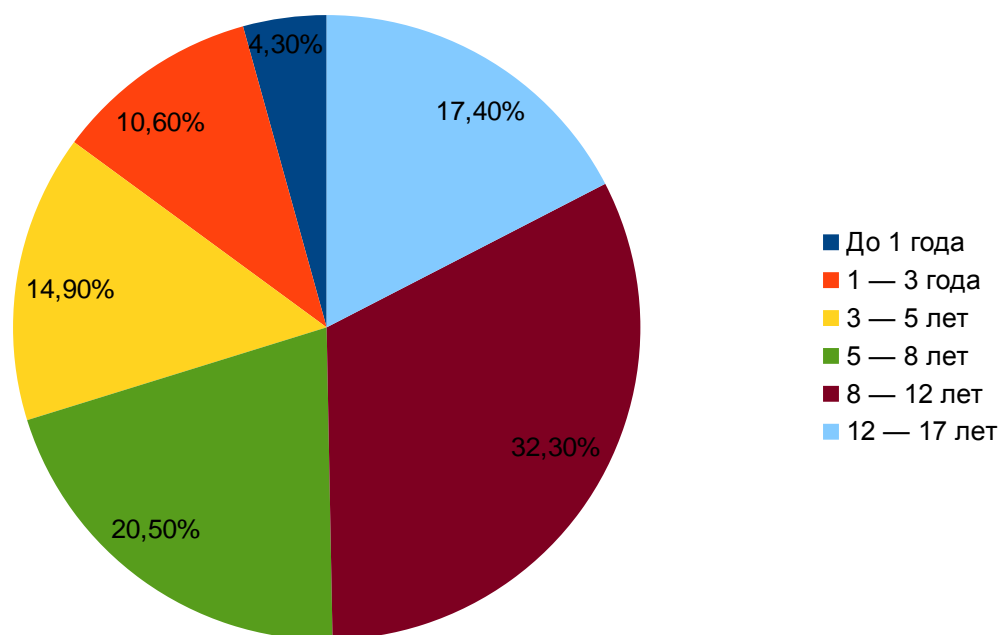


Рисунок 3.1 — Распределение пациентов с МВС-Д по возрастным группам

Предшествующая новая коронавирусная инфекция была идентифицирована следующими способами: положительный ПЦР тест из носоглотки на SARsCoV2, обнаружен у 13% обследуемых пациентов, положительные антитела класса IgM, выявлены у 40,3%, положительные антитела класса IgG – у 97,4%, тесный контакт (семейный или в классе) имели 65,6% пациентов.

Среди пациентов с положительным ПЦР тестом на SARS-CoV-2 манифестная новая коронаврисуная инфекция была выявлена у 77,8% и представлена следующими симптомами: лихорадка, кашель, anosmia, боль в горле, ломота в теле, иногда — пневмония.

МВС-Д развился в среднем через 3-4 недели после новой коронавирусной инфекции. Расчет был сделан по манифестным пациентам с положительным ПЦР-тестом.

Все пациенты были госпитализированы в многопрофильные стационары с диагнозами направления «иерсиниоз», «острый гастроэнтерит неясной этиологии», «ОРВИ», «инфекционный мононуклеоз», «болезнь Kawasaki», «генерализованная вирусно-бактериальная инфекция» в среднем через 4 дня от начала лихорадки.

Диагностическим критериям полной болезни Kawasaki соответствовали 43,4% пациентов, а из оставшихся 40% соответствовали неполным критериям.

Клиническая характеристика пациентов с МВС-Д

Наиболее часто встречавшимися клиническими признаками у пациентов с МВС-Д были лихорадка (100%), конъюнктивит (84,9%), сыпь (78,9%), лимфаденопатия (66,9%), симптомы поражения ЖКТ (77,2%), сердечно-сосудистой системы (50%), центральной нервной системы (47,8%).

Лихорадка носила фебрильный характер, плохо снижалась на фоне антипиретиков. Многие пациенты нуждались в приеме антипиретиков каждые 4-6 часов. Средняя продолжительность лихорадки у пациентов с МВС-Д составила 9 дней от момента дебюта заболевания.

Поражения глаз были представлены инъекцией сосудов склеры, гиперемией конъюнктивы, негнойным конъюнктивитом. У многих пациентов отмечался типичный периорбитальный отёк с легкой гиперемией, цианозом и шелушением кожи.

Лимфаденопатия фиксировалась у 66,9% пациентов, чаще шейная, подмышечная или паховая, симметричная. Лимфоузлы увеличены не более 2-3 см, безболезненные или малоболезненные при пальпации, без изменения кожи или мягких тканей над ними, не спаянные между собой.

Поражение кожи проявлялось обширной эритемой, сливными пятнистыми элементами сыпи на фоне гиперемии кожи. В редких случаях, при развитии васкулопатии, имели место ишемические некрозы (6,6%).

Поражение ЖКТ было представлено такими симптомами, как боль в животе, рвота, диарея (77,2%), перитонеальная симптоматика, потребовавшая проведения диагностической лапароскопии (1,8%) и удаления малоизмененного червеобразного отростка у 3 больных (1,8%). Имело место поражение дыхательной системы (49,4%): плеврит, острый респираторный дистресс-синдром, инфильтрация легких, изменения по типу «матового стекла» при компьютерной томографии. Во многих случаях пациенты нуждались в кислородотерапии (25%). Клинически имела место одышка, ослабление дыхания при аускультации. Хрипы практически не выслушивались у большинства пациентов.

Поражение сердечно-сосудистой системы было представлено следующими симптомами: слабость, вялость, сниженная толерантность к физической нагрузке, снижение артериального давления до уровня артериальной гипотонезии (43,4%) или шока (25,7%). У части пациентов были признаки перикардита (28,8%), имевшие как клинические проявления в виде боли в проекции сердца, наличия тампонады перикарда (2,1%), потребовавшей перикардиоцентеза, развития миокардита с клиникой недостаточности кровообращения (17,3%). У двух пациентов (1,2%) имелась клиника острого коронарного синдрома, сопровождавшегося болью в прекардиальной области, снижением АД, типичными изменениями на ЭКГ, характерными для острого инфаркта миокарда, появлением транзиторной зоны гипокинезии, повышением уровня тропонина в крови.

По данным ЭХО-КГ у трети пациентов были отмечены изменения, характерные для поражения миокарда (30,6%) и перикарда (28,8%), у 15% отмечались изменения коронарных артерий в виде их дилатации или образования аневризм. При ЭКГ исследовании наиболее часто выявлялись снижения вольтажа комплексов (20,1%), синусовая тахикардия (2,1%), брадикардия (1,7%), транзиторные АВ-блокады (2,7%), нарушения процессов реполяризации в виде снижения сегмента ST (22%), ЭКГ признаки острого коронарного синдрома имели место у двух (1,2%) пациентов. Признаки поражения ЦНС были

представлены общемозговой симптоматикой, в виде головных болей, дезориентации, разной степени угнетения сознания от сомноленции до комы, судорожным синдромом, признаками асептического менингита (28,6%), 5 пациентов (3%) нуждались в противосудорожной терапии. Поражение почек было нечастым (28,9%), проявлялось в виде изменений мочевого осадка в виде следовой протеинурии и гематурии. У части пациентов имело место повышение креатинина (23%) внутри нормального диапазона, у 2 (1,2%) пациентов наблюдалось острое повреждение почек с повышением уровня креатинина до 474 мкмоль/л, быстро разрешившееся на фоне терапии кортикостероидами и блокаторами ИЛ-6, позволившей избежать проведения заместительной почечной терапии.

Лабораторные изменения у пациентов с МВС-Д

Среди лабораторных показателей у большинства пациентов отмечалось значимое повышение маркеров воспаления, таких как СОЭ, СРБ, ферритин. Практически все пациенты имели анемию разной степени выраженности, требовавшей гемотрансфузии в 12% случаев. Анемия в большинстве случаев была связана с системным воспалением и гемофагоцитарным синдромом.

Изменения числа лейкоцитов и тромбоцитов зависели от стадии и степени выраженности синдрома. Так у сравнительно легких пациентов без признаков гемофагоцитоза исходно имели место нормальное либо повышенное число тромбоцитов, тогда как пациенты с тяжелым течением заболевания имели в дебюте лейкопению, лимфопению и тромбоцитопению, которые по мере разрешения процесса трансформировались в нейтрофильный лейкоцитоз (40,1%) и тромбоцитоз (38,1%).

У многих пациентов имелись признаки гемофагоцитоза, помимо описанных выше. Так, наиболее часто встречались гипоальбуминемия, гипопротенемия, гиперферритинемия, повышение печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы), повышение ЛДГ (470 Ед/л), (1800 нг/мл), гипофибриногенемия и повышение уровня Д-димера.

Гипоальбуминемия носила многогранный характер и была связана с проявлениями системного воспаления, гемофагоцитоза и синдрома капиллярной протечки (capillary-leak syndrome).

Изменения системы гемостаза были представлены вышеописанными изменениями числа тромбоцитов. Тромбоцитопения была связана как с синдромом активации макрофагов и поглощением мегакариоцитов фагоцитирующими клетками костного мозга, так и расхождением на периферии в структуре ДВС-синдрома. При ранних проявлениях системного воспаления типичными были повышение протромбинового индекса и уровня фибриногена, особенно у пациентов, с не развившимся гемофагоцитозом. Также у этих пациентов имело место повышение Д-димера, как отражение гиперкоагуляции на фоне системного воспаления.

У тяжелых пациентов, развивших в дебюте клинику гемофагоцитоза, имело место снижение уровня протромбина, гипофибриногенемия, связанные как со снижением белково-синтетической функции печени, так и с потреблением факторов свертывания крови в структуре ДВС-синдрома, о чем свидетельствует повышение уровня Д-Димера практически у всех пациентов.

У многих пациентов с признаками гемофагоцитоза отмечалось повышение уровня прокальцитонина при отсутствии доказанной генерализованной инфекции, что вероятнее всего было связано с идентичным цитокиновым профилем пациентов с МВС-Д, имевших признаки гемофагоцитоза и сепсиса.

Более половины пациентов (50,6%) были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии, как правило, в первые трое суток нахождения в стационаре. Основными показаниями к переводу в отделение ОРИТ были системные нарушения гемодинамики (шок, артериальная гипотензия), выраженные дыхательные нарушения, требовавшие кислородной поддержки, поражение ЦНС.

В терапии использовались глюкокортикостероиды (81,5%), препараты низкомолекулярного гепарина (82,8%) с последующим переходом на препараты ацетилсалициловой кислоты (57,1%) и внутривенный иммуноглобулин (44,7%).

9,9% пациентов, получивших ВВИГ, потребовалось повторное введение препарата, а 4,9% пациентов нуждались в биологической терапии блокатором интерлейкина-6. Практически все пациенты получали эмпирическую антибактериальную терапию. В качестве сопроводительной использовались заместительная терапия альбумином, препаратами плазмы, эритроцитарной массы, инфузионная терапия, инотропная поддержка.

Продолжительность пребывания в стационаре составила 4 – 80 дней, средняя длительность госпитализации – 18 дней. Анамнестические и клинико-лабораторные характеристики пациентов представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Характеристики пациентов с МВС-Д

Параметры	Число пациентов (n)	Результат
Демографические показатели		
Возраст, месяцы	166	98 (59; 134)
Пол, мужской, n (%)	99	59,6
Пол, женский, n (%)	67	40,4
Идентификация предшествовавшей инфекции COVID-19		
ПЦР, n (%)	21/162	13
IgM, n (%)	52/129	40,3
IgG, n (%)	148/152	97,4
Семейный контакт, n (%)	55/84	65,5
Клинические проявления новой коронавирусной инфекции, n (%)	42/54	77,8
Клинические признаки		
Время от начала заболевания до госпитализации, дни	166	4 (3; 7)
Лихорадка, n (%)	166	100

Продолжение таблицы 3.1

Параметры	Число пациентов (n)	Результат
Лихорадка, t° С	166	39,7 (39; 40)
Симптомы поражения ЖКТ, n (%)	125/162	77,2
Неврологическая симптоматика, n (%)	77/161	47,8
Боль в горле, n (%)	89/158	56,3
Сыпь, n (%)	123/156	78,9
Конъюнктивит, n (%)	129/152	84,9
Красные потрескавшиеся губы, n (%)	73/148	49,3
Яркость слизистых, n (%)	73/114	64
Респираторные симптомы, n (%)	80/162	49,4
Шейная лимфаденопатия, n (%)	100/154	66,9
Эритема/отёки кистей/стоп, n (%)	93/149	62,4
Шелушение пальцев, n (%)	51/143	35,7
Пастозность лица, n (%)	56/111	50,5
Гепатомегалия, n (%)	94/148	63,5
Спленомегалия, n (%)	59/147	40,1
Артрит/артралгии, n (%)	22/150	14,7
Гипотония/Шок, n (%)	72	43,4
Длительность лихорадки, дни		9 (7; 12)
Соответствие критериям болезни Кавасаки,		
полная, n (%)	72	43,4
неполная, n (%)	38/93	40

Продолжение таблицы 3.1

Параметры	Число пациентов (n)	Результат
Лабораторные показатели		
Эритроциты, $10^{12}/л$		38 (3,4; 4,2)
Гемоглобин, г/л		104 (94; 114)
Лейкоциты, $10^9/л$		16,4 (12,2; 21,8)
Тромбоциты, $10^9/л$		178 (100; 451)
Тромбоцитопения, n (%)	79/165	47,9
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч		41 (28; 52)
Повышение СОЭ, n (%)	150/165	90,9
С-реактивный белок, мг/л		138 (44; 236)
Ферритин, мкг/л		265,0 (102,0; 476,3)
Повышение ферритина, n (%)	69/90	76,7
АЛТ, Ед/л		44,1 (25,0; 74,0)
Повышение АЛТ, n (%)	58/164	51,8
АСТ, Ед/л		51,1 (34,0; 78,0)
Повышение АСТ, n (%)	101/148	68,2
Общий белок, г/л		56,5 (49,0; 63,0)
Альбумин, г/л		29,3 (25,8; 34,0)
Триглицериды, ммоль/л		2,3 (1,7; 3,2)
Повышение триглицеридов, %	41/53	77,4
Креатинин, ммоль/л		55,2 (42,6; 70,0)
Повышение креатинина, %	26/113	23

Продолжение таблицы 3.1

Параметры	Число пациентов (n)	Результат
ЛДГ, Ед/л		470,0 (273,0; 685,0)
Повышение ЛДГ, %	56/94	59,6
Фибриноген, г/л		4,5 (2,6; 6,5)
Д-димер, нг/мл		1800 (751; 3275)
Тропонин, пг/мл		5,1 (1,0; 56,0)
Hscore		91 (68; 132)
HLH-2004, n (%)	9/157	5,7
MAS 2005, n (%)	56/158	35,4
MAS 2016, n (%)	18/157	11,5
ЭХО-КГ изменения		
Поражение коронарных артерий/аневризмы КА, n (%)	25/158	15,8
Миокардит, n (%)	49/160	30,6
Перикардит, n (%)	46/160	28,8
Лечение и исходы		
ВВИГ, n (%)	71/159	44,7
ВВИГ — 2е введение, n (%)	7/71	9,9
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	84/147	57,1
Глюкокортикостероиды, n (%)	132/162	81,5
ГИБП, %	6/123	4,9
Длительность госпитализации, дни		18 (13; 25)

Сокращения: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза;
ЛДГ – лактатдегидрогеназа; СОЭ – скорость оседания эритроцитов;

ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин, ГИБП — генно-инженерная биологическая терапия

Таким образом, можно отметить, что клинические проявления мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19 у детей многообразны, так же как и лабораторные изменения, характерные для данного состояния. Многие пациенты с МВС-Д имеют симптомокомплекс, характерный для болезни Кавасаки, что требует тщательной дифференциальной диагностики, с целью правильного выбора программы терапии. Достаточно часто встречаются случаи действительно тяжёлого течения заболевания, характеризующиеся поражением сердца, центральной нервной системы, развитием шока, синдрома гемофагоцитоза, что, безусловно, требует госпитализации таких пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии, подбора соответствующего лечения.

3.2. Болезнь Кавасаки и Мультисистемный воспалительный синдром: где проходит граница?

В связи со схожестью двух состояний: болезни Кавасаки и МВС-Д был проведен сопоставительный анализ, целью которого было сравнить оба состояния, найти различия, дискриминирующие факторы и разработать алгоритм дифференциальной диагностики двух состояний.

Характеристика пациентов с болезнью Кавасаки: Всего в группу БК было включено 147 детей, средний возраст которых составил 2 года 10 месяцев. Среди этих пациентов преобладали мальчики (53,7%). Все пациенты удовлетворяли существующим диагностическим критериям болезни Кавасаки. Наиболее частыми клиническими признаками были лихорадка (100%), гепатомегалия (75%), сыпь (73,5%), конъюнктивит (73,5%), шейная лимфаденопатия (70,8%), яркие слизистые (63,3%) и эритема/отёки кистей и стоп (61,9%). Признаки поражения сердечно-сосудистой системы отмечались у половины пациентов (49,7%) и при визуализации ЭХО-КГ были представлены аневризмами коронарных артерий, отмеченными у четверти пациентов (24,5%), а также

признаками поражения перикарда (29,9%) и, несколько реже, миокарда (23,1%). Среди лабораторных изменений имело место повышение воспалительных биомаркеров (СОЭ - 48 мм/ч, СРБ - 35,3 мг/л), тромбоцитоз отмечался у 71% пациентов (медиана тромбоцитов - $520 \times 10^9/\text{л}$), некоторое повышение Д-димера (584 нг/мл); АЛТ и АСТ были повышены в 33,6% и 46,4% случаев, соответственно. Лечение больных с болезнью Кавасаки проводилось в соответствии с существующими клиническими рекомендациями. В терапии использовались в первую очередь аспирин (87,1%) и внутривенный иммуноглобулин (86,4%), 12,9% пациентов потребовалось повторное введение иммуноглобулина, а двум пациентам (2,3%) была также назначена биологическая терапия ингибитором ФНО-альфа. К использованию глюкокортикостероидов прибегли в 20,4% случаев. Средняя продолжительность нахождения в стационаре детей с болезнью Кавасаки в исследованной группе составила 18 дней, а госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии потребовалось 8,2% пациентов.

В исследуемой группе пациентов с МВС-Д критериям болезни Кавасаки соответствовали 43,4% пациентов, а еще 40% удовлетворяли критериям для неполной БК.

При проведении сравнительного анализа установлены следующие различия.

Пациенты с МВС-Д в среднем были значимо старше (8,9 г.), чем пациенты с БК (2,8 г., $p=0,0000001$), с небольшим преобладанием пациентов мужского пола в группе МВС-Д. Среди клинических признаков у пациентов с МВС-Д в два раза чаще наблюдались симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (боль в животе, рвота, диарея, перитонеальные симптомы) - 81,7% против 39,5%, ЦНС (раздражительность, головные боли, судороги, асептический менингит) - 44,9% против 23,1%, по сравнению с пациентами с болезнью Кавасаки. Наиболее значимые отличия наблюдались в частоте встречаемости таких симптомов, как боль в горле (75,4% – МВС-Д; 53,7% – БК, $p=0,002$), конъюнктивит (92,8% против 73,5%, $p=0,001$), хейлит (63,6%; 44,2%, $p=0,015$), респираторные симптомы

(55,6%; 39,5%, $p=0,024$), эритема и/или отёк кистей и стоп (78,5% против 61,9%, $p=0,018$), пастозность лица (61,5% при МВС-Д; 28,1 при БК, $p=0,000004$).

Следует отметить меньшую степень выраженности размеров лимфоузлов и преобладание симметричного характера поражения у пациентов с МВС, по сравнению с болезнью Kawasaki. Эритема у пациентов с МВС была более диффузной с выраженной фоновой гиперемией кожи, по сравнению с пятнистой эритемой при болезни Kawasaki, имевшей тенденцию к локализации в естественных складках кожи.

Значимых различий в частоте поражения коронарных артерий установлено не было, однако у пациентов с МВС-Д поражение коронарных артерий было представлено легкой или умеренной дилатацией, и, как правило, носило обратимый характер, по сравнению с болезнью Kawasaki, где чаще наблюдалось образование аневризм (в том числе гигантских). Перикардит встречался несколько чаще у пациентов с МВС-Д (43,1% против 29,9% при БК) и носил более манифестный характер. Миокардит наблюдался значимо чаще при МВС-Д (47,2% против 23,1% при БК), и характеризовался более выраженным и быстрым прогрессированием, часто был ассоциирован с шоком и развитием артериальной гипотензии, что требовало госпитализации в ОРИТ и применения кардиотоников. У пациентов с поражением сердца было повышено содержание тропонина, proBNP, КФК и ЛДГ. Гипотензия/шок с полиорганной недостаточностью, сопровождающейся миокардитом и ОРДС, были основными причинами госпитализации в отделение интенсивной терапии при обоих заболеваниях, что отмечалось в двенадцать раз чаще при МВС-Д (51,4%) и только у нескольких пациентов с БК (8,2%, $p=0,0000001$). Стоит отметить, что не все случаи шока и артериальной гипотензии были ассоциированы с поражением миокарда. Артериальная гипотензия/шок (47,2% – МВС-Д; 4,1% – БК, $p=0,0000001$) не коррелировали со степенью снижения фракции выброса миокарда ЛЖ.

Среди лабораторных данных, следует отметить, существенно чаще встречавшуюся тромбоцитопению в дебюте заболевания (51,4%) у пациентов с МВС-Д, что является весьма редкой находкой у пациентов с болезнью Kawasaki

(4,9%, $p=0,0000001$), при этом тромбоцитоз был, напротив, значимо более характерен для болезни Кавасаки (71,0%), чем для МВС-Д (28,6%), а средний уровень тромбоцитов составил 185 и $520 \times 10^9/\text{л}$ при МВС-Д и БК, соответственно, $p=0,0000001$. Следует отметить, что по мере стихания воспалительного процесса реактивный тромбоцитоз был практически идентичен при обоих состояниях.

Пациенты с МВС-Д имели более высокий уровень СРБ (163,0 мг/л vs. 35,3 мг/л, $p=0,0000001$), ферритина (366 мкг/л; vs. 120 мкг/л, $p=0,000004$), АЛТ (46 Ед/л vs. 24 Ед/л, $p=0,003$), АСТ (53 Ед/л vs. 38 Ед/л, $p=0,0183$), ЛДГ (339 Ед/л vs. 291 Ед/л, $p=0,021$), креатинина (57,2 ммоль/л vs. 39,0 ммоль/л, $p=0,0000001$), триглицеридов (2,3 ммоль/л vs. 1,0 ммоль/л, $p=0,0001$), тропонина (10,0 пг/мл vs. 7,0 пг/мл, $p=0,016$) и Д-димера (1855 нг/мл vs. 584 нг/мл, $p=0,001$), по сравнению с пациентами с болезнью Кавасаки, соответственно. Подробная сравнительная характеристика обоих состояний представлена в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Сравнение клинических и лабораторных данных при МВС-Д и БК

Параметр	МВС-Д (n=72)	БК(n=147)	p
Демографические данные			
Возраст, лет	8,9 (5,3; 11,8)	2,8 (1,0; 4,8)	0,0000001
Пол, мужской, n (%)	45 (62,5)	79 (53,7)	0,180
Время до госпитализации, дни	5,0 (3,0; 9,0)	9,0 (5,0; 19,0)	0,000002
Клинические признаки			
Продолжительность лихорадки, дни	11 (8; 13)	14 (9; 23)	0,001
Желудочно-кишечные симптомы, n (%)	58/71 (81,7)	58 (39,5)	0,0000001
Неврологические симптомы, n (%)	31/69 (44,9)	34 (23,1)	0,001
Боль в горле, n (%)	52/69 (75,4)	79 (53,7)	0,002
Сыпь, n (%)	59 (81,9)	108 (73,5)	0,166

Продолжение таблицы 3.2

Параметр	МВС-Д (n=72)	БК(n=147)	p
Сыпь, n (%)	59 (81,9)	108 (73,5)	0,166
Конъюнктивит, n (%)	64/69 (92,8)	108 (73,5)	0,001
Сухие потрескавшиеся губы, n (%)	42/66 (63,6)	42/95 (44,2)	0,015
Яркие слизистые, n (%)	52/69 (75,4)	93 (63,3)	0,078
Респираторные признаки, n (%)	40 (55,6)	58 (39,5)	0,024
Шейная лимфаденопатия, n (%)	50/66 (75,8)	104 (70,8)	0,450
Эритема/отек кистей/стоп, n (%)	51/65 (78,5)	91 (61,9)	0,018
Шелушение пальцев, n (%)	35/62 (56,5)	81 (55,1)	0,858
Пастозность лица, n (%)	40/65 (61,5)	41/146 (28,1)	0,000004
Гепатомегалия, n (%)	50/70 (71,4)	100/133 (75,0)	0,327
Спленомегалия, n (%)	31/69 (44,9)	75/138 (54,3)	0,094
Артрит/Артралгия, n (%)	17/69 (24,6)	39 (26,5)	0,767
Поражение ЦНС, n (%)	31 (43,0)	34 (23,1)	0,001
Поражение сердца, n (%)	51 (70,8)	73 (49,7)	0,003
Миокардит, n (%)	34 (47,2)	34 (23,1)	0,0003
Перикардит, n (%)	31 (43,1)	44 (29,9)	0,055
Дилатация/аневризмы коронарных артерий, n (%)	13 (18,1)	36 (24,5)	0,283
Гипотензия/шок, n (%)	34 (47,2)	6 (4,1)	0,0000001
Поступление в отделение интенсивной терапии, n (%)	37 (51,4)	12 (8,2)	0,0000001

Продолжение таблицы 3.2

Параметр	МВС-Д (n=72)	БК(n=147)	p
Лабораторные признаки			
Гемоглобин, г/л	103,5 (91,0; 113,0)	104,0 (94,0; 114,0)	0,558
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	15,8 (11,1; 20,9)	14,0 (8,7; 21,2)	0,360
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	185 (95; 445)	520 (383; 666)	0,0000001
Тромбоцитоз, n (%)	20/70 (28,6)	103/145 (71,0)	0,0000001
Тромбоцитопения, n (%)	36/70 (51,4)	7/144 (4,9)	0,0000001
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	43 (28; 53)	48 (28; 62)	0,142
С-реактивный белок, мг/л	163 (102; 242)	35,3 (10; 104)	0,0000001
Ферритин, мкг/л	366 (209; 643)	120 (71; 239)	0,000004
Повышенный уровень ферритина, n (%)	43/54 (79,6)	21/44 (47,7)	0,001
АЛТ, Ед/л	46,0 (25,0; 78,0)	26,0 (14,9; 68,5)	0,003
Повышенный уровень АЛТ, n (%)	38/70 (54,3)	47/140 (33,6)	0,004
АСТ, Ед/л	53,0 (33,9; 87,0)	38,0 (30,0; 63,0)	0,0183
Повышенный уровень АСТ, n (%)	46/55 (83,6)	52/112 (46,4)	0,000004
Общий белок, г/л	56,0 (49,0; 62,0)	68,9 (63,0; 75,8)	0,0000001
Альбумин, г/л	30,6 (25,8; 34,0)	38,0 (33,0; 43,0)	0,0000001
Триглицериды, ммоль/л	2,3 (1,8; 3,3)	1,0 (0,0; 2,1)	0,0001
Креатинин, ммоль/л	57,2 (43,6; 71,4)	39,0 (34,3; 44,9)	0,0000001
ЛДГ, Ед/л	339 (248; 637)	291 (237; 357)	0,021

Продолжение таблицы 3.2

Параметр	МВС-Д (n=72)	БК(n=147)	p
Повышенный уровень ЛДГ, n (%)	43/63 (68,3)	17/83 (20,5)	0,0000001
Тропонин, пг/мл	10,0 (3,5; 4,2)	7,0 (2,0; 10,0)	0,016
Фибриноген, г/л	4,6 (2,3; 6,5)	3,2 (2,5; 4,5)	0,097
Д-димер, нг/мл	1855 (938; 3266)	584 (243; 1893)	0,001
NScore	112 (90; 142)	75 (68; 91)	0,0000001
Лечение и исходы			
ВВИГ, n (%)	37/67 (55,2)	127 (86,4)	0,000001
ВВИГ, второе введение, n (%)	2/50 (4,0)	11/85 (12,9)	0,089
Аспирин, n (%)	42/67 (62,7)	128 (87,1)	0,00004
Кортикостероиды, n (%)	61/69 (88,4)	30 (20,4)	0,0000001
Биологическая терапия, n (%)	2/43 (4,7)	2/88 (2,3)	0,456
Продолжительность госпитализации, дни	25 (18; 35)	18 (13; 24)	0,00001

Сокращения: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; БК – болезнь Кавасаки; МВС-Д – мультисистемный воспалительный синдром у детей.

Для дальнейшего анализа были отобраны количественные и качественные переменные, показавшие статистически достоверные различия в предыдущем анализе (таблица 3.2) с последующим анализом чувствительности и специфичности и расчетом отношения шансов. Данные представлены в таблице 3.3

Таблица 3.3 - Чувствительность, специфичность и отношение шансов клинических и лабораторных предикторов, позволяющие различать МВС-Д и БК

Клинические предикторы	Se	Sp	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст > 5 лет	76,1	83,5	16,0 (7,9; 32,4)	0,000001
Длительность лихорадки < 14 дней	74,4	58,9	4,2 (1,9; 9,0)	0,0002
Респираторные симптомы	55,6	60,5	1,9 (1,1; 3,4)	0,024
Поражение ЖКТ	81,7	60,5	6,9 (3,5; 13,6)	0,0000001
Неврологическая симптоматика	44,9	76,9	2,7 (1,5; 5,0)	0,001
Боль в горле	75,4	46,3	2,6 (1,4; 5,0)	0,0024
Конъюнктивит	92,8	26,5	4,6 (1,7; 12,3)	0,001
Сухие потрескавшиеся губы	63,6	55,8	0,45 (0,24; 0,86)	0,015
Эритема/отёки кистей/стоп	78,5	38,1	2,2 (1,1; 4,4)	0,018
Пастозность лица	61,5	71,9	4,1 (2,2; 7,6)	0,000004
Гипотензия/шок, n (%)	47,2	95,9	21,0 (8,2; 53,8)	0,0000001
Любое вовлечение сердца, n (%)	55,2	13,6	2,5 (1,4; 4,5)	0,003
Поражение миокарда, n (%)	47,2	76,9	3,0 (1,6; 5,4)	0,0003
Перикардит, n (%)	43,1	70,1	1,8 (0,99; 3,2)	0,055
Госпитализация в ОРИТ, n (%)	51,4	91,8	11,9 (5,6; 25,2)	0,0000001
Лабораторные предикторы				
Тромбоциты $\leq 264 \times 10^9/\text{л}$	62,9	88,7	13,2 (6,5; 26,9)	0,0000001
Тромбоцитоз	28,6	29,0	0,16 (0,09; 0,31)	0,000000
Тромбоцитопения	51,4	95,1	20,7 (8,5; 50,6)	0,0000001
СРБ > 110 мг/л	74,6	79,1	111 (56; 223)	0,0000001
Ферритин > 260 нг/мл	70,4	79,2	9,0 (3,6; 22,4)	0,000001
Гиперферритинемия	79,6	52,3	4,3 (1,8; 10,4)	0,001
АЛТ > 22 Ед/л	82,9	46,8	4,3 (2,1; 8,6)	0,00003

Продолжение таблицы 3.3

Лабораторные предикторы	Se	Sp	ОШ (95% ДИ)	p
Повышение АЛТ	54,3	66,4	2,4 (1,3; 4,2)	0,004
АСТ > 50 Ед/л	55,1	66,9	2,5 (1,4; 4,5)	0,003
Повышение АСТ	83,6	53,6	5,9 (2,6; 13,2)	0,000004
Общий белок \leq 65 г/л	84,3	68,3	11,6 (5,5; 24,4)	0,0000001
Альбумин \leq 35 г/л	83,9	67,5	10,8 (4,7; 24,6)	0,0000001
Триглицериды > 1.38 ммоль/л	32,0	12,5	14,9 (4,2; 52,4)	0,000004
Креатинин > 49.5 ммоль/л	68,2	86,6	13,8 (6,1; 31,4)	0,0000001
Тропонин > 25 пг/мл	5,1	58,8	13,0 (2,7; 62,8)	0,0002
Д-димер > 607 нг/мл, n (%)	48,0	3,8	27,1 (5,9; 123,6)	0,0000001
Повышение ЛДГ, n (%)	68,3	79,5	3,3 (1,5; 7,4)	0,000000
Hscore > 105, n (%)	56,5	76,2	4,2 (2,3; 7,7)	0,000002

Сокращения: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин; БК – болезнь Кавасаки; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; МВС-Д – мультисистемный воспалительный синдром у детей; ОШ – отношение шансов; Se – чувствительность; Sp – специфичность;

Далее из предикторов были отобраны параметры с наивысшей чувствительностью, специфичностью, соотношением шансов и клинической значимостью. Дублированные параметры были исключены. Искомые 29 предикторов были подвергнуты последующему многофакторному регрессионному анализу, который позволил выделить пять критериев: СРБ > 110 мг/л, Д-димер > 607 нг/мл, возраст > 5 лет, тромбоцитопения и поражение желудочно-кишечного тракта. При помощи AUC-ROC анализа (AUC) = 0,927 (0,884-0,958) было рассчитано оптимальное пороговое значение (>55 баллов),

позволяющее дискриминировать оба состояния на основе наилучших параметров чувствительности (87,5%) и специфичности (89,1%) Псевдостатистика R2 для модели составила 0,73 ($p < 0,0001$). Графики представлены на рисунке 3.2. Максимально возможный балл, присвоенный каждой переменной, варьировался от 18 баллов для СРБ > 110 мг/л до 30 баллов для возраста > 5 лет. Критерии, имевшие значения ниже порогового оценивались в 0 баллов. На основании пяти диагностических критериев был разработан дифференциально-диагностический алгоритм, позволяющий различать оба состояния и получивший название по первым буквам обоих заболеваний: KMDscore. Методика расчета представлена в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Переменные, включенные в диагностический алгоритм и расчет индекса KMDscore

Параметр	β	SE	p	Количество баллов (критерии для подсчета баллов)**
СРБ > 110 мг/л	0,18	0,73	0,016	0 (< 110 мг/л) или 18 (≥ 110 мг/л)
Д-димер > 607 нг/мл	0,27	0,64	0,00006	0 (≤ 607 нг/мл) или 27 (> 607 нг/мл)
Возраст > 5 лет	0,30	0,62	0,000004	0 (≤ 5 лет) или 30 (> 5 лет)
Тромбоцитопения*	0,2	0,62	0,0001	0 (нет) или 25 (да)
Вовлечение желудочно- кишечного тракта	0,28	0,61	0,00001	0 (нет) или 28 (да)

* Тромбоцитопения, определяемая как количество тромбоцитов $< 150 \times 10^9$ л.

**диагностическое отрезное значение > 55 баллов.

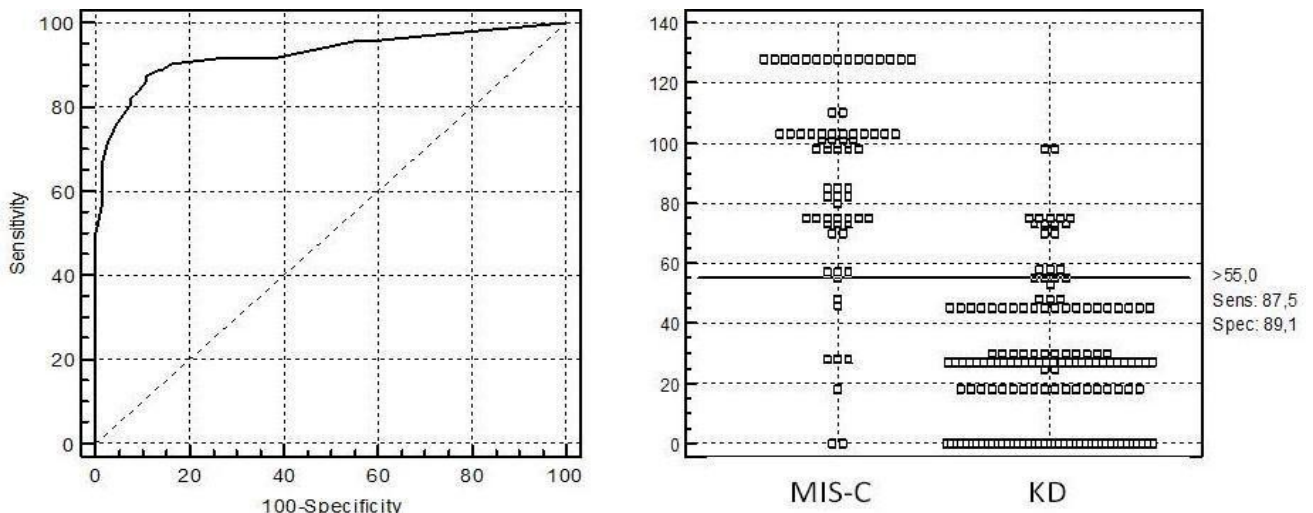


Рисунок 3.2 – Анализ ROC-кривых для диагностики мультисистемного воспалительного синдрома у детей с помощью диагностического алгоритма KMDscore

Таким образом сумма баллов индекса KMDscore более 55 позволяет отличать диагноз МВС-Д с чувствительностью 87,5% и специфичностью 89,1%, от болезни Кавасаки и может быть использован для дифференциальной диагностики обоих состояний в сочетании с другими диагностическими методиками.

3.3. Особенности поражения сердца у пациентов с МВС-Д

Поскольку поражение сердечно-сосудистой системы было наиболее ярким проявлением МВС-Д и определяло не только терапевтическую тактику, но и прогноз, было предпринято более детальное изучение поражения сердечно-сосудистой системы у таких пациентов.

На основании инструментальных данных в зависимости от поражения сердца было выделено 4 фенотипа МВС-Д: 1) фенотип с поражением исключительно коронарных артерий (КА, n=10), 2) фенотип с поражением исключительно миокарда (М, n=30), 3) фенотип с сочетанным поражением коронарных артерий и миокарда (КА+М, n=10) и 4) фенотип без явного поражения сердца (n=72).

Основные различия между группами были отмечены в частоте таких признаков, как боль в горле, шелушение пальцев, отек лица, спленомегалия и гипотония/шок, а также в возрасте дебюта заболевания и частоте госпитализации

в отделение интенсивной терапии. Среди лабораторных изменений были различия в уровне гемоглобина, тромбоцитов, ферритина, белка, креатинина, ЛДГ, Д-димера и HScore (таблица 3.5).

Анализ в подгруппах показал, что пациенты с изолированным поражением коронарных артерий имели типичные признаки болезни Кавасаки: более ранний возраст, тромбоцитоз и нормальный уровень ферритина. В этой группе не наблюдалось гигантских аневризм КА, тромбозов, инфаркта миокарда, шока и госпитализации в отделение интенсивной терапии. В этой группе 6 пациентов (60%) соответствовали диагностическим критериям полной болезни Кавасаки и 4 (40%) – неполной болезни Кавасаки, однако у всех было лабораторное (ПЦР или IgM или IgG) или эпидемиологическое (близкие семейные контакты) подтверждение перенесённого COVID-19, что позволило диагностировать именно МВС-Д, а не болезнь Кавасаки.

Следует отметить, что эти пациенты весьма эффективно отвечали на терапию ВВИГ и/или кортикостероидами в средне-терапевтических дозах. Никто из данной группы пациентов не сформировал хронических гигантских аневризм, не имел признаков ишемического поражения миокарда, однако сравнительно небольшая численность данной группы требует весьма осторожных выводов на этот счет.

Пациенты с изолированным поражением миокарда, имели отличительные особенности, такие как, более старший возраст начала заболевания, тромбоцитопения, повышенный уровень ферритина, ЛДГ. Именно пациенты с этим фенотипом имели самые высокие уровни Д-димера и Hscore. Часто в данной группе наблюдались такие признаки, как поражение желудочно-кишечного тракта и ЦНС, боль в горле, отек лица, спленомегалия, шок. Этим пациентам чаще всего требовалась госпитализация в отделение интенсивной терапии. Семнадцать пациентов (56,7%) в данной группе соответствовали критериям полной и шесть (20%) неполной болезни Кавасаки.

Примечательно, что пациенты с сочетанием поражения коронарных артерий и миокарда имели симптомы, сходные с пациентами с изолированным

поражением миокарда, за исключением значимой тромбоцитопении и не столь высокого показателя Hscore. Семь пациентов этой группы (70%) соответствовали критериям полной и два пациента (20%) – неполной болезни Кавасаки, и только один пациент не соответствовал критериям болезни Кавасаки.

Пациенты с поражением миокарда, как с сопутствующим поражением коронарных артерий, так и без (фенотипы II и III), как правило не отвечали на средне-терапевтические дозы кортикостероидов, требовали проведения высокодозной (20-30 мг/кг) пролонгированной терапии метилпреднизолоном, как в пульсовом, так и дробном (каждые 6-8 часов) режимах в комбинации с внутривенным иммуноглобулином, и в наиболее тяжелых случаях требовалось применение генно-инженерной биологической терапии ингибитором интерлейкина-6 тоцилизумаба. Препарат вводился в разовой дозе 8 мг/кг в/в с повторным введением в случае улучшения через 12-24 часа.

Фенотип без явного поражения сердца характеризовался наиболее мягким течением, по сравнению с предыдущими вариантами. Следует отметить, что в этой группе у 34,7% пациентов были выявлены случаи шока и артериальной гипотензии, требовавшие госпитализации в отделение интенсивной терапии. Тридцать восемь пациентов с этим фенотипом (55,9%) соответствовали полным критериям и шесть (8,3%) - неполным критериям болезни Кавасаки. Характеристика пациентов с МВС-Д с указанными фенотипами в зависимости от поражения сердца представлена в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Клинические, лабораторные и инструментальные характеристики пациентов с разными фенотипами МВС-Д в зависимости от характера поражения сердца

Параметр	Поражен ие КА (n=10)	Поражен ие М (n=30)	Поражени е КА+М (n=10)	Без поражения сердца (n=72)	p
Демографические данные					
Возраст, годы	1,9 (1,1; 3,2)	9,5 (4,0; 11,4)	10,2 (9,0; 12,8)	8,9 (5,9; 12,4)	0,0007
Пол, мужской, n (%)	7 (70)	18 (60)	5 (50)	39 (54,2)	0,748
Идентификация COVID-19					
ПЦР, n (%)	1/9 (11,1)	5 (16,7)	2/9 (22,2)	6/69 (8,7)	0,525
IgM, n (%)	2/9 (22,2)	8/28 (28,6)	4/9 (44,4)	15/48 (31,3)	0,761
IgG, n (%)	9/9 (100)	26/27 (96)	9/9 (100)	61/66 (92,4)	0,617
Семейный контакт, n (%)	3/8 (37,5)	16/23 (69,6)	5/8 (62,5)	25/43 (58,1)	0,451
Клинические признаки COVID-19, n (%)	4/6 (66,7)	6/10 (60)	3/4 (75)	18/23 (78,3)	0,737
Клинические проявления					
Поражение ЖКТ, n (%)	7 (70)	27 (90)	7 (70)	49/70 (70)	0,187
Неврологические симптомы, n (%)	4 (40)	16/29 (55,2)	5/9 (55,6)	28/70 (40)	0,489
Боль в горле, n (%)	5 (50)	21 (70)	10 (100)	40/69 (58)	0,046
Сыпь, n (%)	10 (100)	20 (66,7)	8 (80)	55/68 (80,9)	0,137
Конъюнктивит, n (%)	8 (80)	25/28 (89,3)	8 (80)	56/67 (83,6)	0,842
Сухие потрескавшиеся губы, n (%)	6 (60)	17/25 (68)	6 (60)	33/68 (48,5)	0,383

Продолжение таблицы 3.5

Параметр	Поражен ие КА (n=10)	Поражен ие М (n=30)	Поражени е КА+М (n=10)	Без поражения сердца (n=72)	p
Яркие слизистые, n (%)	6 (60)	20/28 (71,4)	8 (80)	34/49 (69,4)	0,804
Поражение дыхательной системы, n (%)	5 (50)	19 (63,3)	5 (50)	29 (40,9)	0,230
Шейная лимфаденопатия, n (%)	6 (60)	23/26 (88,5)	9 (90)	49/69 (71)	0,135
Эритема/отек кистей/стоп, n (%)	7 (70)	22/27 (81,5)	7/8 (87,5)	39/68 (57,4)	0,075
Шелушение пальцев, n (%)	6 (60)	17/26 (65,4)	3/7 (42,9)	22/66 (33,3)	0,031
Пастозность лица, %	3 (30)	21/29 (72,4)	6/8 (75)	26/66 (39,4)	0,006
Гепатомегалия, n (%)	7 (70)	25 (83,3)	7 (70)	41/66 (62,1)	0,226
Спленомегалия, n (%)	2 (20)	21 (70)	4 (40)	17/65 (26,2)	0,0004
Артрит/Артралгия, n (%)	0 (0)	6 (20)	3/9 (33,3)	12/68 (17,7)	0,293
Шок/гипотензия, n (%)	0 (0)	20 (66,7)	6 (60)	25 (34,7)	0,0005
Поступление в отделение интенсивной терапии, n (%)	0 (0)	25 (83,3)	5 (50)	25 (34,7)	0,000002
Продолжительность лихорадки, дней	12 (7; 17)	11 (8; 15)	9 (9; 13)	10 (7; 13)	0,720
Критерии БК, полной, n (%) неполной, n (%)	6 (60) 4 (40)	17 (56,7) 6 (20)	7 (70) 2 (20)	38 (52,8) 6 (8,3)	0,026

Продолжение таблицы 3.5

Параметр	Поражен ие КА (n=10)	Поражен ие М (n=30)	Поражени е КА+М (n=10)	Без поражения сердца (n=72)	p
Лабораторные изменения					
Гемоглобин, г/л	98 (88; 103)	98 (86; 113)	113 (109; 123)	107 (97; 114)	0,008
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	16,7 (7,9; 21,1)	16,3 (11,7; 23,0)	16,9 (10,4; 21,7)	15,8 (11,4; 20,0)	0,958
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	664 (264; 903)	87 (70; 451)	227 (150; 450)	204 (117; 443)	0,011
СОЭ, мм/ч	57 (40; 67)	46 (36; 52)	43 (22; 53)	44 (30; 55)	0,520
С-реактивный белок, мг/л	82 (21; 145)	145 (110; 242)	184 (127; 242)	138 (31; 275)	0,271
Ферритин, мкг/л	101,1 (86,8; 258,4)	417,5 (200,0; 902,2)	348,5 (272,1; 427,5)	180,9 (65,5; 474,2)	0,010
АЛТ, Ед/л	28,2 (16,1; 73,6)	45,8 (25,0; 81,5)	44,5 (21,0; 64,0)	37,5 (23,0; 71,1)	0,750
АСТ, Ед/л	24,5 (21,0; 80,8)	56,0 (39,6; 94,0)	44,6 (31,9; 74,0)	47,0 (30,0; 76,0)	0,217
Общий белок, г/л	61,3 (58,0; 75,3)	50,6 (44,0; 58,0)	61,0 (51,0; 63,9)	58,6 (52,6; 63,7)	0,005
Альбумин, г/л	33,1 (28,4; 36,6)	31,0 (25,8; 34,0)	33,4 (24,2; 36,5)	29,5 (26,7; 33,8)	0,663
Триглицериды, ммоль/л	1,8 (1,7; 2,5)	2,3 (1,7; 3,6)	2,5 (2,3; 2,7)	2,5 (1,7; 2,9)	0,905

Продолжение таблицы 3.5

Параметр	Поражен ие КА (n=10)	Поражен ие М (n=30)	Поражени е КА+М (n=10)	Без поражения сердца (n=72)	p
Креатинин, ммоль/л	37,6 (36,0; 46,6)	54,0 (41,7; 88,4)	50,0 (49,3; 67,0)	59,7 (46,5; 69,0)	0,020
ЛДГ, Ед/л	247,0 (211,0; 274,5)	403,5 (260,0; 597,2)	329,0 (213,0; 382,0)	470,0 (291,0; 663,0)	0,008
Фибриноген, г/л	4,0 (3,3; 5,4)	3,8 (1,5; 5,8)	5,5 (4,7; 7,7)	4,2 (2,7; 6,2)	0,172
Д-димер, нг/мл	1335 (583; 2376,5)	2420 (1800; 3778)	2471 (1555; 2640)	882 (552; 2000)	0,0008
Тропонин, пг/мл	0,0 (0,0; 0,3)	56,0 (3,1; 172,0)	7,9 (5,5; 99,9)	2,5 (1,0; 6,0)	0,011
Hscore	96 (68; 119)	142 (106; 168)	106 (91; 112)	91 (68; 121)	0,0002
Лечение и исходы					
ВВИГ, n (%)	7 (70)	17/28 (60,7)	8 (80)	29/67 (43,3)	0,063
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	9/9 (100)	16/29 (55,2)	7 (70)	39/67 (58,2)	0,080
Кортикостероиды, n (%)	5 (50)	25 (83,3)	10 (100)	53 (79,1)	0,042
Биологические препараты, n (%)	1 (10)	3 (10)	0 (0)	0 (0)	0,037
Длительность госпитализации, дни	18 (15; 21)	26 (23; 41)	26 (22; 43)	17 (13; 24)	0,00001

Сокращения: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ –

аспартатаминотрансфераза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ВВИГ – внутривенное введение иммуноглобулина; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; КА – поражение коронарных артерий; М – поражение миокарда

Следующим этапом исследования был поиск ранних предикторов, ассоциированных с поражением миокарда. Ввиду сходства характеристик пациентов с фенотипами II и III эти пациенты были объединены в одну группу (n=40). Группу сравнения составили пациенты без явного поражения сердца (n=72). На первом этапе были идентифицированы факторы, ассоциированные с поражением миокарда на основании показателей, имевших достоверные различия (см. таблицу 3.5), с последующим применением анализа чувствительности, специфичности и расчета отношения шансов. Трансформация количественных переменных в качественные была выполнена при помощи AUC-ROC анализа. Результаты однофакторного анализа представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Факторы, связанные с поражением миокарда у детей с МВС-Д

Параметр	<i>Se</i>	<i>Sp</i>	ОШ (95%ДИ)	<i>p</i>
Д-димер > 1300, нг/мл	84,8	63	9,6 (3,1; 29,4)	0,00002
Ферритин > 241,0, мкг/л	77,1	60,4	5,2 (1,9; 13,7)	0,0007
Hscore > 135 баллов	47,4	90,3	8,4 (2,9; 24,1)	0,00002
Общий белок ≤ 46,1, г/л	35,9	95,9	13,2 (2,8; 62,6)	0,0001
Тропонин > 31,6, пг/мл	51,9	100,0	—	0,0002
Респираторные признаки	59,2	60,0	2,2 (0,98; 4,8)	0,052
Желудочно-кишечные симптомы	30,0	85,0	2,4 (0,9; 6,7)	0,079
Боль в горле	42,0	77,5	2,5 (1,03; 6,0)	0,039
Шейная лимфаденопатия	29,0	88,9	3,3 (1,02; 10,4)	0,038
Эритема/отек кистей/стоп	42,6	82,9	3,6 (1,3; 9,8)	0,010
Пастозность лица	60,6	73,0	4,2 (1,7; 10,0)	0,001

Продолжение таблицы 3.6

Параметр	<i>Se</i>	<i>Sp</i>	ОШ (95%ДИ)	<i>p</i>
Спленомегалия	73,8	62,5	4,7 (2,0; 11,0)	0,0002
Шок/гипотония	65,3	65,0	3,5 (1,6; 7,9)	0,002
Поступление в отделение интенсивной терапии	65,3	75,0	5,7 (2,4; 13,4)	0,00001

Сокращения: *Se* – чувствительность; *Sp* – специфичность; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Параметры с наивысшей чувствительностью, специфичностью, соотношением шансов и клинической значимостью были включены в многофакторный регрессионный анализ с исключением дублирующих факторов. Из первоначальных 15 предикторов, включенных в модель, достоверно ассоциированными с поражением миокарда оказались только 3 переменные (тропонин > 32 пг/мл, Д-димер > 1300 нг/мл и отек лица). При помощи AUC-ROC анализа (AUC) = 0,818 (0,733; 0,884) было рассчитано оптимальное пороговое значение (> 32 баллов), позволяющее идентифицировать пациентов, имеющих предикторы, ассоциированные с поражением миокарда на основе наилучших параметров чувствительности (67,5%) и специфичности (88,9%) Псевдостатистика R² для модели составила 0,49 (*p* < 0,00004). Графики представлены на рисунке 3.3. Максимально возможные баллы, присвоенные каждой переменной, составили 52 балла для тропонина > 32 нг/мл, 32 балла для отека лица и 29 баллов для Д-димера > 1300 нг/мл (таблица 3.7). Критерии, имевшие значения ниже порогового оценивались в 0 баллов. Согласно анализу, тропонин > 32 пг/мл был признан основным критерием, а Д-димер > 1300 нг/мл и отек лица, были второстепенными критериями. Диагностическое правило заключается в следующем: для прогнозирования поражения миокарда при МВС-Д требуется наличие основного критерия или, по крайней мере, двух второстепенных. Алгоритм расчета представлен в таблице 3.7.

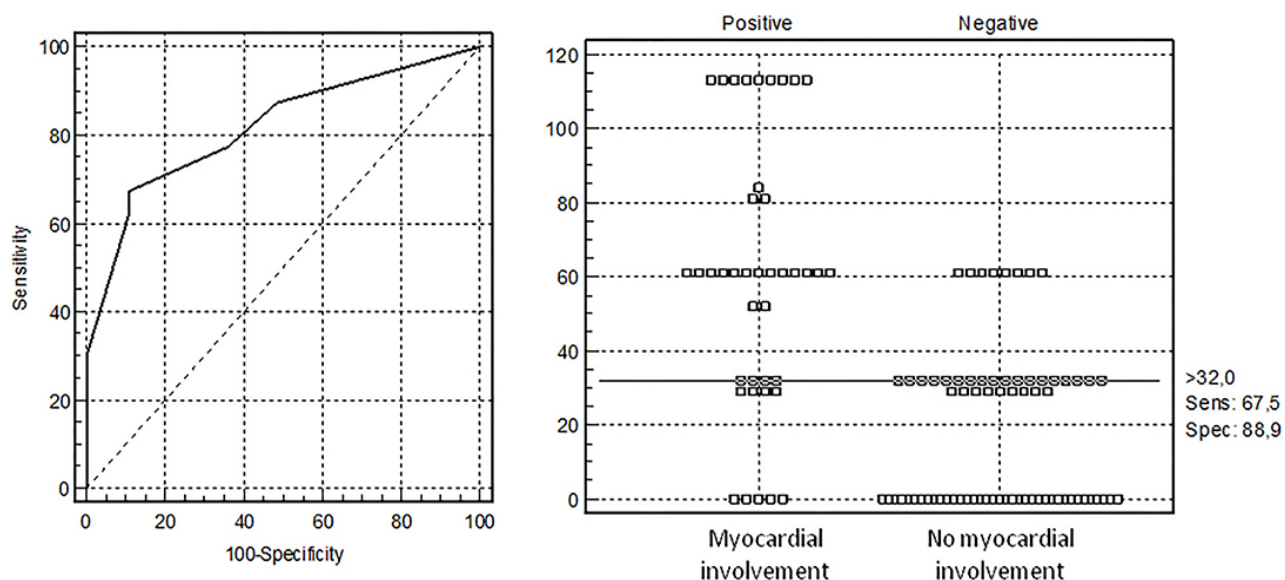


Рисунок 3.3 – Анализ кривой рабочих характеристик приемника (ROC) для диагностики поражения миокарда (ИМ) у детей с мультисистемным воспалительным синдромом, рассчитанный с использованием набора данных о развитии

Таблица 3.7 – Переменные, включенные в разработку диагностического набора и расчет диагностического балла.

Параметр	B	SE	P		Количество баллов (критерии оценки)*
Тропонин> 31,6 пг/мл	0,52	0,12	0,0001	Основной критерий	0 (< 32,0 пг/мл) или 52 (≥ 32,0 пг/мл)
Пастозность лица	0,32	0,14	0,024	Второстепенные критерии	0 (нет) или 32 (есть)
Д-димер> 1300 нг/мл	0,29	0,13	0,028		0 (≤ 1300 нг/мл) или 29 (>1300 нг/мл)
Диагностическое правило: для прогнозирования поражения миокарда при МВС-Д требуется наличие основного критерия или, по крайней мере, комбинации из 2 второстепенных критериев.					

* Диагностическая «точка отсчёта» > 32 баллов.

Наличие отека лица является серьезным клиническим признаком поражения миокарда при данном заболевании, требующим оценки Д-димера и тропонина в дополнение к обычному лабораторному обследованию. Пациенты с подозрением на поражение миокарда нуждаются в кардиологическом обследовании, тщательном мониторинге поражения сердца и необходимости ранней

маршрутизации в многопрофильный стационар, имеющий возможности оказания помощи таким пациентам. Наблюдение за пациентами с высоким риском поражения миокарда позволяет модифицировать терапию, не дожидаясь тяжелых нарушений гемодинамики.

3.4. Поражение желудочно-кишечного тракта у пациентов с МВС-Д

Одним из самых частых ранних проявлений и главных отличительных особенностей, помогающих отличить МВС-Д от БК, является вовлечение в патологический процесс органов ЖКТ, проявляющееся болью в животе, диареей, тошнотой и рвотой, в некоторых случаях с мезентериальным лимфаденитом. Этот факт послужил поводом для проведения последующего углубленного изучения клинических характеристик данной группы пациентов. Для проведения сравнительного анализа пациенты с МВС-Д были разделены на две группы с поражением ЖКТ ($n=125$, 77,2%) и без ($n=37$, 22,8%).

В группе пациентов с поражением ЖКТ отмечалось преобладание мальчиков (64,8%), по сравнению с группой без вовлечения ЖКТ (40,5%, $p=0,008$). Среди детей с поражением ЖКТ выявлены следующие отличия в частоте встречаемости конъюнктивита (91,2% vs. 64,9%, $p=0,0001$), отёчности лица (56,5% vs. 30,8%, $p=0,022$), гепатомегалии (69,6% vs. 47,1%, $p=0,016$), спленомегалии (46% vs. 23,5%, $p=0,02$), по сравнению с детьми без поражения ЖКТ, соответственно. Гипотония или шок встречались у пациентов с поражением ЖКТ значительно чаще (51,2%), чем у больных без желудочно-кишечных симптомов (18,9%, $p=0,0005$). Также отмечались различия в частоте симптомов поражения нервной системы, которые чаще отмечались у детей с поражением ЖКТ (51,6% vs. 33,3%, $p=0,053$).

Среди лабораторных отклонений у пациентов с поражением ЖКТ наблюдалась большая склонность к гипоальбуминемии (альбумин - 28,8 г/л), нежели в группе пациентов без поражения ЖКТ (30,3 г/л, $p=0,034$), уровень СРБ был несколько выше у детей с поражением ЖКТ (157,7 мг/л vs. 106,1 мг/л, $p=0,077$), как и уровень тропонина (7 пг/мл vs. 1 пг/мл, $p=0,065$). Также у

пациентов с поражением ЖКТ чаще отмечались признаки миокардиального повреждения (35% vs. 19,4%, $p=0,078$). Стоит обратить внимание, что поражение ЖКТ было критерием, не влияющим на отнесение пациента к полной или неполной болезни Кавасаки, распределение между группами идентично. Подробная характеристика сравниваемых групп представлена в таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Сравнение характеристик пациентов с МВС-Д в зависимости от наличия симптомов поражения ЖКТ

Параметры	Поражение ЖКТ (n=125)	Поражения ЖКТ нет (n=37)	p
Демографические показатели			
Возраст, месяцы	101 (60; 133)	96 (56; 141)	0,842
Пол, мужской, n (%)	81/125 (64,8)	15/37 (40,5)	0,008
Пол, женский, n (%)	44/125 (35,2)	22/37 (59,5)	
Идентификация предшествовавшей инфекции COVID-19			
ПЦР, n (%)	12/122 (9,8)	6/36 (16,7)	0,257
IgM, n (%)	40/100 (40)	9/25 (36)	0,714
IgG, n (%)	112/114 (98,3)	33/35 (94,3)	0,205
Семейный контакт, n (%)	39/60 (65)	15/23 (65,2)	0,985
Клинические проявления инфекции, n (%)	32/42 (76,2)	9/11 (81,8)	0,691
Клинические признаки			
Время от начала заболевания до госпитализации, дни	4 (3; 6)	5 (4; 9)	0,260
Неврологическая симптоматика, n (%)	63/122 (51,6)	12/36 (33,3)	0,053
Боль в горле, n (%)	68/119 (57,1)	20/37 (54,1)	0,741
Гиперемия задней стенки глотки, n (%)	59/95 (62,1)	17/26 (65,4)	0,759

Продолжение таблицы 3.8

Параметры	Поражение ЖКТ (n=125)	Поражения ЖКТ нет (n=37)	p
Сыпь, n (%)	94/117 (80,3)	28/37 (75,7)	0,542
Конъюнктивит, n (%)	104/114 (91,2)	24/37 (64,9)	0,0001
Красные потрескавшиеся губы, n (%)	58/110 (52,7)	15/37 (40,5)	0,199
Яркость слизистых, n (%)	57/88 (64,8)	16/26 (61,5)	0,763
Респираторные симптомы, n (%)	60/123 (48,8)	18/37 (48,7)	0,989
Шейная лимфаденопатия, n (%)	80/115 (69,6)	22/37 (59,5)	0,255
Эритема/отёки кистей/стоп, n (%)	70/111 (63,1)	23/37 (62,2)	0,922
Шелушение пальцев, n (%)	38/105 (36,2)	13/37 (35,1)	0,908
Пастозность лица, n (%)	48/85 (56,5)	8/26 (30,8)	0,022
Гепатомегалия, n (%)	78/112 (69,6)	16/34 (47,1)	0,016
Спленомегалия, n (%)	51/111 (46)	8/34 (23,5)	0,02
Артрит/артралгии, n (%)	16/113 (14,2)	6/35 (17,1)	0,665
Гипотония/Шок, n (%)	64/125 (51,2)	7/37 (18,9)	0,0005
Длительность лихорадки, дни	9 (7; 12)	10 (7; 14)	0,969
Соответствие критериям БК: полная, n (%)	58/125 (46,4)	14/37 (37,8)	0,357
неполная, n (%)	28/66 (42,4)	10/23 (43,5)	0,930
Лабораторные показатели			
Эритроциты, $10^{12}/л$	3,8 (3,5; 4,2)	3,7 (3,3; 4,3)	0,567
Гемоглобин, г/л	103,5 (94; 114)	100 (94; 113)	0,846
Лейкоциты, $10^9/л$	16,1 (12,0; 21,9)	17,0 (12,6; 21,8)	0,653

Продолжение таблицы 3.8

Параметры	Поражение ЖКТ (n=125)	Поражения ЖКТ нет (n=37)	p
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	178 (98; 448)	188 (109; 537)	0,607
Тромбоцитопения, n (%)	59/124 (47,6)	18/37 (48,7)	0,909
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	40 (28; 51)	44 (31; 236)	0,164
Повышение СОЭ, n (%)	116/124 (93,6)	33/37 (89,2)	0,375
С-реактивный белок, мг/л	157,7 (64,0; 238,0)	106,1 (31,0; 236,0)	0,077
Ферритин, мкг/л	301,4 (122,1; 577,7)	183,1 (92,0; 452,0)	0,196
Повышение ферритина, n (%)	55/70 (78,6)	13/19 (68,4)	0,355
АЛТ, Ед/л	40,5 (25,8; 73,7)	47,0 (23,5; 87,1)	0,507
Повышение АЛТ, n (%)	61/124 (49,2)	21/36 (58,3)	0,334
АСТ, Ед/л	51,1 (34,0; 77,0)	54,4 (34,8; 87,5)	0,939
Повышение АСТ, n (%)	77/110 (70)	21/35 (60)	0,271
Билирубин,	9,4 (6,3; 16,3)	7,4 (5,3; 16,3)	0,457
Общий белок, г/л	55,6 (48,4; 62,8)	60,0 (53,0; 63,9)	0,081
Альбумин, г/л	28,8 (25,0; 33,2)	30,3 (28,3; 35,0)	0,034
Триглицериды, ммоль/л	2,3 (1,7; 3,4)	2,3 (1,7; 2,6)	0,682
Повышение триглицеридов, n (%)	34/44 (77,3)	7/9 (77,8)	0,974
Креатинин, ммоль/л	55,0 (42,5; 70,0)	57,0 (42,6; 71,4)	0,951
Повышение креатинина, n (%)	21/89 (23,6)	5/21 (23,8)	0,983
ЛДГ, Ед/л	480 (272; 685)	419,0 (285,0; 641,5)	0,523
Повышение ЛДГ, n (%)	44/73 (60,3)	11/20 (55)	0,671

Продолжение таблицы 3.8

Параметры	Поражение ЖКТ (n=125)	Поражения ЖКТ нет (n=37)	p
Фибриноген, г/л	4,6 (2,3; 6,5)	4,0 (3,1; 6,5)	0,508
Д-димер, нг/мл	1855 (750; 3445)	1562 (810; 2489)	0,574
Тропонин, пг/мл	7 (2; 90)	1 (0; 5)	0,065
Hscore	100 (68; 135)	91 (66; 112)	0,133
HLH-2004, n (%)	8/121 (6,6)	1/32 (3,1)	0,456
MAS 2005, n (%)	45/122 (36,9)	10/32 (31,3)	0,554
MAS 2016, n (%)	14/121 (11,6)	4/32 (12,5)	0,885
ЭХО-КГ изменения			
Поражение коронарных артерий/аневризмы КА, n (%)	18/118 (15,3)	7/36 (19,4)	0,551
Миокардит, n (%)	42/120 (35)	7/36 (19,4)	0,078
Перикардит, n (%)	37/120 (30,8)	9/36 (25)	0,501
Лечение и исходы			
ВВИГ, n (%)	56/119 (47,1)	15/36 (41,7)	0,569
ВВИГ — 2е введение, n (%)	5/56 (8,9)	2/15 (13,3)	0,386
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	63/112 (56,3)	21/31 (67,7)	0,250
Глюкокортикостероиды, n (%)	101/121 (83,5)	27/37 (73)	0,154
ГИБП, n (%)	6/93 (6,5)	0 (0)	0,184
Нахождение в ОРИТ, n (%)	68/125 (54,4)	15/37 (40,5)	0,138
Длительность госпитализации, дни	17 (13; 25)	20 (14; 23)	0,849

Сокращения: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ВВИГ – внутривенное введение иммуноглобулина; АЛТ – аланинаминотрансфераза;

АСТ – аспаратаминотрансфераза; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Следующим этапом была идентификация клинических и лабораторных признаков, ассоциированных с поражением ЖКТ при помощи анализа чувствительности, специфичности и расчета отношения шансов. Трансформация количественных переменных в качественные была выполнена при помощи AUC-ROC анализа. Результаты однофакторного анализа представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Факторы, связанные с поражением ЖКТ у детей с МВС-Д

Параметр	Se	Sp	ОШ (95%ДИ)	P
Мужской пол	64,8	59,5	2,7 (1,3; 5,7)	0,008
Неврологическая симптоматика	57,6	66,7	2,1 (0,98; 4,65)	0,053
Конъюнктивит	91,2	35,1	5,6 (2,2; 14,4)	0,0001
Пастозность лица	56,5	69,2	2,9 (1,1; 7,5)	0,022
Гепатомегалия	69,6	52,9	2,6 (1,2; 5,7)	0,016
Спленомегалия	45,9	76,5	2,8 (1,2; 6,6)	0,02
Шок/гипотония	51,2	81,1	4,5 (1,8; 11,0)	0,0005

Сокращения: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал;
Se - чувствительность; Sp – специфичность.

Параметры с наивысшей чувствительностью, специфичностью, отношением шансов и клинической значимостью были включены в многофакторный регрессионный анализ. Из первоначальных 7 факторов, включенных в модель достоверно ассоциированными с поражением ЖКТ были только 3 переменные: мужской пол, конъюнктивит и гипотония/шок. Результаты многофакторного регрессионного анализа представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Факторы, ассоциированные с поражением ЖКТ у пациентов с МВС-Д

Параметр	β	SE	p
Пол, мужской	0,18	0,076	0,018
Конъюнктивит	0,27	0,075	0,0004
Гипотония/шок	0,27	0,075	0,0003

Стоит отметить, что вовлечение в патологический процесс органов ЖКТ является крайне важным ранним предиктором возможной тяжести МВС-Д, ассоциированным с такими характеристиками течения МВС-Д, как конъюнктивит, пастозность лица, поражение ЦНС, гепато- и спленомегалия, гипотония/шок, характерными для тяжёлого течения болезни.

3.5. Определение факторов риска тяжёлого жизнеугрожающего течения МВС-Д

Поскольку МВС-Д является потенциально тяжёлым жизнеугрожающим заболеванием, нами были предприняты попытки поиска предикторов тяжести этого состояния. В качестве критерия тяжести был выбран факт необходимости госпитализации пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии. Основные причины госпитализации в отделение ОРИТ были перечислены в начале этой главы при описании общей характеристики пациентов с МВС-Д.

Для оценки факторов, связанных с тяжёлым течением МВС-Д пациенты были разделены на две группы: тех, кто был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии (n=84 (50,6%)), и тех, кто не нуждался в госпитализации в ОРИТ (n=82 (49,4%)).

При сравнении пациентов двух групп установлено, что у пациентов с более тяжёлым течением МВС-Д средний возраст был значимо больше (медиана - 9,2 года), чем у пациентов, не нуждавшихся в госпитализации в ОРИТ (6,8 лет, $p=0,006$). У пациентов с тяжёлым течением МВС-Д были отмечены значимые различия в частоте таких признаков, как сыпь (71,8% vs. 85,9%, $p=0,031$), пастозность лица (62,5% vs. 41,3%, $p=0,027$), гепатомегалия (78,1% vs. 49,3%, $p=0,0003$), спленомегалия (59,7% vs. 21,3%, $p=0,000002$), неврологическая (57,5%

vs. 38,3%, $p=0,015$), и респираторная симптоматика (58% vs. 40,7%, $p=0,028$), по сравнению с пациентами, не нуждавшимися в госпитализации в ОРИТ, соответственно. Самые значимые отличия были выявлены в частоте гипотонии и шока, которые наблюдались у пациентов, госпитализированных в ОРИТ в 75% случаев, а у тех, кто не нуждался в лечении в ОРИТ - лишь в 11% (гипотензия без шока, $p=0,0000001$).

Признаки поражения миокарда также были значимо более характерны для пациентов, госпитализированных в ОРИТ и наблюдались в 43,9% случаев, а в группе пациентов, не госпитализированных в ОРИТ, в 16,7% ($p=0,0002$).

Среди лабораторных изменений следует отметить значимые различия в уровне гемоглобина (99 г/л vs. 110 г/л, $p=0,00001$), лейкоцитов (18,6 vs. 15,0 $\times 10^9$ /л, $p=0,026$) и тромбоцитов (149 vs. 224 $\times 10^9$ /л, $p=0,0006$), по сравнению с пациентами, не нуждавшимися в госпитализации в ОРИТ, соответственно,

Также у пациентов, лечившихся в ОРИТ отмечалось более значимое повышение уровня СРБ (178 мг/л vs. 101 мг/л, $p=0,0002$) и креатинина (589,5 ммоль/л vs. 51,6 ммоль/л, $p=0,027$), гипопротеинемия (общий белок - 52,1 г/л vs. 58,6 г/л, $p=0,0001$), гипоальбуминемия (альбумин - 28,0 г/л vs. 30,2 г/л ($p=0,009$); повышение тропонина (20,0 пг/мл vs. 2,7 пг/мл, $p=0,018$), Д-димера (2224,5 нг/мл vs. 1064 нг/мл, $p=0,0002$) и снижение фибриногена (3,9 г/л vs. 5,2 г/л, $p=0,012$).

У пациентов, госпитализированных в ОРИТ чаще наблюдались признаки, характерные для синдрома активации макрофагов, так 48,8% пациентов соответствовали критериям синдрома активации макрофагов A.Ravelli, 2005 [131], по сравнению с пациентами, не нуждавшимися в госпитализации в ОРИТ – 21,1% ($p=0,0003$). Гемофагоцитарный индекс – Hscore был существенно выше – 106, среди госпитализированных в ОРИТ, по сравнению с пациентами, не нуждавшимися в лечении в ОРИТ – 75 ($p=0,000007$).

При анализе проводившейся терапии также были обнаружены некоторые различия. Дети, госпитализированные в ОРИТ чаще получали терапию внутривенным иммуноглобулином (53,7% vs. 35,1%, $p=0,018$), а 7 из 44 пациентов (15,9%) нуждались в повторном введении препарата. Чаще в лечении в ОРИТ

использовались и глюкокортикостероиды (91,7% против 70,5%, $p=0,0005$), преимущественно в виде высокодозной терапии. Препараты ацетилсалициловой кислоты чаще использовались у пациентов, не госпитализированных в ОРИТ (67,6%), а в ОРИТ их использовали несколько реже (46,6%, $p=0,009$). Препараты ацетилсалициловой кислоты использовались в обеих группах после нормализации коагулограммы в периоде реконвалесценции, тогда как у нетяжелых пациентов, при невыраженной гиперкоагуляции, данные препараты могли использоваться с профилактической целью вместо препаратов низкомолекулярного гепарина.

Средняя продолжительность госпитализации у пациентов, проходивших лечение в ОРИТ составила 20 дней, а у тех, кто не нуждался в госпитализации в отделение интенсивной терапии - 16 дней ($p=0,043$). Следует отметить, что пациенты, госпитализированные в ОРИТ, в меньшей степени соответствовали критериям болезни Kawasaki, нежели пациенты с более легким течением МВС-Д. Характеристики пациентов обеих групп представлены в таблице 3.11.

Таблица 3.11 – Сравнение характеристик пациентов, госпитализированных в ОРИТ и пациентов, не нуждавшихся в госпитализации в ОРИТ

Параметры	ОРИТ (n=84)	Без ОРИТ (n=82)	p
Демографические показатели			
Возраст, месяцы	110 (66; 153)	84 (48; 129)	0,006
Пол, мужской, n (%)	51 (60,7)	48 (58,5)	0,775
Идентификация предшествовавшей инфекции COVID-19			
ПЦР, n (%)	12/82 (14,6)	9/80 (11,3)	0,521
IgM, n (%)	28/57 (49,1)	24/72 (33,3)	0,069
IgG, n (%)	73/75 (97,3)	75/77 (97,4)	0,979
Семейный контакт, n (%)	23/31 (74,2)	32/53 (60,4)	0,199
Клинические проявления инфекции, n (%)	19/23 (82,6)	23/31 (74,2)	0,462

Продолжение таблицы 3.11

Параметры	ОРИТ (n=84)	Без ОРИТ (n=82)	p
Клинические признаки			
Время от начала заболевания до госпитализации, дни	4 (3; 6)	5 (3; 7)	0,896
Лихорадка, t° С	39,7 (39,1; 40)	39,7 (39; 40)	0,311
Поражение ЖКТ, n (%)	68/83 (81,9)	57/79 (72,2)	0,138
Неврологическая симптоматика, n (%)	46/80 (57,5)	31/81 (38,3)	0,015
Боль в горле, n (%)	41/78 (52,6)	48/80 (60)	0,346
Сыпь, n (%)	56/78 (71,8)	67/78 (85,9)	0,031
Конъюнктивит, n (%)	62/75 (82,7)	67/77 (87)	0,455
Красные потрескавшиеся губы, n (%)	34/74 (46)	39/74 (52,7)	0,411
Яркость слизистых, n (%)	28/49 (57,1)	45/65 (69,2)	0,183
Респираторные симптомы, n (%)	47/81 (58)	33/81 (40,7)	0,028
Шейная лимфаденопатия, n (%)	51/76 (67,1)	52/78 (66,7)	0,954
Эритема/отёки кистей/стоп, n (%)	43/73 (58,9)	50/76 (65,8)	0,386
Шелушение пальцев, n (%)	26/70 (37,1)	25/73 (34,3)	0,718
Пастозность лица, n (%)	30/48 (62,5)	26/63 (41,3)	0,027
Гепатомегалия, n (%)	57/73 (78,1)	37/75 (49,3)	0,0003
Спленомегалия, n (%)	43/72 (59,7)	16/75 (21,3)	0,000002
Артрит/артралгии, n (%)	10/73 (13,7)	12/77 (15,6)	0,744
Гипотония/Шок, n (%)	63 (75)	9 (11)	0,0000001
Длительность лихорадки, дни	8 (6; 11)	10 (7; 13)	0,064

Продолжение таблицы 3.11

Параметры	ОРИТ (n=84)	Без ОРИТ (n=82)	p
Соответствие критериям БК: полная, n (%) неполная, n (%)	31 (36,9) 6 (20)	41 (50) 2 (20)	0,089
Лабораторные показатели			
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,6 (3,3; 3,9)	4,0 (3,7; 4,5)	0,000000
Гемоглобин, г/л	99 (91; 112)	110 (100; 119)	0,00001
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	18,6 (13,5; 23,1)	15,0 (11,4; 20,2)	0,026
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	149 (82,5; 436,5)	224 (139; 537)	0,0006
Тромбоцитопения, n (%)	46 (54,8)	33/81 (40,7)	0,071
СОЭ, мм/ч	41 (32; 50)	40 (25; 53)	0,541
Повышение СОЭ, n (%)	77/83 (92,8)	73 (89)	0,403
С-РБ, мг/л	178 (111; 265)	101 (27; 189)	0,0002
Ферритин, мкг/л	329,9 (92,0; 680,1)	225,8 (126,0; 385,0)	0,303
Повышение ферритина, n (%)	39/45 (86,7)	30/45 (66,7)	0,025
АЛТ, Ед/л	46,5 (28,6; 82,3)	37,3 (20,5; 69,2)	0,057
Повышение АЛТ, n (%)	48 (57,1)	37/80 (46,3)	0,163
АСТ, Ед/л	51,2 (34,0; 77,0)	51,0 (34,0; 79,2)	0,632
Повышение АСТ, n (%)	55/73 (75,3)	46/75 (61,3)	0,067
Общий белок, г/л	52,1 (45,0; 59,5)	58,6 (53,4; 67,0)	0,0001
Альбумин, г/л	28,0 (25,0; 32,0)	30,2 (27,4; 35,0)	0,009
Триглицериды, ммоль/л	2,3 (1,7; 3,4)	2,3 (1,7; 2,7)	0,755

Продолжение таблицы 3.11

Параметры	ОРИТ (n=84)	Без ОРИТ (n=82)	p
Повышение триглицеридов, n (%)	22/27 (81,5)	19/26 (73,1)	0,465
Креатинин, ммоль/л	59,5 (47,0; 76,9)	51,6 (40,4; 63,6)	0,027
Повышение креатинина, n (%)	15/56 (26,8)	11/57 (19,3)	0,344
ЛДГ, Ед/л	498,0 (366,0; 687,0)	387,0 (261,0; 680,0)	0,201
Повышение ЛДГ, n (%)	30/46 (65,2)	26/48 (54,2)	0,275
Фибриноген, г/л	3,9 (1,9; 5,9)	5,2 (3,1; 7,4)	0,012
Д-димер, нг/мл	2224,5 (1030; 3965)	1064 (586; 2200)	0,0002
Тропонин, пг/мл	20,0 (5,0; 122,0)	2,7 (0,3; 9,8)	0,018
Hscore	106 (90; 145)	75 (60; 112)	0,000007
HLH-2004, n (%)	7/81 (8,6)	2/76 (2,6)	0,105
MAS 2005, n (%)	40/82 (48,8)	16/76 (21,1)	0,0003
MAS 2016, n (%)	12/81 (14,8)	6/76 (7,9)	0,174
ЭХО-КГ изменения			
Поражение коронарных артерий/аневризмы КА, n (%)	9/79 (11,4)	16/79 (20,3)	0,127
Миокардит, n (%)	36/82 (43,9)	13/78 (16,7)	0,0002
Перикардит, n (%)	27/81 (33,3)	19/79 (24,1)	0,194
Лечение и исходы			
ВВИГ, n (%)	44/82 (53,7)	27/77 (35,1)	0,018
ВВИГ — 2е введение, n (%)	7/44 (15,9)	0 (0)	0,028
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	34/73 (46,6)	50/74 (67,6)	0,010
ГКС, n (%)	77 (91,7)	55/78 (70,5)	0,0005

Продолжение таблицы 3.11

Параметры	ОРИТ (n=84)	Без ОРИТ (n=82)	p
ГИБП, n (%)	4/69 (5,8)	2/54 (3,7)	0,593
Длительность госпитализации, дни	20 (14; 27)	16 (12; 21)	0,043

Сокращения: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ВВИГ – внутривенное введение иммуноглобулина; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Вначале были рассчитаны факторы риска тяжёлого течения МВС-Д путём сравнения пациентов, госпитализированных в ОРИТ с теми, кто в интенсивной терапии не нуждался. Были идентифицированы факторы, ассоциированные с госпитализацией в ОРИТ на основании показателей, имевших достоверные различия (см. таблицу 3.11) с последующим применением анализа чувствительности, специфичности и расчета отношения шансов. Трансформация количественных переменных в качественные была выполнена при помощи AUC-ROC анализа. Результаты однофакторного анализа представлены в таблице 3.12.

Таблица 3.12 – Параметры, ассоциированные с тяжёлым течением МВС-Д, требующим госпитализации в ОРИТ

Параметр	Se	Sp	AUC	OR (95%CI)	P
Возраст > 97,0 мес.	59,5	59,3	0,623 (0,544; 0,697)	2,1 (1,2; 4,0)	0,016
Сыпь	71,8	14,1	—	0,41 (0,2; 0,94)	0,031
Респираторные признаки	58,0	59,3	—	2,0 (1,1; 3,8)	0,028
Отек лица	62,5	58,7	—	2,4 (1,1; 5,1)	0,027
Гепатомегалия	78,1	50,7	—	3,7 (1,8; 7,5)	0,0003

Продолжение таблицы 3.12

Параметр	<i>Se</i>	<i>Sp</i>	AUC	OR (95%CI)	P
Спленомегалия	59,7	78,7	—	5,5 (2,7; 11,3)	0,000002
Шок/гипотензия	75,0	89,0	—	24,3 (10,4; 57,0)	0,000000
Гемоглобин ≤ 99 , г/л	58,0	78,2	0,701 (0,624; 0,771)	4,6 (2,3; 9,2)	0,000007
Лейкоциты > 16.4 , 10^9 /л	61,9	66,2	0,622 (0,543; 0,696)	3,9 (2,0; 7,5)	0,00004
Тромбоциты ≤ 114 , 10^9 /л	44,0	87,5	0,658 (0,580; 0,731)	5,5 (2,5; 12,2)	0,000008
СРБ >120 , мг/л	73,2	54,2	0,647 (0,587; 0,741)	3,3 (1,7; 6,5)	0,0004
Ферритин $> 314,0$, мкг/л	52,9	71,2	0,551 (0,458; 0,641)	2,7 (1,3; 5,8)	0,01
Альбумин $\leq 27,2$, г/л	48,1	75,0	0,615 (0,529; 0,695)	2,7 (1,3; 5,5)	0,006
Фибриноген $\leq 2,4$ г/л	34,6	81,2	0,620 (0,536; 0,699)	4,2 (1,8; 10,0)	0,0007
Д-димер > 2568 , нг/мл	45,6	84,2	0,694 (0,606; 0,774)	4,5 (1,9; 10,5)	0,0004
Тропонин > 10 , пг/мл	52,2	84,6	0,699 (0,551; 0,822)	6,0 (1,6; 23,0)	0,006
Hscore > 91	68,3	69,7	0,707 (0,630; 0,777)	5,0 (2,5; 9,8)	0,000002
MAS 2005	48,8	78,9	—	3,6 (1,8; 7,2)	0,0003
Миокардит	43,9	83,3	—	3,9 (1,9; 8,2)	0,0002

Сокращения: Se – чувствительность; Sp – специфичность; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Параметры с наивысшей чувствительностью, специфичностью, соотношением шансов и клинической значимостью были включены в многофакторный регрессионный анализ с исключением дублирующих факторов. Из первоначальных 19 предикторов, включенных в модель, только 4 переменные

(гепатомегалия, спленомегалия, Д-димер>2568 нг/мл, тропонин>10 пг/мл) были достоверно связанными с вероятностью отнесения к категории ранних предикторов тяжёлого течения МВС-Д, требующего госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (таблица 3.13).

Таблица 3.13 – Ранние предикторы тяжёлого течения МВС-Д, требующего госпитализации в ОРИТ

Параметр	β	SE	P
Гепатомегалия	-0,26	0,121	0,04
Спленомегалия	0,30	0,128	0,02
D-димер>2568 нг/мл	0,45	0,1200	0,0006
Тропонин>10 пг/мл	0,33	0,111	0,005

Соответственно, при наличии перечисленных признаков пациентов следует относить к группе высокого риска по тяжелому жизнеугрожающему течению МВС-Д, проводить тщательный мониторинг витальных функций и назначать терапию, позволяющую не допустить прогрессирования течения заболевания.

3.6. Признаки гемофагоцитоза у пациентов с МВС-Д

На данном этапе было проведено более детальное изучение признаков гемофагоцитоза у пациентов с МВС-Д. Для этого пациенты были разделены на 2 равные группы: со значением гемофагоцитарного индекса – HScore ≤ 91 (n=79) и со значением HScore > 91 (n=79). Данное разделение было получено в предыдущей главе, так как именно это значение было ассоциировано с тяжелым жизнеугрожающим течением МВС-Д. Средний возраст пациентов составил 104 и 105 месяцев, соответственно. В обеих группах преобладали пациенты мужского пола (62% и 57%, соответственно). Все характеристики обеих групп пациентов представлены в таблице 3.14.

У пациентов с HScore > 91 чаще отмечались такие симптомы, как шейная лимфаденопатия (80,6% vs. 54,1%, p=0,0007), красные сухие потрескавшиеся губы

(63% vs 34,3%, $p=0,0007$), яркие слизистые (72,7% vs. 52,9%, $p=0,03$), эритема или отёки кистей и стоп (70,3% vs 52,2%, $p=0,03$), шелушение пальцев (53,5% vs. 17,2%, $p=0,00001$), пастозность лица (66,7% vs. 34,7%, $p=0,001$), гепатомегалия (84,2% vs. 43,1%, $p=0,000000$), спленомегалия (54,7% vs. 43,1%, $p=0,0003$), гипотония/шок (63,3% vs. 25,3%, $p=0,000002$).

Среди лабораторных показателей были обнаружены отличия в уровнях воспалительных маркеров, так СОЭ (47 мм/ч vs. 34 мм/ч, $p=0,0001$) и СРБ (175,5 мг/л vs. 125,8 мг/л, $p=0,01$) были значимо выше у пациентов с $\text{HScore} > 91$.

Также у них отмечался в среднем более низкий уровень эритроцитов ($3,6 \times 10^{12}/\text{л}$ vs. $4,0 \times 10^{12}/\text{л}$, $p=0,000005$) и гемоглобина (98 г/л vs. 112 г/л, $p=0,000000$), и тенденция к тромбоцитопении ($110 \times 10^9/\text{л}$ vs. $192 \times 10^9/\text{л}$, $p=0,0002$) у 63,3 % пациентов. Уровни трансаминаз также были выше у пациентов с $\text{HScore} > 91$: АЛТ (47,5 Ед/л vs. 36,5 Ед/л, $p=0,015$), АСТ (55,0 Ед/л vs. 44,1 Ед/л, $p=0,029$). У пациентов с $\text{HScore} > 91$ имело место более значимое повышение уровня Д-димера (2135 нг/мл vs. 1079 нг/мл, $p=0,0003$), а уровень фибриногена, напротив, был в среднем несколько меньше (3,1 г/л vs. 5,6 г/л, $p=0,000002$).

Что касается поражения сердца, то оно было отмечено значимо чаще у пациентов с $\text{HScore} > 91$ (70,9% vs. 32,9%, $p=0,000002$). По эхокардиографическим данным в этой группе пациентов значимо чаще имели место признаки поражения миокарда (45,5% vs. 15,6%, $p=0,00006$) и перикарда (45,5% vs. 14,3%, $p=0,00002$), а дилатация/аневризмы коронарных артерий отмечались одинаково часто (16%).

Стоит отметить, что в лечении пациентам с $\text{HScore} > 91$ значимо чаще назначалось введение внутривенного иммуноглобулина (66,2% vs. 24%, $p=0,000000$), терапия препаратами ацетилсалициловой кислоты (65,7% vs. 47,1%, $p=0,027$) и генно-инженерными биологическими препаратами (9,1% vs. 1,6%, $p=0,061$).

В госпитализации в ОРИТ нуждались 70,9% пациентов с $\text{HScore} > 91$, что в 2 раза чаще, чем у пациентов с $\text{HScore} \leq 91$ (32,3%, $p=0,000002$). Средняя продолжительность госпитализации также была гораздо больше у пациентов с $\text{HScore} > 91$ (23 дня vs. 14 дней, $p=0,000000$).

Таблица 3.14 – Сравнение характеристик пациентов с HScore > 91 и пациентов с HScore < 91

Параметры	Hscore ≤ 91 (n=79)	Hscore> 91 (n=79)	P
Демографические показатели			
Возраст, месяцы	104 (68; 140)	105 (53; 133)	0,710
Пол, мужской, n (%)	49 (62)	45 (57)	0,517
Пол, женский, n (%)	30 (38)	34 (43)	
Идентификация предшествовавшей инфекции COVID-19			
ПЦР, n (%)	14/78 (18)	7/77 (9,1)	0,107
IgM, n (%)	28/62 (45,2)	23/60 (38,3)	0,445
IgG, n (%)	72/73 (98,6)	70/72 (97,2)	0,552
Семейный контакт, n (%)	23/35 (65,7)	28/42 (66,7)	0,930
Клинические проявления новой коронавирусной инфекции, n (%)	22/27 (81,5)	18/23 (78,3)	0,777
Клинические признаки			
Время от начала заболевания до госпитализации, дни	4 (2; 6)	5 (3; 7)	0,056
Лихорадка, t° С	39,5 (39; 40)	39,8 (39,5; 40)	0,288
Симптомы поражения ЖКТ, n (%)	56/75 (74,7)	66/79 (83,5)	0,175
Неврологическая симптоматика, n (%)	31/75 (41,3)	40/78 (51,3)	0,217
Боль в горле, n (%)	41/74 (55,4)	45/76 (59,2)	0,638
Гиперемия глотки, n (%)	37/56 (66,1)	34/58 (58,6)	0,412
Сыпь, n (%)	58/71 (81,7)	58/77 (75,3)	0,347
Конъюнктивит, n (%)	59/70 (84,3)	65/74 (87,8)	0,538
Красные потрескавшиеся губы, n (%)	23/67 (34,3)	46/73 (63)	0,0007

Продолжение таблицы 3.14

Параметры	Hscore \leq 91 (n=79)	Hscore $>$ 91 (n=79)	P
Яркость слизистых, n (%)	27/51 (52,9)	40/55 (72,7)	0,035
Респираторные симптомы, n (%)	38/76 (50)	38/78 (48,7)	0,874
Шейная лимфаденопатия, n (%)	40/74 (54,1)	58/72 (80,6)	0,0007
Эритема/отёки кистей/стоп, n (%)	35/67 (52,2)	52/74 (70,3)	0,028
Шелушение пальцев, n (%)	11/64 (17,2)	38/71 (53,5)	0,00001
Пастозность лица, n (%)	17/49 (34,7)	36/54 (66,7)	0,001
Гепатомегалия, n (%)	28/65 (43,1)	64/76 (84,2)	0,000000
Спленомегалия, n (%)	28/65 (43,1)	41/75 (54,7)	0,0003
Артрит/артралгии, n (%)	8/65 (12,3)	13/78 (16,7)	0,463
Гипотония/Шок, n (%)	20/79 (25,3)	50/79 (63,3)	0,000002
Поражение сердца, n (%)	26/79 (32,9)	56/79 (70,9)	0,000002
Длительность лихорадки, дни	8 (7; 12)	10 (7; 13)	0,199
Соответствие критериям болезни Кавасаки: полная, n (%) неполная, n (%)	21/79 (26,6) 19/57 (33,3)	46/79 (58,2) 18/33 (54,6)	0,00005 0,049
Лабораторные показатели			
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,0 (3,7; 4,5)	3,6 (3,3; 3,9)	0,000005
Гемоглобин, г/л	112 (100; 119)	98 (88; 108)	0,000000
Лейкоциты, $10^9/л$	16,0 (12,8; 22,3)	16,5 (12,0; 21,5)	0,846
Тромбоциты, $10^9/л$	192 (149; 530)	110 (77; 447)	0,0002
Тромбоцитопения, n (%)	29/79 (36,7)	50/79 (63,3)	0,0008
СОЭ, мм/ч	34 (25; 45)	47 (34; 55)	0,0001
Повышение СОЭ, n (%)	71/79 (89,9)	74/78 (94,9)	0,239

Продолжение таблицы 3.14

Параметры	Hscore \leq 91 (n=79)	Hscore $>$ 91 (n=79)	P
С-РБ, мг/л	125,8 (27,0; 209,0)	175,5 (92,5; 259,9)	0,013
Ферритин, мкг/л	282,2 (158,2; 476,3)	265,0 (78,2; 530,4)	0,629
Повышение ферритина, n (%)	30/35 (85,7)	36/50 (72)	0,135
АЛТ, Ед/л	36,5 (23,1; 60,0)	47,5 (28,1; 83,4)	0,015
Повышение АЛТ, n (%)	35/79 (44,3)	47/79 (59,5)	0,056
АСТ, Ед/л	44,1 (33,1; 68,2)	55,0 (37,0; 101,0)	0,029
Повышение АСТ, n (%)	43/72 (59,7)	55/79 (78,6)	0,015
Билирубин, ммоль/л	13,3 (7,4; 18,0)	8,3 (5,1; 14,6)	0,103
Общий белок, г/л	58,0 (52,3; 63,9)	54,0 (46,0; 60,9)	0,006
Альбумин, г/л	30,4 (26,1; 34,0)	28,5 (25,0; 33,3)	0,135
Триглицериды, ммоль/л	1,3 (1,1; 1,5)	2,5 (1,9; 3,4)	0,0002
Повышение триглицеридов, n (%)	0/7 (0)	41/46 (89,1)	0,000000
Креатинин, ммоль/л	57,0 (46,6; 70,0)	52,4 (42,0; 71,9)	0,350
Повышение креатинина, n (%)	12/56 (21,4)	14/53 (26,4)	0,542
ЛДГ, Ед/л	564,0 (279,0; 747,0)	431,5 (263,5; 637,5)	0,081
Повышение ЛДГ, n (%)	24/38 (63,2)	29/52 (55,8)	0,482
Фибриноген, г/л	5,6 (3,7; 7,9)	3,1 (1,7; 5,2)	0,000002
D-димер, нг/мл	1079 (569; 2345)	2135 (954; 3930)	0,0003
Тропонин, пг/мл	2,0 (0,0; 5,0)	8,0 (2,4; 100,0)	0,031
HLH-2004, n (%)	0/79 (0)	9/78 (11,5)	0,002
MAS 2005, n (%)	11/79 (13,9)	45/79 (57)	0,000000
MAS 2016, n (%)	3/79 (3,8)	15/78 (19,2)	0,002

Продолжение таблицы 3.14

Параметры	Hscore \leq 91 (n=79)	Hscore > 91 (n=79)	P
ЭХО-КГ изменения			
Поражение коронарных артерий/аневризмы КА, n (%)	12/77 (15,6)	12/75 (16)	0,944
Миокардит, n (%)	12/77 (15,6)	35/77 (45,5)	0,00006
Перикардит, n (%)	11/77 (14,3)	35/77 (45,5)	0,00002
Лечение и исходы			
ВВИГ, n (%)	18/75 (24)	51/77 (66,2)	0,000000
Повторное введение ВВИГ, n (%)	2/30 (6,7)	5/41 (12,2)	0,440
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	33/70 (47,1)	46/70 (65,7)	0,027
ГКС, n (%)	62/76 (81,6)	65/79 (82,3)	0,910
ГИБП, n (%)	1/64 (1,6)	5/55 (9,1)	0,061
Госпитализация в ОРИТ, n (%)	26/79 (32,3)	56/79 (70,9)	0,000002
Длительность госпитализации, дни	14 (10; 17)	23 (17; 30)	0,000000

Сокращения: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ВВИГ – внутривенное введение иммуноглобулина; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Следующим этапом была идентификация клинических и лабораторных признаков, чаще встречающихся в группе пациентов, имевших HScore > 91, при помощи анализа чувствительности, специфичности и расчета отношения шансов. Трансформация количественных переменных в качественные была выполнена при помощи AUC-ROC анализа. Результаты однофакторного анализа представлены в таблице 3.15.

Таблица 3.15 – Параметры, ассоциированные с интенсивным гемофагоцитозом (HScore > 91)

Признаки	Se	Sp	ОШ (95% ДИ)	P
Соответствие критериям полной БК	58,2	73,4	4,2 (2,2; 8,1)	0,00005
Соответствие критериям неполной БК	54,5	66,7	2,4 (0,996; 5,8)	0,049
Яркие слизистые	72,7	47,1	2,4 (1,1; 5,3)	0,035
Сухие потрескавшиеся губы	63,0	65,7	3,3 (1,6; 6,5)	0,0007
Шейная лимфаденопатия	80,6	45,9	3,5 (1,7; 2,4)	0,0007
Отёки/эритема кистей/стоп	70,3	47,8	2,2 (1,1; 4,3)	0,028
Пастозность лица	66,7	65,3	3,8 (1,7; 8,5)	0,001
Гепатомегалия	84,2	56,9	7,1 (3,2; 15,5)	0,000000
Спленомегалия			3,7 (1,8; 7,6)	0,0003
Тромбоцитопения	63,3	63,3	3,0 (1,6; 5,7)	0,0008
Повышение АСТ	78,6	40,3	2,5 (1,2; 5,2)	0,015
Поражение миокарда	45,5	84,4	4,5 (2,1; 9,7)	0,00005
Перикардит	45,5	85,7	5,0 (2,3; 10,9)	0,00002
Гипотония/шок	63,3	74,7	5,7 (2,9; 11,2)	0,000002
Любое поражение сердца	70,9	67,0	4,7 (2,4; 9,2)	0,000002
Госпитализация в ОРИТ	70,9	67,0	4,7 (2,4; 9,2)	0,000002
Терапия ВВИГ	66,2	76,0	6,2 (3,1; 12,6)	0,000000
Терапия ГИБП	9,1	98,4	6,3 (0,7; 55,7)	0,061

С интенсивным гемофагоцитозом (HScore > 91) были связаны такие критерии тяжёлого течения МВС-Д, как вовлечение сердца, включая поражение миокарда и перикарда, гипотония/шок (подробные данные представлены в таблице 3.15). Пациенты с интенсивным гемофагоцитозом чаще нуждались в госпитализации в ОРИТ, применении внутривенных иммуноглобулинов и генно-инженерных биологических препаратов.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В целом полученные данные сопоставимы с опубликованными в литературе исследованиями. В нашем исследовании несколько чаще наблюдались признаки поражения ЖКТ, сыпь и конъюнктивит. Лабораторные данные и ЭХО-КТ изменения носили схожий характер в приведённых исследованиях.

Сравнение данных исследования с литературными приведено в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Сравнение некоторых полученных данных с литературными данными

Параметр	Собственные данные (n=166)	Otar Yener G., 2021 [68] (n=154)	Flood c соавт. 2021 [47] (n=268)	J.Y. Abrams, 2021 [134] (n=1078)
Возраст, годы	8,2 (4,9; 11,2)	8,2	8,2 (4,0; 12,6)	8 (4; 12)
Пол, мужской, n (%)	7 (70)	101 (65,6)	161 (60,1)	602 (56)
Поражение ЖКТ, n (%)	125/162 (77,2)	112 (72,7)	152 (56,7)	693 (64)
Сыпь, n (%)	123/156 (78,9)	93 (60,3)	117 (43,7)	584 (54)
Конъюнктивит, n (%)	129/152 (84,9)	95 (61,6)	135 (50,4)	534 (49)
Сухие потрескавшиеся губы, n (%)	73/148 (49,3)	80 (51,9)	74 (27,6)	313 (29)
Поражение дыхательной системы, n (%)	80/162 (49,4)	62 (40,3)	69 (25,7)	322 (30)
Шок/гипотензия, n (%)	72 (43,4)	нд	114 (42,5)	392 (36)
Поступление в ОРИТ, n (%)	84 (50,6)	55 (35,7)	118 (44,0)	648 (60)
Дилатация /аневризмы КА, n (%)	25/158 (15,8)	27 (17,5)	54 (26,6)	185 (17)
Миокардит, n (%)	49/160 (30,6)	39 (25,3)	78 (38,4)	192 (18)

Продолжение таблицы 3.14

Параметр	Собственные данные (n=166)	OtarYener G., 2021 [68] (n=154)	Flood с соавт. 2021 [47] (n=268)	J.Y. Abrams, 2021 [134] (n=1078)
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	178 (100; 451)	173 (49; 788)	171,5 (112; 266,5)	136 (94; 211)
С-РБ, мг/л	138 (44; 236)	151 (20; 327)	222,5 (162; 289)	180 (100; 260)
Ферритин, мкг/л	265,0 (102,0; 476,3)	440 (98; 30285)	542,6 (284; 1049)	436 (225; 911)
Д-димер, нг/мл	1800 (751; 3275)	2700	3400 (1757; 6921)	2400 (1200; 4400)

Так, например, лихорадка была описана в 100% случаев практически во всех исследованиях. Частым явлением было поражение органов ЖКТ наблюдавшееся в среднем в 71-86% случаев по данным разных исследователей [84, 85, 86]. Также следует отметить, что среди обследованных пациентов с поражением ЖКТ в нашей выборке, у трёх (1,8%) в структуре заболевания имел место острый аппендицит, потребовавший проведения лапароскопической аппендэктомии. Подобные случаи также описаны в ранее опубликованных работах [135-138]. В большинстве случаев мультисистемный воспалительный синдром сопровождается слизисто-кожными проявлениями (сыпь в 45-65% случаев, конъюнктивит в 30-81%, поражение губ у 27-76%), что описано как в данной работе, так и у других исследователей [53, 54, 55, 84, 85, 86]. Также многие исследователи отмечают достаточно высокую частоту гипотонии или шока у пациентов с МВС-Д (32-76%) [53, 54, 55, 57, 84, 85, 86, 119]. По лабораторным изменениям данные тоже сравнимы, большинство исследователей описывают повышение маркеров воспаления, тромбоцитопению, гипоальбуминемию, значимое повышение уровня Д-димера [6, 7, 45, 46, 54, 55, 56, 119].

Многие авторы также проводят сравнение МВС-Д с болезнью Кавасаки [6, 7, 46, 57, 68, 139], ведь между этими состояниями много общих клинических черт, а многие пациенты с МВС-Д соответствуют критериям полной или неполной болезни Кавасаки [26]. Поэтому вначале это новое состояние было расценено как болезнь Кавасаки (140). Также есть мнение, что МВС-Д не является новой отдельной нозологической единицей, а находится в спектре болезни Кавасаки, отличные проявления которого, возможно, связаны с особенностями триггера, что косвенно подтверждает и представление о том, что болезнь Кавасаки также является не заболеванием, а скорее синдромом [141]. Действительно, при обоих заболеваниях наблюдаются лихорадка, слизисто-кожные проявления, конъюнктивит, эритема/отек кистей и стоп, шейная лимфаденопатия. Однако, сыпь при МВС-Д обычно более диффузна и обширна, по сравнению с болезнью Кавасаки [6, 7, 46, 53]. Основным объединяющим признаком обоих заболеваний, за исключением лихорадки, поражения кожно-слизистых и лимфатических узлов и биомаркеров системного воспаления, является поражение сердца и коронарных артерий [6, 7, 46, 53]. Однако, поражение сердца при болезни Кавасаки проявляется чаще развитием аневризм коронарных артерий, с их последующим тромбозом и возможным развитием инфаркта [14, 142], тогда как МВС-Д преимущественно характеризуется острым повреждением миокарда с повышенным уровнем тропонина, а поражение коронарных артерий, как правило, представлено обратимой дилатацией без образования гигантских аневризм [7, 46, 52, 53]. Основными отличительными факторами между двумя заболеваниями являются возраст начала заболевания, более высокий уровень СРБ, тромбоцитопения, повышенный уровень Д-димера и поражение ЖКТ при МВС-Д. Болезнь Кавасаки характерна для более младших детей, и 76% из них — дети в возрасте до 5 лет [143], тогда как МВС-Д чаще встречается у детей более старшего возраста, в том числе — учащихся старших классов. Медиана возраста у больных МВС-Д детей в нашем исследовании составляет 8,2 (4,9; 11,2) лет, что сравнимо с ранее опубликованными результатами, где средний возраст колеблется от 6 до 12 лет [47, 52, 53, 55, 68, 144]. Важно также подчеркнуть, что

МВС-Д может встречаться у детей в возрасте до 1 года [145]. Кроме того, есть сообщения о гипервоспалительном состоянии, похожем на МВС-Д, у молодых взрослых людей после COVID-19 [146, 147, 148, 149, 150, 151].

Клинические различия МВС-Д и болезни Кавасаки также очевидны, так как есть признаки и симптомы с высокой частотой при МВС-Д, которые менее часто или редко проявляются у пациентов с болезнью Кавасаки. Например, желудочно-кишечные симптомы чаще встречаются при МВС-Д согласно многим исследованиям, включая наше наблюдение [6, 7, 46, 52]. Кроме того, поражение миокарда, гипотензия/шок и неврологические расстройства у пациентов с МВС-Д встречаются значительно чаще, чем при болезни Кавасаки [6, 46, 53, 139]. Конечно, поражение сердца может быть представлено при обоих заболеваниях, но существуют некоторые различия в характере сердечных проявлений. Таким образом, миокардит чаще встречается у пациентов с МВС-Д, тогда как аневризмы коронарных артерий более типичны для БК [7, 67, 68, 139]. Говоря о лабораторных изменениях, повышенные биомаркеры воспаления наблюдались при обоих заболеваниях, как в проведенном исследовании, так и в ранее опубликованных [6, 7, 46, 68]. Однако, например, уровень СРБ, Д-димера, ферритина был значительно выше у пациентов с МВС-Д в нашем исследовании, а также в ранее опубликованных статьях [46, 53, 68]. Впрочем, стоит признать, что повышенный уровень Д-димера может являться и фактором риска повреждения коронарных артерий у пациентов с болезнью Кавасаки [152]. Отмечается разница в уровнях тромбоцитов у пациентов с МВС-Д и болезни Кавасаки, медиана которых, по нашим данным, составила 185 и 520 $\times 10^9/\text{л}$, соответственно. Тромбоцитоз типичен для болезни Кавасаки, но менее распространен у пациентов с МВС-Д, у которых чаще наблюдается тенденция к тромбоцитопении, особенно в начале или на пике заболевания [6, 7, 46, 53, 56, 68].

МВС-Д также близок по проявлениям к шоковому синдрому Кавасаки, их объединяет молниеносное развитие признаков поражения сердца, сходные желудочно-кишечные симптомы, гипонатриемия и гипоальбуминемия [67].

Факторы, вызывающие развитие шока при болезни Kawasaki до конца не изучены, но важную роль в его патогенезе играют более интенсивное воспаление и особенно выраженный и очень быстро развивающийся васкулит с тромбозом и повреждением эндотелия сосудов [152].

Стоит отметить сходства в патогенезе МВС-Д и болезни Kawasaki. В обоих случаях основой является нарушение регуляции врожденного иммунного ответа, в результате чего при обоих заболеваниях возникает избыточная продукция провоспалительных цитокинов, вплоть до цитокинового шторма, который гораздо чаще наблюдается именно при МВС-Д [106; 107].

Предполагается, что в обоих заболеваниях триггером является инфекционный агент, однако вирусная этиология болезни Kawasaki не доказана. Она была описана ранее, и в качестве возможной причины болезни Kawasaki упоминались в том числе различные типы коронавирусов (HCoV-NL63 и HCoV-NL229E), однако другие исследования этого не подтвердили [153-155].

Подробнее говоря о поражении сердца при МВС-Д, следует понимать, что оно является одним из доминирующих и наиболее опасных проявлений заболевания. По данным разных авторов оно встречается с частотой от 33 до 67% [145, 156]. Основными сердечно-сосудистыми клиническими проявлениями при МВС-Д были шок, аритмии, перикардальный выпот и дилатация коронарных артерий [157]. А по лабораторным данным отмечается повышение уровня про-BNP, Д-димера и тропонина в сочетании с повышенным уровнем СРБ и прокальцитонина [157]. По данным ЭХО-КГ чаще всего наблюдают такие признаки как угнетение функции левого желудочка, митральная регургитация, аномалии коронарных артерий (дилатация / аневризмы), выпот в полости перикарда [158, 159, 160].

По данным разных исследователей снижение функции левого желудочка наблюдается в 30-40% случаев, дилатация/аневризмы коронарных артерий — в 8-24% [46, 53-55, 157]. Отмечено также, что при тяжёлом течении МВС-Д признаки

поражения сердца встречаются значительно чаще (поражение миокарда — до 50-60%, коронарных артерий — до 50% в некоторых исследованиях) [46, 92, 119].

При разделении пациентов на 4 группы за отправную точку было взято наличие коронарной дилатации/аневризм. В ходе исследования было выявлено несколько закономерностей.

В первой группе с изолированным поражением коронарных артерий в основном были представлены дети младшего возраста (в среднем — 2 года), которые более чем в половине случаев соответствовали критериям болезни Kawasaki. Случаев шока и поступления в реанимационное отделение в этой группе не было. По сути, эта группа практически неотличима от классической болезни Kawasaki, хотя и спровоцирована новой коронавирусной инфекцией.

Во второй группе пациентов с изолированным поражением миокарда были в основном представлены дети школьного возраста. Основными отличиями от группы 1 были тромбоцитопения, гипоальбуминемия и гипопротеинемия, свидетельствующие о выраженной дисфункции печени, а также наиболее высокий уровень тропонина, ферритина, АЛТ/АСТ, ЛДГ и Д-димера. Также в этой группе была наибольшая доля детей с шоком/гипотензией, нуждающихся в госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии. Таким образом, в группе с изолированным поражением миокарда отмечались также наиболее высокие показатели гемофагоцитарного синдрома (коагулопатия, поражение печени, высокий Hscore, спленомегалия), по сравнению с остальными группами. Высокая частота шока и высокий уровень тропонина могут зависеть друг от друга. Часто наблюдаемое сочетание тяжелого повреждения миокарда с гемофагоцитарным синдромом в этой группе очень важно для понимания патогенеза МВС-Д. Это наблюдение указывает на ведущую роль провоспалительных цитокинов в генезе поражения миокарда при МВС-Д, преимущественно за счет уникальных свойств SARS-CoV-2 [111]. В то же время это объясняет быструю обратную динамику симптомов повреждения миокарда и шока у больных МВС-Д. Симптомы у больных этой группы подтверждают вывод

о том, что существует статистически значимая корреляция между степенью аномалий сердца, биохимических маркеров и потребностью в интенсивной терапии [157].

В третьей группе, сочетающей признаки первых двух групп, представлены пациенты с поражением миокарда и коронарных артерий,. В этой группе с достаточно высокой частотой отмечались диагностические признаки болезни Кавасаки — 70%, сопровождавшиеся у части больных гипертриглицеридемией, коагулопатией и умеренной гиперферритинемией. Половина пациентов с шоком были госпитализированы в ОРИТ, но уровни креатинина и альбумина/белка в сыворотке были в пределах нормы или повышены у пациентов в тяжёлом состоянии. Аналогичные данные были недавно опубликованы, и демонстрировали отрицательную корреляцию между уровнем альбумина и лечением в отделении интенсивной терапии (161). Любопытно, что в этой группе среднее количество тромбоцитов было нормальным, и ни у одного из пациентов не было тромбоцитопении ниже $150 \times 10^9/\text{л}$, хотя у некоторых отмечался умеренный тромбоцитоз. Отек лица, чаще встречающийся во 2-й и 3-й группах (группы с поражением миокарда и максимальным значением Hscore), скорее всего, обусловлен выраженным васкулитом (капиллярная утечка) в сочетании с гипоальбуминемией и/или явлениями острой сердечной недостаточности. Повреждение миокарда при МВС-Д без коронарной дилатации часто сопровождается синдромом активации макрофагов, а повреждение миокарда наряду с дилатацией коронарных артерий обычно обнаруживается в сочетании с признаками, указывающими на гемофагоцитарный синдром. У детей с МВС-Д повышение уровня тропонина и Д-димера, вероятно, свидетельствует о роли микроваскулитов в развитии дисфункции миокарда.

Четвёртая группа стала самой объёмной и представляет особый интерес, в неё вошли пациенты без документально подтвержденного поражения миокарда и/или коронарных артерий. У пациентов этой группы, как и в группах 1–3, отмечалась достаточно высокая частота основных диагностических критериев

болезни Kawasaki, и треть из них лечились в ОРИТ. У детей этой группы по лабораторным данным отмечалась высокая лихорадка и типичные для МВС-Д признаки воспаления. Однако сывороточный ферритин и СРБ увеличились умеренно, с небольшим увеличением Д-димера и несоответствием диагностическим критериям гемофагоцитарного синдрома. Такой комплекс клинико-лабораторных проявлений МВС-Д был обнаружен у большинства обследованных нами больных и характеризовался наиболее лёгким течением.

С утверждением о том, что поражение сердца и ЖКТ, а также признаки гемофагоцитоза являются одними из факторов, предрасполагающих к тяжёлому течению МВС-Д, согласны и другие исследователи [134, 162].

Abrams J.Y. с соавторами в своём исследовании среди факторов, ассоциированных с тяжёлым течением МВС-Д, требующим госпитализации в ОРИТ, отмечают возраст старше 5 лет и определенные лабораторные маркеры (повышение тропонина, BNP, proBNP, ферритина, С-реактивного белка и Д-димера), которые могут быть также связаны с такими серьёзными проявлениями, как шок и снижение сердечной функции.

Brisca G., с соавторами в своей статье предлагают разделение пациентов с МВС-Д на 4 класса по степени тяжести, на основании их клинических особенностей при поступлении, тяжести поражения сердца и/или наличием отклонений в анализах крови, позволяющих предположить наличие синдрома активации макрофагов. Класс I характеризовался признаками, соответствующими критериям болезни Kawasaki и наиболее лёгким течением; в качестве терапии эти пациенты получали только ВВИГ в стандартной дозе 2 г/кг. Класс II был охарактеризован наличием поражения сердца без развития сердечной недостаточности, а также отсутствием признаков серьёзного поражения ЖКТ и признаков САМ; пациенты из этой группы получали ВВИГ и глюкокортикоиды (метилпреднизолон) в/в в дозе 2–3 мг/кг/сут от двух до четырех ежедневных доз. В класс III были включены пациенты с МВС-Д с признаками систолической дисфункции ЛЖ (т.е. ФВ от 50 до 35%, [55], со значительным поражением

органов брюшной полости или признаками САМ ; такие пациенты получали ВВИГ, а также пульс-терапию глюкокортикоидами по 10–30 мг/кг/день (максимум 1 г/день) в течение 1–5 дней. Пациенты с самым тяжёлым течением были включены в класс IV, у них наблюдалась глобальная систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ ниже 35%) и/или аритмии (т.е. выраженная атриовентрикулярная блокада), гипотензия/шок или явный САМ; такие пациенты получали терапию анакинрой в дозе 5–10 мг/кг/сут.

Все пациенты, включённые в исследование лечились в соответствии с существующими рекомендациями [128]. Терапией первой линии являлись глюкокортикостероиды, что соответствовало и рекомендациям ВОЗ [129].

Однако, по американским [126] и британским [127] стандартам терапией первой линии принято считать ВВИГ, как и при болезни Кавасаки.

Стоит отметить, что на этот счёт нет единого мнения среди исследователей. Например, Licciardi F., с соавторами в своей статье задаются вопросом: «Всегда ли необходима терапия ВВИГ?» [163]. В своём исследовании они доказывают, что в качестве терапии первой линии монотерапия метилпреднизолоном является эффективным вариантом, особенно в странах, где ВВИГ недоступен [163]. Есть и другие исследования, сравнивающие варианты терапии МВС-Д. Так, Ouldali N., с соавторами в своей работе показали, что сочетание ГКС и ВВИГ привело к значительному снижению потребности в гемодинамической поддержке и сокращению продолжительности пребывания в ОРИТ [164]. Также и в другом исследовании было показано, что совместная терапия ВВИГ и стероидами приводит к снижению риска возникновения сердечно-сосудистой дисфункции у пациентов с МВС-Д, по сравнению с пациентами, получавшими только ВВИГ [165]. А в исследовании Sacco K., с соавторами показано, что глюкокортикоиды эффективно снижают уровень многих растворимых биомаркеров, связанных с ответом IFN типа II (IFN- γ , CXCL9), активацией Т-клеток (sCD25), клеточной адгезией (sE-селектин/sCD62E) и активацией

моноцитов/макрофагов (sTNFRII, M-CSF и ферритин, IL-6) [166]. Эти данные также могут подтверждать полезность стероидов при лечении МВС-Д.

Клинические примеры

Пациент 1 (мальчик, 8 лет) в ноябре 2020 г. находился на карантине по контакту с COVID-19. В начале декабря 2020 г. почувствовал слабость и утомляемость. В конце декабря 2020 г. у пациента появились лихорадка (до 40°C), мелкоточечная сыпь на голенях, неяркая гиперемия конъюнктив, явления хейлита.

С диагнозом «Псевдотуберкулез?» ребенок госпитализирован в инфекционное отделение СПбГПМУ. На следующий день в тяжелом состоянии переведен в ОРИТ. Выполнена МСКТ органов грудной клетки: признаки двусторонних изменений в виде участков уплотнения легочной ткани, скопления жидкости на уровне дорзальных реберно-диафрагмальных синусов с обеих сторон. Лабораторно: увеличение СРБ до 284,4 мг/л (норма до 5,80 мг/л), ферритина до 1696,5 мкг/л (норма до 120 мкг/л), повышение Д-димера в 16 раз, гиперферментемия: АСТ – в 3 раза (верхняя граница нормы, ВГН, – 37,00 ЕД/л), АЛТ – в 2,5 раза (ВГН 42,00 ЕД/л), ЛДГ – в 3 раза (ВГН 450,00 ЕД/л) и увеличение тропонина I до 506,9 пг/мл (норма до 17,5 пг/мл). При ЭхоКГ признаки снижения глобальной сократительной способности миокарда ЛЖ до 41%, митральная регургитация 2-й степени; на ЭКГ – снижение вольтажа зубцов в стандартных отведениях. Антитела к SARS-CoV-2 IgG: титр 7,03 ($\geq 1,4$ – положительный).

Установлен диагноз МВС-Д, кардит в структуре основного заболевания. Назначено лечение: дексаметазон 10 мг/м²/сут в 3 приема внутривенно, иммунотерапия (ВВИГ), антикоагулянтная терапия. На следующий день – нарастание дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности: интубирован, седатирован, переведен на ИВЛ. Назначена высокодозная кортикостероидная терапия из расчета 30 мг/кг/сутки, разделенная на 4 введения. Через 4 дня экстубирован. ФВ по ЭхоКГ восстановилась на 10-е сутки до 70%, ЭКГ –

нарушение процессов реполяризации по нижней стенке ЛЖ. Переведен на пероральный прием ГКС с последующим снижением дозы до полной отмены в течение 1 месяца. Спустя 20 дней от дебюта МВС-Д впервые исследован уровень NT-proBNP: 55 пг/мл (норма). По данным динамической ЭхоКГ-признаков кардита не отмечено. После стабилизации общего состояния пациенту (на 27-й день) проведена МРТ сердца с контрастным усилением. Выявлены признаки удлинения T1 времени релаксации при нативном T1-картировании миокарда, что может быть проявлением текущего миокардита. Признаков повреждения или фиброза миокарда по ишемическому или неишемическому типу на изображениях позднего контрастирования не выявлено. Глобальная систолическая функция желудочков сохранена. Незначительное количество жидкости в полости перикарда.

Пациент 2 (мальчик, 14 лет) заболел 21.12.2020 г., когда появились лихорадка до 40°C, однократно рвота желудочным содержимым, жидкий стул.

С 26.12.2020 г. стал жаловаться на давящие боли за грудиной. По данным ЭКГ заподозрен острый коронарный синдром, ребенок госпитализирован по месту жительства. Лабораторно выявлены лейкоцитоз $10,7 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 46 мм/ч, СРБ 255 мг/л (норма до 5 мг/л), повышение уровня тропонина до 122,0 пг/мл (норма до 17,5 пг/мл), ферритин 417 мкг/л (норма до 120 мкг/л), Д-димер увеличен в 3 раза. По данным МСКТ грудной клетки от 26.12.2020 г. без патологии. Проведен экспресс-тест на антитела к SARS-CoV-2, результат положительный. По месту жительства начата терапия ГКС. С подозрением на МВС-Д переведен в СПбГПМУ. Клинически обращало на себя внимание приглушение сердечных тонов. По данным клинического анализа крови лейкоцитоз до $15,2 \times 10^9/\text{л}$, лимфопения до $1,30 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ до 36 мм/ч; в биохимических тестах – СРБ до 66,10 мг/л (норма до 5 мг/л), АЛТ до 131,00 ЕД/л (норма до 55 ЕД/л), ЛДГ 282 ЕД/л (норма 125–220 ЕД/л). ЭКГ: полная блокада ПНПГ с нарушением процессов реполяризации по нижней боковой стенке и в области верхушки ЛЖ. На рентгенограммах органов грудной полости легочный

рисунок сгущен, усилен с обеих сторон за счет выраженных перибронхиальных и периваскулярных изменений. В базальных отделах с обеих сторон определялись интерстициальные изменения. Корни легких реактивны. По данным ЭхоКГ выявлены гипокинезия средней трети правого желудочка, гидроперикард.

УЗ-признаков изменений коронарных артерий нет. Получал антикоагулянтную и кортикостероидную терапию. Проведена МСКТ-ангиография с визуализацией коронарных артерий, по результатам которой изменений коронарных артерий не выявлено. Учитывая воспалительную активность, изменения на ЭКГ, увеличение уровня лабораторных маркеров повреждения миокарда и УЗ-признаки гипокинезии средней трети передней стенки правого желудочка, гидроперикард, а также положительные серологические тесты на SARS-CoV-2, установлен диагноз миокардита в структуре МВС-Д. На фоне лечения отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика: лихорадка купирована, снижены уровни воспалительных маркеров в крови. По данным ЭКГ сохранялись полная блокада ПНПГ, нарушение процессов реполяризации по передне-боковой и нижней стенке ЛЖ, по данным ЭхоКГ – нормализация показателей. По данным суточного мониторинга ЭКГ, на протяжении всей записи регистрировался синусовый ритм с полной блокадой ПНПГ со средней ЧСС 96 уд/мин. Регистрировалось удлинение скорректированного QT интервала за счет полной блокады ПНПГ, скорректированный модифицированный QT (QT_{cm}) по формуле Bazett в пределах нормальных значений. Нарушений атриовентрикулярного проведения не зарегистрировано. С улучшением выписан под амбулаторное наблюдение. Данное клиническое наблюдение показывает возможность дебюта миокардита под маской острого коронарного синдрома, требующего дальнейшей дифференциальной диагностики двух этих состояний.

ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19 у детей является тяжёлым и потенциально жизнеугрожающим состоянием, требующим своевременной диагностики и соответствующей терапии. Мультисистемный воспалительный синдром может развиваться у пациентов, не имевших манифестную форму новой коронавирусной инфекции.

Основные клинические проявления синдрома включают высокую лихорадку, экзантему, конъюнктивит, лимфаденопатию, симптомы поражения ЖКТ (боль в животе, тошнота, рвота, диарея), поражение ЦНС (головная боль, асептический менингит), поражение сердечно-сосудистой системы (миокардит, развитие сердечной недостаточности, шока, перикардит, поражение коронарных артерий). Среди лабораторных изменений, наиболее типичны тромбоцитопения, анемия, повышение СРБ и уровня кардиоспецифических маркеров (ЛДГ, тропонин I), Д-димера.

Несмотря на выраженное сходство клинических проявлений МВС-Д и болезни Кавасаки эти два состояния являются разными заболеваниями, имеющими также ряд отличий в частоте некоторых клинических проявлений и демографических особенностях, что необходимо учитывать для терапевтической тактики и последующего прогноза. Так, МВС-Д наблюдается у более старших детей, с преобладанием признаков поражения ЖКТ, миокарда, гипотонии/шока.

Пациенты с МВС-Д значительно чаще нуждаются в госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, в связи с кардиореспираторными нарушениями, нарушениями в системе гемостаза, что в целом характеризует МВС-Д как более тяжёлое заболевание.

Понимание фенотипов МВС-Д может быть основано на вариантах поражения сердца. Наиболее тяжелыми являются формы с поражением миокарда, однако развитие шока у пациентов с МВС-Д может также носить некардиальный характер примерно у трети пациентов.

Тяжесть течения МВС-Д связана с выраженными вариантами течения гемофагоцитоза, что необходимо учитывать в терапевтической тактике.

Своевременная дифференциальная диагностика, стратификация риска тяжёлого жизнеугрожающего течения заболевания, основанная на оценке поражения миокарда и активности гемофагоцитоза позволяет персонализировать подходы к диагностике заболевания у каждого пациента и модифицировать терапию.

Разработанный алгоритм персонифицированной диагностики и терапии, основанный на наличии критериев тяжести пациента с МВС-Д представлен на рисунке 5.1.

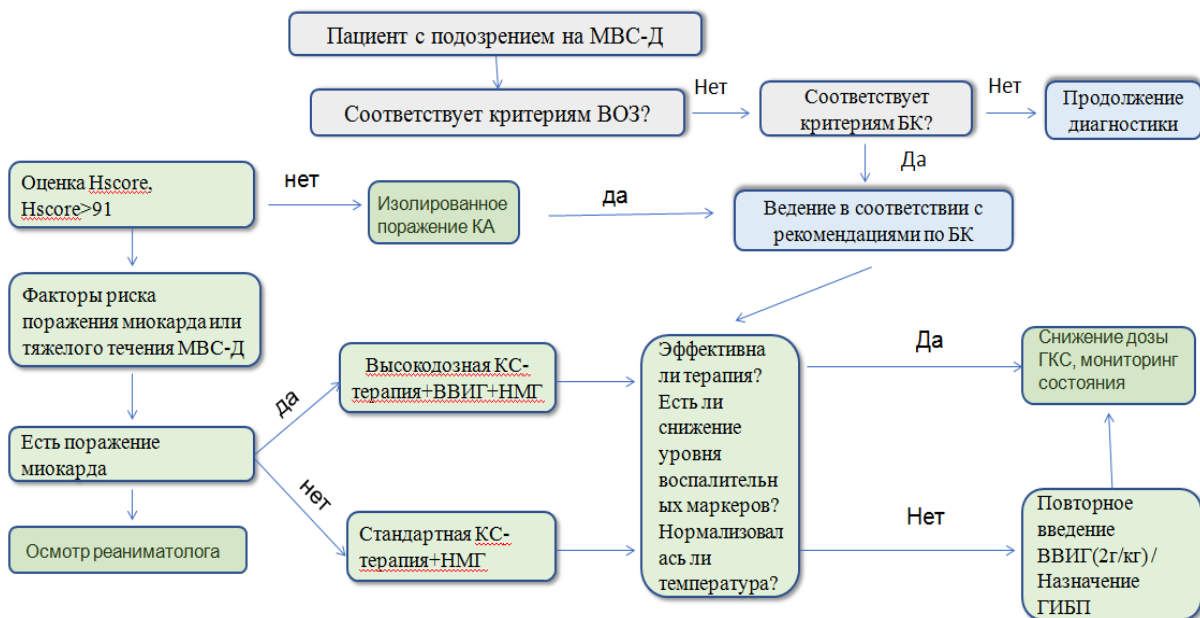


Рисунок 5.1 – Алгоритм диагностики и терапии МВС-Д

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19 у детей чаще встречается в школьном возрасте (средний возраст - 8 лет), развивается в среднем через 24 дня после перенесённой новой коронавирусной инфекции, и может развиваться у пациентов, не имевших манифестных форм COVID-19. Основными клиническими признаками его являются лихорадка (100%), конъюнктивит (84,9%), сыпь (78,9%), лимфаденопатия (66,9%), симптомы поражения ЖКТ (77,2%), сердечно-сосудистой системы (50%), центральной нервной системы (47,8%). По лабораторным данным отмечено значимое повышение маркеров воспаления (91%), Д-димера (100%), тромбоцитопения (47,9%), развитие признаков гемофагоцитоза (35,4%). Основными УЗ-характеристиками МВС-Д были наличие признаков поражения миокарда (30,6%), перикардального выпота (28,8%), дилатации коронарных артерий (15,8%).
2. Выявлены основные критерии отличия МВС-Д от БК, на основании которых разработан диагностический алгоритм - индекс, получивший название KMDscore, в рамках которого оценивается наличие пяти признаков у пациента: СРБ>110 мг/л (18 баллов), Д-димер>607 нг/мл (27 баллов), возраст>5 лет (30 баллов), тромбоцитопения (25 баллов) и вовлечение желудочно-кишечного тракта (28 баллов). Сумма баллов более 55 позволяет установить диагноз МВС-Д.
3. Показано, что поражение сердца при МВС-Д является основным признаком, определяющим тяжесть течения заболевания. Определены 4 фенотипа МВС-Д в зависимости от поражения сердца: фенотип с изолированным поражением КА (8,2%), фенотип с изолированным поражением миокарда (24,6%), фенотип с сочетанным поражением миокарда и КА (8,2%), фенотип без явного поражения сердца (59%).
4. Разработан алгоритм диагностики высокого риска поражения миокарда в структуре МВС-Д, в рамках которого оценивается наличие пяти признаков

у пациента: тропонин > 31,6 пг/мл (52 балла) - основной критерий; Д-димер > 1300 нг/мл (29 баллов), пастозность лица (32 балла) - второстепенные критерии. Для прогнозирования поражения миокарда при МВС-Д требуется наличие основного критерия или, по крайней мере, комбинации из 2 второстепенных критериев. За диагностическую «точку отсчёта» принято значение более 32 баллов.

5. Доказано, что более половины (50,6%) пациентов нуждаются в госпитализации в ОРИТ. Основные факторы, определяющие тяжесть МВС-Д: поражение сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы, наличие респираторных и гемодинамических нарушений. Установлено, что такие факторы, как гепатомегалия, спленомегалия, Д-димер > 2568 нг/мл, тропонин > 10 пг/мл, позволяют идентифицировать группу пациентов, угрожаемых по тяжелому течению МВС-Д, которые потенциально могут нуждаться в госпитализации в ОРИТ.
6. Гемофагоцитарный синдром является одним из наиболее тяжелых проявлений МВС-Д и встречается у 35,4% детей, в том числе в 48,8% случаев с тяжелым течением. Установлено, что HScore > 91 ассоциирован с наиболее тяжелыми признаками МВС-Д: поражением миокарда [ОШ=4,5 (95% ДИ: 2,1; 9,7), $p=0,00005$], перикардитом [ОШ=5,0 (95% ДИ: 2,3; 10,9), $p=0,000002$], гипотонией/шоком [ОШ=5,7 (95% ДИ: 2,9; 11,2), $p=0,000002$] и госпитализацией в ОРИТ [ОШ=4,7 (95% ДИ: 2,4; 9,2), $p=0,000002$]. HScore — простой инструмент, который также можно использовать для оценки тяжести МВС-Д и динамического контроля.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с наличием острой лихорадки, интоксикации, гиперемии кожных покровов и конъюнктивы, наличием признаков органной дисфункции включать МВС-Д в круг дифференциальной диагностики. Необходимо тщательный сбор эпидемиологического анамнеза, идентификация вируса SARSCoV-2 методами ПЦР и определение иммуноглобулинов класса IgM, IgG.
2. Всем пациентам с подозрением на МВС-Д требуется клинико-лабораторный мониторинг следующих органов и систем: кардиореспираторной, нервной системы; оценки функции гемостаза, оценки степени системного воспаления. Помимо рутинных клинико-лабораторных тестов рекомендуется определение ЛДГ, ферритина, триглицеридов, тропонина, proBNP, Д-димера. Необходимо расчет индекса гемофагоцитоза Hscore.
3. Для дифференциальной диагностики с болезнью Кавасаки помимо стандартных методов диагностики рекомендуется применение индекса KMDscore, основанного на пяти следующих критериях: СРБ > 110 мг/л, Д-димер > 607 нг/мл, возраст > 5 лет, тромбоцитопения и поражение желудочно-кишечного тракта. Рекомендуется использование KMDscore в сочетании с другими методами для дифференциальной диагностики МВС-Д и БК для своевременного назначения соответствующей терапии.
4. Всем пациентам с МВС-Д с такими показателями как тропонин > 32 пг/мл, Д-димер > 1300 нг/мл и отек лица требуется тщательное обследование на предмет наличия поражения сердца у пациентов с МВС-Д с использованием лабораторных и инструментальных (УЗИ, МРТ) методов обследования для определения типа поражения сердца; динамический мониторинг. При наличии факторов риска поражения миокарда рекомендуется незамедлительная консультация кардиолога и определение маршрутизации пациента в многопрофильный стационар, позволяющий оказать своевременную помощь таким пациентам.

5. Пациентам с факторами риска тяжелого жизнеугрожающего течения МВС-Д, такими как поражение миокарда, ЦНС, признаками гемофагоцитоза (гепатоспленомегалия, тромбоцитопения, повышение Д-димера) следует проводить тщательный мониторинг витальных функций и назначать терапию, позволяющую не допустить прогрессирования течения заболевания. Необходим расчет индекса гемофагоцитоза HScore. Пациентам с высоким риском развития гемофагоцитоза (HScore>91) показано раннее назначение высокодозной кортикостероидной терапии в комбинации с внутривенными иммуноглобулинами и антикоагулянтами. При отсутствии эффекта - применение блокаторов Ил-6 или Ил-1.
6. Пациенты, не имеющие факторов риска неблагоприятного течения МВС-Д получают терапию кортикостероидами в средне-терапевтических дозах в комбинации с низкомолекулярными гепаринами.
7. Пациентам, перенесшим поражение сердца в структуре МВС-Д, требуется последующий динамический мониторинг состояния миокарда и коронарных артерий с использованием МРТ сердца, нагрузочных ЭКГ тестов, ЭхоКГ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ACR	American College of Rheumatology (Американский Колледж Ревматологии)
AUC	Area Under Curve (Площадь Под Кривой)
BNP	Brain Natriuretic Peptide (Мозговой Натрийуретический Пептид)
CCL	Chemokine (C-C motif) ligand (Лиганд хемокина (C-C мотив))
CD	Cluster of Differentiation (Кластер Дифференцировки)
CXCL	C-X-C Motif Chemokine Ligand (Лиганд хемокина мотива C-X-C)
COVID-19	COronaVirus Infectious Disease - 19
HCoV	Human coronavirus (Коронавирус человека)
HLH	Hemophagocytic lymphohistiocytosis (Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз)
HScore	Hemophagocytic score (Гемофагоцитарный балл)
ICAM-1	InterCellular Adhesion Molecule - 1 (Молекула Клеточной Адгезии -1)
IFIT1	Interferon Induced Protein With Tetratricopeptide Repeats 1 (Индукцированный Интерфероном Белок С Тетратрикопептидными Повторами 1)
IFN	Interferon (Интерферон)
Ig	Immunoglobulin (Иммуноглобулин)
ISG15	Interferon-stimulated gene 15 (Стимулируемый интерфероном ген 15)
KMDscore	Kawasaki MIS-C Differentiation score (Кавасаки МВС-Д балл дифференциации)
MAS	Macrophages Activation Syndrome (Синдром Активации Макрофагов - CAM)
M-CSF	Macrophage Colony-Stimulating Factor
MIS-C	Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (Мультисистемный воспалительный синдром у детей (МВС-Д))
NET	Neutrophil Extracellular Traps (Внеклеточные ловушки нейтрофилов)

NT-proBNP	N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид)
pDCs	Plasmacytoid dendritic cells (Плазмоцитоподобные дендритные клетки)
PIMS-TS	Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome, temporally associated with SARS-CoV-2 (Детский воспалительный мультисистемный синдром, временно ассоциированный с SARS-CoV-2)
RCPCN	Royal College of Paediatrics and Child Health (Королевский колледж педиатрии и здоровья детей)
ROC	Receiver Operating Characteristic (Рабочая Характеристика Приёмника)
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus - 2 (Коронавирус с тяжелым острым респираторным синдромом - 2)
Se	Sensitivity (Чувствительность)
Sp	Specificity (Специфичность)
sTNFR2	Tumor Necrosis Factor Receptor 2 (Рецептор фактора некроза опухоли 2)
Th	T helper cells (Т-хелперы)
АЛТ	Аланиаминотрансфераза
АСК	Ацетилсалициловая кислота
АСТ	Аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	Активированное Частичное Тромбопластиновое Время
АФК	Активные Формы Кислорода
БК	Болезнь Кавасаки
ВВИГ	Внутривенный иммуноглобулин
вГЛГ	Вторичный Гемофагоцитарный Лимфогистиоцитоз
ВГН	Верхняя Граница Нормы
ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения
ГИБП	Генно-Инженерный Биологический Препарат
ГКС	Глюкокортикостероиды
ДВС	Диссеминированное Внутрисосудистое Свёртывание

ДИ	Доверительный Интервал
ЖКТ	Желудочно-Кишечный Тракт
ИВЛ	Искусственная Вентиляция Лёгких
ИК	Иммунный Комплекс
ИЛ	Интерлейкин
КА	Коронарные Артерии
КФК	Креатинкиназа
ЛДГ	Лактатдегидрогеназа
ЛЖ	Левый Желудочек сердца
МВС-Д	Мультисистемный Воспалительный Синдром у Детей
МПО	Миелопероксидаза
мРНК	Матричная Рибонуклеиновая Кислота
МСКТ	Мультиспиральная Компьютерная Томография
НМГ	Низкомолекулярный Гепарин
ОРВИ	Острая респираторная Вирусная Инфекция
ОРДС	Острый Респираторный Дистресс-синдром
ОРИТ	Отделение Реанимации и Интенсивной Терапии
ОШ	Отношение Шансов
ПНПГ	Правая Ножка Пучка Гиса
ПТВ	Протромбиновое Время
ПЦР	Полимеразная Цепная Реакция
САМ	Синдром Активации Макрофагов
СОЭ	Скорость Оседания Эритроцитов
СРБ	С-реактивный белок
сЮИА	Ювенильный артрит с системным началом (Системный Ювенильный Идиопатический Артрит)
УЗ	Ультразвук
ФВ	Фракция выброса
ФНО-альфа	Фактор Некроза Опухоли - альфа
ЦНС	Центральная Нервная Система

ЭКГ	Электрокардиография
ЭКМО	Экстракорпоральная Мембранная Оксигенация
ЭхоКГ	Эхокардиография
ЮИА	Ювенильный Идиопатический Артрит

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ludvigsson, J.F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults / J.F. Ludvigsson // *Acta Paediatrica*. – 2020. – Vol. 109. – P. 1088–1095.
2. American Academy of Pediatrics. Children and COVID-19: State-Level Data Report [Электронный ресурс]. – 2021. – Режим доступа: <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-leveldata-report>.
3. Mustafa, N.M. Characterisation of COVID-19 Pandemic in Paediatric Age Group: A Systematic Review and Meta-Analysis / N.M. Mustafa, A.L. Selim // *Journal of clinical virology*. – 2020. – Vol. 128. – P. 104395.
4. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review / R. Castagnoli, M. Votto, A. Licari [et al.] // *JAMA pediatrics*. – 2020. – Vol. 174, №9. – P. 882-889.
5. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case / V.G. Jones, M. Mills, D. Suarez [et al.] // *Hospital pediatrics*. – 2020. – Vol. 10, №6. – P. 537-540.
6. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study / L. Verdoni, A. Mazza, A. Gervasoni [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, №10239. – P. 1771-1778.
7. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort / M. Pouletty, C. Borocco, N. Ouldali [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2020. – Vol. 79, №8. – P. 999-1006.
8. Levin, M. Childhood Multisystem Inflammatory Syndrome - A New Challenge in the Pandemic / M. Levin // *The New England journal of medicine*. – 2020. – Vol. 383, №4. – P. 393-395.
9. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou, X.L. Yang, X.G. Wang [et al.] // *Nature*. – 2020. – Vol. 579, №7798. – P. 270-273.
10. Cavanagh, D. Coronaviruses and Toroviruses // *Principles and Practice of Clinical Virology* / D. Cavanagh. – 4 th ed. – John Wiley&Sons, Ltd. – 2000. – P. 345-356.

11. Сергеева, Е. И. Структура заболеваемости респираторными вирусными инфекциями в г. Новосибирске и Новосибирской области в эпидемический сезон 2011-2012 гг. / Е.И. Сергеева, Е.В. Иванова, А.Н. Швалов [и др.] // Вестник РАМН. – 2013. – Т. 68, №6. – С. 21-25.
12. Дондурей, Е.А. Противовирусная терапия ОРВИ у детей в современной клинической практике / Е.А. Дондурей, Е.В. Образцова, Ю.С. Семилетко [и др.] // Медицинский совет. – 2019. – №2. – С. 183-187.
13. Identification of TCR repertoires in functionally competent cytotoxic T cells cross-reactive to SARS-CoV-2 / K. Shimizu, T. Iyoda, A. Sanpei [et al.] // Communications biology. – 2021. – Vol. 4, №1. – P. 1365.
14. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association / B.W. McCrindle, A.H. Rowley, J.W. Newburger [et al.] // Circulation. – 2017. – Vol. 135, №17. – P. e927-e999.
15. Kawasaki, T. Kawasaki disease / T. Kawasaki // Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and biological sciences. – 2006. – Vol. 82, №2. – P. 59-71.
16. Kawasaki, T. Kawasaki disease. / T. Kawasaki // International journal of rheumatic diseases. – 2014. – Vol. 17, №5. – P. 597-600.
17. Kawasaki, T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children / T. Kawasaki // Arerugi. – 1967. – Vol. 16, №3. – P. 178-222.
18. Rowley, A.H. Kawasaki disease: novel insights into etiology and genetic susceptibility / A.H. Rowley // Annual review of medicine. – 2011. – Vol.62. – P. 69-77.
19. International Kawasaki Disease Genetics Consortium. A genome-wide association study identifies novel and functionally related susceptibility Loci for Kawasaki disease / D. Burgner, S. Davila, W.B. Breunis [et al.] // PLoS genetics. – 2009. – Vol. 5, №1. – P. e1000319.
20. Genome-wide linkage and association mapping identify susceptibility alleles in ABCC4 for Kawasaki disease / C.C. Khor, S. Davila, C. Shimizu [et al.] // Journal of medical genetics. – 2011. – Vol. 48, №7. – P. 467- 472.

21. Association of CCR2-CCR5 haplotypes and CCL3L1 copy number with Kawasaki Disease, coronary artery lesions, and IVIG responses in Japanese children / M. Mamtani, T. Matsubara, C. Shimizu [et al.] // PLoS One. – 2010. – Vol. 5, №7. – P. e11458.
22. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2007-2008 nationwide survey / Y. Nakamura, M. Yashiro, R. Uehara [et al.] // Journal of epidemiology. – 2010. – Vol. 20. – P. 302-307.
23. Kawasaki Disease [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://www.cdc.gov/kawasaki/>
24. Kawasaki disease in England: ethnicity, deprivation, and respiratory pathogens / A. Harnden, R. Mayon-White, R. Perera [et al.] // The Pediatric infectious disease journal. – 2009. – Vol. 28, №1. – P. 21-24.
25. Эпидемиологические особенности болезни Кавасаки в Иркутской области. Результаты многолетних наблюдений / Л.В. Брегель, В.М. Субботин, Т.А. Солдатова [и др.] // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, №5 С. 49-53.
26. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association / J.W. Newburger, M. Takahashi, M.A. Gerber [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 110, №17. – P. 2747-71.
27. Delayed diagnosis of Kawasaki disease: what are the risk factors? / L.L. Minich, L.A. Sleeper, A.M. Atz [et al.] // Pediatrics. – 2007. – Vol. 120, №6. – P. e1434-40.
28. Increased detection rate of Kawasaki disease using new diagnostic algorithm, including early use of echocardiography / T. Heuclin, F. Dubos, V. Hue [et al.] // The Journal of pediatrics. – 2009. – Vol. 155, №5. – P. 695-9.
29. Performance of 2004 American Heart Association recommendations for treatment of Kawasaki disease / E.S. Yellen, K. Gauvreau, M. Takahashi [et al.] // Pediatrics. – 2010. – Vol. 125, №2. – P. e234-41.
30. Слизисто-кожный лимфонулярный синдром [Кавасаки] (синдром/болезнь Кавасаки) у детей — клинические рекомендации - Союз педиатров России, 2016. – 41 с.
31. JCS Joint Working Group. Guidelines for Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease (JCS 2013) Digest version. / JCS

- Joint Working Group // *Circulation journal* : official journal of the Japanese Circulation Society. – 2014. – Vol. 78, №10. – P. 2521-2562.
32. Клиника, диагностика и лечение синдрома Кавасаки. Клинические рекомендации / Г.А. Лыскина, О.И. Виноградова, О.Г. Ширинская [и др.]. – М.: 2011. – 57 с.
 33. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulinresistant Kawasaki disease / J.C. Burns, B.M. Best, A. Mejias [et al.] // *The Journal of pediatrics*. – 2008. – Vol. 153, №6. – P. 833-838.
 34. Infliximab administration effective in the treatment of refractory Kawasaki disease / S. Accomando, A. Liotta, M.C. Maggio [et al.] // *Pediatric allergy and immunology*. – 2010. – Vol. 21, №7. – P. 1091-1092.
 35. The strategy of additional immune globulin and steroid pulse therapy / S. Ogata, Y. Bando, S. Kimura [et al.] // *Journal of cardiology*. – 2009. – Vol. 53. – P. 15-19.
 36. Polymorphism of Fc gamma RIIa may affect the efficacy of gamma-globulin therapy in Kawasaki disease / S. Taniuchi, M. Masuda, M. Teraguchi [et al.] // *Journal of clinical immunology*. – 2005. – Vol. 25, №4. – P. 309-313.
 37. Баранов, А.А. Лихорадочные синдромы у детей. рекомендации по диагностике и лечению / А.А. Баранов, В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе. – М. Союз педиатров России. 2011. – 208 с.
 38. Management of Kawasaki disease / D. Eleftheriou, M. Levin, D. Shingadia [et al.] // *Archives of disease in childhood*. – 2014. – Vol. 99, №1. – P. 74–83.
 39. Prospective open-label trial of etanercept as adjunctive therapy for kawasaki disease / N.F. Choueiter, A.K. Olson, D.D. Shen, M.A. Portman // *The Journal of pediatrics*. – 2010. – Vol. 157, №6. – P. 960-966.e1.
 40. Etanercept as adjunctive treatment for acute Kawasaki disease: study design and rationale / M.A. Portman, A. Olson, B. Soriano [et al.] // *American heart journal*. – 2011. – Vol. 161, №3. – P. 494-499.
 41. Shafferman, A. High dose Anakinra for treatment of severe neonatal Kawasaki disease: a case report [Электронный ресурс] / A. Shafferman, J.D. Birmingham, R.Q. Cron // *Pediatric rheumatology online journal*. – 2014. – Vol. 12, №26. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4103976/>.

42. A child with severe relapsing Kawasaki disease rescued by IL-1 receptor blockade and extracorporeal membrane oxygenation / S. Cohen, C.E. Tacke, B. Straver [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2012. – Vol. 71, №12. – P. 2059-61.
43. Nozawa, T. Coronary-Artery Aneurysm in Tocilizumab-Treated Children with Kawasaki's Disease / T. Nozawa, T. Imagawa, S. Ito // *The New England journal of medicine*. – 2017. – Vol. 377, №19. – P. 1894-1896.
44. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic / S. Riphagen, X. Gomez, C. Gonzalez-Martinez [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, №10237. – P. 1607-1608.
45. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study / J. Toubiana, C. Poirault, A. Corsia [et al.] // *BMJ*. – 2020. – Vol. 369. – P. m2094.
46. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2 / E. Whittaker, A. Bamford, J. Kenny [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 324, №3. – P. 259-269.
47. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Prospective, national surveillance, United Kingdom and Ireland, 2020 [Электронный ресурс] / J. Flood, J. Shingleton, E. Bennett [et al.] // *The Lancet regional health. Europe*. – 2021. – Vol. 3. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8132575/pdf/main.pdf>.
48. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: A New York City experience / M. Riollano-Cruz, E. Akkoyun, E. Briceno-Brito [et al.] // *Journal of medical virology*. – 2021. – Vol. 93, №1. – P. 424-433.
49. Severe cardiac dysfunction in a patient with multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19: Retrospective diagnosis of a puzzling presentation. A case report [Электронный ресурс] / D. Vari, J.M. Miller, N. Rellosa [et al.] // *Progress in pediatric cardiology*. – 2020. – Vol. 58. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7329651/pdf/main.pdf>.
50. Six Month Follow-up of Patients With Multi-System Inflammatory Syndrome in Children / C.A. Capone, N. Misra, M. Ganigara [et al.] // *Pediatrics*. – 2021. – Vol. 148, №4. – P. e2021050973.
51. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional

- Study from New York City / S. Kaushik, S.I. Aydin, K.R. Derespina [et al.] // The Journal of pediatrics. – 2020. – Vol. 224. – P. 24-29.
52. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State / E.M. Dufort, E.H. Koumans, E.J. Chow [et al.] // The New England journal of medicine. – 2020. – Vol. 383, №4. – P. 347-358.
 53. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents / L.R. Feldstein, E.B. Rose, S.M. Horwitz [et al.] // The New England journal of medicine. – 2020. – Vol. 383, №4. – P. 334-346.
 54. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020 / S. Godfred-Cato, B. Bruant, J. Leung [et al.] // MMWR. Morbidity and mortality weekly report. – 2020. – Vol. 69, №32. – P. 1074-1080.
 55. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19 / L.R. Feldstein, M.W. Tenforde, K.G. Friedman [et al.] // JAMA. – 2021. – Vol. 325, №11. – P. 1074-1087.
 56. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children-United States, February 2020-July 2021 / A.D. Miller, L.D. Zambrano, A.R. Yousaf [et al.] // Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. – 2022. – Vol. 75, №1. – P. e1165-e1175.
 57. Defining Kawasaki disease and pediatric inflammatory multisystem syndrome-temporally associated to SARS-CoV-2 infection during SARS-CoV-2 epidemic in Italy: results from a national, multicenter survey [Электронный ресурс] / M. Cattalini, S. Della Paolera, F. Zunica [et al.] // Pediatric rheumatology online journal. – 2021. – Vol. 19, №1. – P. 29. – Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7962084/pdf/12969_2021_Article_511.pdf.
 58. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): актуальная информация и клиническое наблюдение / М.Г. Кантемирова, Ю.Ю. Новикова, Д.Ю. Овсянников [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2020. – Т. 17, №3. – С. 219-229.
 59. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19, у пациентки 6 лет с манифестацией сахарного диабета 1-го типа диабетическим кетоацидозом / Ю.В. Тихонович, А.Ю. Ртищев, А.А.

- Глазырина [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, №2. – С. 295–300.
60. Наговицына, Н.М. Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2, у ребенка / Н.М. Наговицына // РМЖ. Мать и дитя. – 2021. – Т. 4, №4. – С. 375–377.
 61. К вопросу дифференциальной диагностики бактериальных инфекций и педиатрического мультисистемного воспалительного синдрома в период пандемии COVID-19 / Л.Н. Мазанкова, О.В. Молочкова, О.Б. Ковалев [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, №6. – С. 162–167.
 62. Кавасаки-подобный мультисистемный воспалительный синдром у детей в отсроченном периоде коронавирусной инфекции (COVID-19): современное состояние проблемы и возможные новые подходы к лечению (плазмаферез) / О.С. Грознова, В.А. Воинов, Д. Донич [и др.] // Педиатр. – 2021. – Т. 12, № 4. – С. 45-57.
 63. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) у детей: уроки педиатрической ревматологии / М.И. Каледа, И.П. Никишина, Е.С. Федоров, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2020. – Т. 58, №5. С. 469–479.
 64. Мультисистемный воспалительный синдром у детей и подростков в Якутии / Т.Г. Дмитриева, М.А. Тогулаева, А.Н. Москвин [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2021. – № 3. – С. 111-113.
 65. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией COVID-19: результаты многоцентрового исследования / Ю.Ю. Новикова, Д.Ю. Овсянников, А.А. Глазырина [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, №6. – С. 23-31.
 66. Clinical features and outcome of MIS-C patients: an experience from Central Anatolia / G. Alkan, A. Sert, S.K.T. Oz [et al.] // Clinical rheumatology. – 2021. – Vol. 40, №10. – P. 4179-4189.
 67. Multisystemic inflammatory syndrome in children associated with COVID-19: a single center experience in Turkey / E.Z. Başar, H.E. Sönmez, S. Öncel [et al.] // Turkish archives of pediatrics. – 2021. – Vol. 56, №3. – P. 192-199.
 68. Differences and similarities of multisystem inflammatory syndrome in children, Kawasaki disease and macrophage activating syndrome due to systemic juvenile

- idiopathic arthritis: a comparative study / G. Otayener, A. PaçKısaarslan, K. Ulu [et al.] // *Rheumatology international*. – 2022. – Vol. 42, №5. – P. 879-889.
69. A Bayesian Model to Predict COVID-19 Severity in Children / S. Domínguez-Rodríguez, S. Villaverde, F.J. Sanz-Santaefemia [et al.] // *The Pediatric infectious disease journal*. – 2021. – Vol. 40, №8. – P. e287-e293.
 70. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children With COVID-19 in Mumbai, India / S. Jain, S. Sen, S. Lakshmivenkateshiah [et al.] // *Indian Pediatrics*. – 2020. – Vol. 57, №11. – P. 1015-1019.
 71. Clinical Profile and Immediate Outcome of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19: A Multicentric Study / G. Sethy, B. Mishra, M.K. Jain [et al.] // *Journal of global infectious diseases*. – 2021. – Vol. 13, №4. – P. 159-163.
 72. Short-term outcomes in children recovered from multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection / S. Patnaik, M.K. Jain, S. Ahmed [et al.] // *Rheumatology international*. – 2021. – Vol. 41, №11. – P. 1957-1962.
 73. Association of Blood Groups with the Severity and Outcome of COVID-19 Infection in Children / A. Bari, A. Ch, S. Hareem [et al.] // *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*. – 2021. – Vol. 31, №1. – P. S57-S59.
 74. Multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in 45 children: a first report from Iran / S. Mamishi, Z. Movahedi, M. Mohammadi [et al.] // *Epidemiology and infection*. – 2020. – Vol. 148. – P. e196.
 75. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Report of the clinical and epidemiological characteristics of cases in Santiago de Chile during the SARS-CoV-2 pandemic / J.P. Torres, G. Izquierdo, M. Acuña [et al.] // *International journal of infectious diseases*. – 2020. – Vol. 100. – P. 75-81.
 76. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, the Real Disease of COVID-19 in Pediatrics - A Multicenter Case Series From Al-Ahsa, Saudi Arabia / Z.A. Almoosa, H.H. Al Ameer, S.M. AlKadhem [et al.] // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12, №10. – P. e11064.
 77. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS) Did Occur in Poland during Months with Low COVID-19 Prevalence, Preliminary Results of a

- Nationwide Register / M. Okarska-Napierała, K.M. Ludwikowska, L. Szenborn [et al.] // Journal of clinical medicine. – 2020. – Vol. 9, №11. – P. 3386.
78. Distinct characteristics of multisystem inflammatory syndrome in children in Poland / K.M. Ludwikowska, M. Okarska-Napierała, N. Dudek [et al.] // Scientific reports. – 2021. – Vol. 11, №1. – P. 23562.
 79. Clinical Experience With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Related Illness in Children: Hospital Experience in Cape Town, South Africa / M.M. van der Zalm, J. Lishman, L.M. Verhagen [et al.] // Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. – 2021. – Vol. 72, №12. – P. e938-e944.
 80. The clinical features and estimated incidence of MIS-C in Cape Town, South Africa / C. Butters, D.R. Abraham, R. Stander [et al.] // BMC Pediatrics. – 2022. – Vol. 22, №1. – P. 241.
 81. Aronoff, S.C. The Natural History of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Systematic Review / S.C. Aronoff, A. Hall, M.T. Del Vecchio // Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. – 2020. – Vol. 9, №6. – P. 746-751.
 82. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management / N.A. Nakra, D.A. Blumberg, A. Herrera-Guerra, S. Lakshminrusimha // Children (Basel, Switzerland). – 2020. – Vol. 7, №7. – P. 69.
 83. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review / J.Y. Abrams, S.E. Godfred-Cato, M.E. Oster [et al.] // The Journal of pediatrics. – 2020. – Vol. 226. – P. 45-54.
 84. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation / T. Radia, N. Williams, P. Agrawal [et al.] // Paediatric respiratory reviews. – 2021. – Vol. 38. – P. 51-57.
 85. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review [Электронный ресурс] / M. Ahmed, S. Advani, A. Moreira [et al.] // EClinicalMedicine. – 2020. – Vol. 26. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7473262/pdf/main.pdf>.

86. Hoste, L. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review / L. Hoste, R. Van Paemel, F. Haerynck // *European journal of pediatrics*. – 2021. – Vol. 180, №7. – P. 2019-2034.
87. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C): a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, treatment, and outcomes / M.O. Santos, L.C. Gonçalves, P.A.N. Silva [et al.] // *Jornal de pediatria*. – 2022. – Vol. 98, №4. – P. 338-349.
88. Spectrum of imaging findings on chest radiographs, US, CT, and MRI images in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with COVID-19 / S. Hameed, H. Elbaaly, C.E.L. Reid [et al.] // *Radiology*. – 2021. – Vol. 298, №1. – P. E1-E10.
89. A Saudi G6PD deficient girl died with pediatric multisystem inflammatory syndrome-COVID-19 [Электронный ресурс] / M.A. Al-Aamri, F.T. Al-Khars, S.J. Alkhwaitem [et al.] // *MedRxiv*. – 2020. – Режим доступа: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.08.20137497v2.full.pdf>.
90. Schupper, A. Neurological manifestations of pediatric multi-system inflammatory syndrome potentially associated with COVID-19 / A. Schupper, K. Yaeger, P. Morgenstern // *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. – 2020. – Vol.36. – P. 1579–1580.
91. Rogo, T. Systemic inflammation with cardiac involvement in pediatric patients with evidence of COVID-19 in a community hospital in the Bronx, NY / T. Rogo, K. Mathur, M. Purswani // *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. – 2020. – Vol. 9. – P. 502–503.
92. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study / P. Davies, C. Evans, H.K. Kanthimathinathan [et al.] // *The Lancet. Child & adolescent health*. – 2020. Vol. 4. – P. 669–677.
93. Severe refractory Kawasaki disease in seven infants in the COVID-19 era / S. Vergnano, N. Alders, C. Armstrong [et al.] // *The Lancet. Rheumatology*. – 2020. – Vol. 2. – P. e520.
94. Multi-inflammatory syndrome in children related to SARS-CoV-2 in Spain / C. Moraleda, M. Serna-Pascual, A. Soriano-Arandes [et al.] // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2021. – Vol. 72, №9. – P. e397-e401.

95. Son, M.B.F. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis [Электронный ресурс] / M.B.F. Son, K. Friedman // UpToDate. – 2022. – Режим доступа: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis>.
96. Всемирная Организация Здравоохранения (World Health Organisation). Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19 [Электронный ресурс] / World Health Organisation // 2020. – Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.
97. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) [Электронный ресурс] / CDC. – 2020. – Режим доступа: <https://www.cdc.gov/mis/mis-c/hcp/index.html>.
98. Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH). Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 [Электронный ресурс] / RCPCH. – 2020. – Режим доступа: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>.
99. Multisystem inflammatory syndrome in children occurred in one of four thousand children with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 / M. Holm, U.B. Hartling, L.S. Schmidt [et al.] // Acta Paediatrica. – 2021. – Vol. 110, №9. – P. 2581-2583.
100. Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among US Persons Infected With SARS-CoV-2 / A.B. Payne, Z. Gilani, S. Godfred-Cato [et al.] // JAMA Netw Open. – 2021. – Vol. 4, №6. – P. e2116420.
101. Health Alert Network (HAN): Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Электронный ресурс]. – 2020. – Режим доступа: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
102. European Centre for Disease Prevention and Control Rapid Risk Assessment: Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS CoV 2 infection in children [Электронный ресурс]. – 2020. – Режим доступа: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-risk-assessment-paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-15-May-2020.pdf>

103. Why multisystem inflammatory syndrome in children has been less commonly described in Asia? / W. Li, Y. Tang, Y. Shi [et al.] // *Translational pediatrics*. – 2020. – Vol. 9, №6. – P. 873-875.
104. Racial and Ethnic Disparities in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the United States, March 2020 to February 2021 / B. Stierman, J.Y. Abrams, S.E. Godfred-Cato [et al.] // *The Pediatric infectious disease journal*. – 2021. – Vol. 40, №11. – P. e400-e406.
105. COVID-19 in South American Children: A Call For Action / O.Y. Antúnez-Montes, M.I. Escamilla, A.F. Figueroa-Urbe [et al.] // *The Pediatric infectious disease journal*. – 2020. – Vol. 39, №10. P. e332-e334.
106. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection / M.J. Carter, M. Fish, A. Jennings [et al.] // *Nature medicine*. – 2020. – Vol. 26, №11. – P.1701-1707.
107. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children / P.Y. Lee, M. Day-Lewis, L.A. Henderson [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 2020. – Vol. 130, №11. – P. 5942-5950.
108. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) / C.N. Gruber, R.S. Patel, R. Trachtman [et al.] // *Cell*. – 2020. – Vol. 183, №4. – P. 982-995.
109. Humoral signatures of protective and pathological SARS-CoV-2 infection in children / Y.C. Bartsch, C. Wang, T. Zohar [et al.] // *Nature medicine*. – 2021. – Vol. 27, №3. – P. 454-462.
110. Deep immune profiling of MIS-C demonstrates marked but transient immune activation compared to adult and pediatric COVID-19 / L.A. Vella, J.R. Giles, A.E. Baxter [et al.] // *Science immunology*. – 2021. – Vol 6, №57. – P. eabf7570.
111. An insertion unique to SARS-CoV-2 exhibits superantigenic character strengthened by recent mutations [Электронный ресурс] / M.H. Cheng, M.H. Zhang, R.A. Porritt [et al.] // *bioRxiv*. – 2020. – Режим доступа: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.21.109272v1.full.pdf>.
112. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies / W.S. Lee, A.K. Wheatley, S.J. Kent, B.J. DeKosky // *Nature microbiology*. – 2020. – Vol. 5, №10. – P. 1185-1191.

113. Tan, W. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease / W. Tan, J. Aboulhosn // International journal of cardiology. – 2020. – Vol. 309. – P. 70–77.
114. Human iPSC-Derived Cardiomyocytes Are Susceptible to SARS-CoV-2 Infection [Электронный ресурс] / A. Sharma, G. Garcia Jr, Y. Wang [et al.] // Cell reports. Medicine. 2020. – Vol. 1, №4. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7323681/pdf/main.pdf>.
115. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19 / C.R. Consiglio, N. Cotugno, F. Sardh [et al.] // Cell. – 2020. – Vol. 183, №4. – P. 968-981.
116. High titers and low fucosylation of early human anti-SARS-CoV-2 IgG promote inflammation by alveolar macrophages / W. Hoepel, H.J. Chen, C.E. Geyer [et al.] // Science translational medicine. – 2021. – Vol. 13, №596. – P. eabf8654.
117. COVID-19 and Neutrophils: The Relationship between Hyperinflammation and Neutrophil Extracellular Traps [Электронный ресурс] / L. Borges, T.C. Pithon-Curi, R. Curi, E. Hatanaka // Mediators of inflammation. – 2020. – Vol. 2020. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7732408/pdf/MI2020-8829674.pdf>.
118. Plasmacytoid Dendritic Cells Depletion and Elevation of IFN- γ Dependent Chemokines CXCL9 and CXCL10 in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome [Электронный ресурс] / F. Caldarale, M. Giacomelli, E. Garrafa [et al.] // Frontiers in immunology. – 2021. – Vol. 12. – Режим доступа: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.654587/full>.
119. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach / F. Sperotto, K.G. Friedman, M.B.F. Son [et al.] // European journal of pediatrics. – 2021. – Vol. 180, №2. – P. 307-322.
120. Characterization of Myocardial Injury in Patients With COVID-19 / G. Giustino, L.B. Croft, G.G. Stefanini [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2020. – Vol. 76, №18. – P. 2043-2055.
121. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection / A. Lala, K.W. Johnson, J.L. Januzzi [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2020. – Vol. 76, №5. – P. 533-546.

122. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome / M. Dolhnikoff, J. Ferreira Ferranti, R.A. de Almeida Monteiro [et al.] // *The Lancet. Child & adolescent health*. – 2020. – Vol. 4, №10. – P. 790-794.
123. Мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): клинико-морфологическое сравнение / Ю.Д. Овсянников, Ю.Ю. Новикова, Д.С. Абрамов [и др.] // *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. – 2020. – Т. 99. – С. 119–21.
124. An autopsy study of the spectrum of severe COVID-19 in children: From SARS to different phenotypes of MIS-C [Электронный ресурс] / A.N. Duarte-Neto, E.G. Calдини, M.S. Gomes-Gouvêa [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2021. – Vol. 35. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8072136/pdf/main.pdf>.
125. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1 / L.A. Henderson, S.W. Canna, K.G. Friedman [et al.] // *Arthritis & rheumatology*. – 2020. – Vol. 72, №11. – P. 1791-1805.
126. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2 / L.A. Henderson, S.W. Canna, K.G. Friedman [et al.] // *Arthritis & rheumatology*. – 2021. – Vol. 73, №4. – P. e13-e29.
127. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process / R. Harwood, B. Allin, C.E. Jones [et al.] // *Lancet. Child & adolescent health*. – 2021. – Vol. 5, №2. – P. 133-141.
128. Клинический протокол лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы / Е.И. Алексеева, М.Б. Анциферов, Л.С. Аронов [и др.]. – Москва: НИИОЗММ ДЗМ, 2021. – 29 с.
129. Всемирная Организация Здравоохранения (World Health Organisation). Living guidance for clinical management of COVID-19 [Электронный ресурс] / World

- Health Organisation // 2021. – Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2>
130. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis / J.I. Henter, A. Horne, M. Aricó [et al.] // *Pediatric blood & cancer*. – 2007. – Vol. 48, №2. – P. 124-131.
 131. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis / A. Ravelli, S. Magni-Manzoni, A. Pistorio [et al.] // *The Journal of pediatrics*. – 2005. – Vol. 146, №5. – P. 598-604.
 132. 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 / A. Ravelli, F. Minoia, S. Davi [et al.] // *Arthritis & rheumatology*. – 2016. – Vol. 68, №3. – P. 566-576.
 133. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome / L. Fardet, L. Galicier, O. Lambotte [et al.] // *Arthritis & rheumatology*. – 2014. – Vol. 66, №9. – P. 2613-2620.
 134. Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: a retrospective surveillance study / J.Y. Abrams, M.E. Oster, S.E. Godfred-Cato [et al.] // *The Lancet. Child & adolescent health*. – 2021. – Vol. 5, №5. – P. 323-331.
 135. Jackson, R.J. A Case of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Mimicking Acute Appendicitis in a COVID-19 Pandemic Area / R.J. Jackson, H.D. Chavarria, S.M. Hacking // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12, №9. – P. e10722.
 136. The Great Gut Mimicker: A case report of MIS-C and appendicitis clinical presentation overlap in a teenage patient / M. Hwang, K. Wilson, L. Wendt [et al.] // *BMC Pediatrics*. – 2021. – Vol. 21, №1. – P. 258.
 137. Apendicitis aguda en niños con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS). Una complicación a considerar [Acute appendicitis in children with multisystemic inflammatory syndrome associated to SARS-CoV-2 (MIS-C). A complication to consider] / J.M. Olmos García, F. Pareja Marín, Á. Martínez Bayo [et al.] // *Anales de pediatría (Barcelona, Spain : 2003)*. – 2021. – Vol. 95, №6. – P. 479-482.

138. Кадыркулов, А.Ж. Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19 и осложнённый деструктивным аппендицитом у ребёнка / А.Ж. Кадыркулов, Р.Н. Накипов, М.Н. Насыбуллин // *Medicus*. – 2021. – № 1 (37). – С. 32-36.
139. Similarities and differences between the immunopathogenesis of COVID-19-related pediatric multisystem inflammatory syndrome and Kawasaki disease / A. Esteve-Sole, A. Anton, R.M. Pino-Ramirez [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 2021. – Vol. 131, №6. – P. e144554.
140. Amirfakhryan, H. Kawasaki-like disease in children with COVID-19: A hypothesis [Электронный ресурс] / H. Amirfakhryan // *Medical hypotheses*. – 2020. – Vol. 143. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7367792/pdf/main.pdf>.
141. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Unique Disease or Part of the Kawasaki Disease Spectrum? [Электронный ресурс] / C. Matucci-Cerinic, R. Caorsi, A. Consolaro [et al.] // *Frontiers in pediatrics*. – 2021. – Vol. 9. – Режим доступа: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.680813/full>.
142. Newburger, J.W. Kawasaki Disease / J.W. Newburger, M. Takahashi, J.C. Burns // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2016. – Vol. 67, №14. – P. 1738-1749.
143. Chang, R.K. The incidence of Kawasaki disease in the United States did not increase between 1988 and 1997 / R.K. Chang // *Pediatrics*. – 2003. – Vol. 111, №5, Pt 1. – P. 1124-1125.
144. Presentation, Treatment Response and Short-Term Outcomes in Paediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) / S. Felsenstein, E. Willis, H. Lythgoe [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2020. – Vol. 9, №10. – P. 3293.
145. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Children's Hospital in New York City: Patient Characteristics and an Institutional Protocol for Evaluation, Management, and Follow-Up / B. Jonat, M. Gorelik, A. Boneparth [et al.] // *Pediatric critical care medicine*. – 2021. – Vol. 22, №3. – P. e178-e191.
146. Multisystem Inflammatory Syndrome With Complete Kawasaki Disease Features Associated With SARS-CoV-2 Infection in a Young Adult. A Case Report /

- E. Cogan, P. Foulon, O. Cappeliez [et al.] // *Frontiers in medicine*. – 2020. – Vol. 7. – P. 428.
147. Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with SARS-CoV-2 Infection - United Kingdom and United States, March-August 2020 / S.B. Morris, N.G. Schwartz, P. Patel [et al.] // *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. – 2020. – Vol. 69, №40. – P. 1450-1456.
 148. COVID-19 associated Kawasaki-like multisystem inflammatory disease in an adult / S. Sokolovsky, P. Soni, T. Hoffman [et al.] // *The American journal of emergency medicine*. – 2021. – Vol. 39. – P. 253.e1-253.e2.
 149. An adult with Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 / S. Shaigany, M. Gnirke, A. Guttman [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 396, №10246. – P. e8-e10.
 150. An adult presentation consistent with PIMS-TS / I. Jones, L.C.K. Bell, J.J. Manson [et al.] // *The Lancet. Rheumatology*. – 2020. – Vol. 2, №9. – P. e520-e521.
 151. Clinical Characteristics of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults: A Systematic Review / P. Patel, J. DeCuir, J. Abrams [et al.] // *JAMA network open*. – 2021. – Vol. 4, №9. – P. e2126456.
 152. Kawasaki disease shock syndrome: Unique and severe subtype of Kawasaki disease / L.B. Gamez-Gonzalez, I. Moribe-Quintero, M. Cisneros-Castolo [et al.] // *Pediatrics international*. – 2018. – Vol. 60, №9. – P. 781-790.
 153. Lack of association between infection with a novel human coronavirus (HCoV), HCoV-NH, and Kawasaki disease in Taiwan / L.Y. Chang, B.L. Chiang, C.L. Kao [et al.] // *The Journal of infectious diseases*. – 2006. – Vol. 193, №2. – P. 283-6.
 154. Possible involvement of infection with human coronavirus 229E, but not NL63, in Kawasaki disease / K. Shirato, Y. Imada, M. Kawase [et al.] // *Journal of medical virology*. – 2014. – Vol. 86, №12. – P. 2146-53.
 155. Human coronavirus NL63 is not detected in the respiratory tracts of children with acute Kawasaki disease / C. Shimizu, H. Shike, S.C. Baker [et al.] // *The Journal of infectious diseases*. – 2005. – Vol. 192, №10. – P. 1767-71.
 156. Shock and Myocardial Injury in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With SARS-CoV-2 Infection: What We Know. Case Series and Review of the Literature / G.L. Caro-Patón, A.M. de Azagra-Garde, A. García-

- Salido [et al.] *Journal of intensive care medicine*. – 2021. – Vol. 36, №4. – P. 392-403.
157. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe / I. Valverde, Y. Singh, J. Sanchez-de-Toledo [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143, №1. – P. 21-32.
 158. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic / Z. Belhadjer, M. Méot, F. Bajolle [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142, №5. – P. 429-436.
 159. Echocardiographic Findings in Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 in the United States / D. Matsubara, H.L. Kauffman, Y. Wang [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 76, №17. – P. 1947-1961.
 160. Electrocardiographic Changes in Children with Multisystem Inflammation Associated with COVID-19: Associated with Coronavirus Disease 2019 / W. Regan, L. O'Byrne, K. Stewart [et al.] // *The Journal of pediatrics*. – 2021. – Vol. 234. – P. 27-32.
 161. Clinical features and outcomes of 76 patients with COVID-19-related multi-system inflammatory syndrome in children / F. Haslak, K. Barut, C. Durak [et al.] // *Clinical rheumatology*. – 2021. – Vol. 40, №10. – P. 4167-4178.
 162. Timely Recognition and Early Multi-Step Antinflammatory Therapy May Prevent ICU Admission of Patients With MIS-C: Proposal for a Severity Score [Электронный ресурс] / G. Brisca, A. Consolaro, R. Caorsi [et al.] // *Frontiers in pediatrics*. – 2021. – Vol. 9. – Режим доступа: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.783745/full>.
 163. MIS-C Treatment: Is IVIG Always Necessary? [Электронный ресурс] / F. Licciardi, L. Baldini, M. Dellepiane [et al.] // *Frontiers in pediatrics*. – 2021. – Vol. 9. – Режим доступа: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.753123/full>.
 164. Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children / N. Ouldali, J. Toubiana, D. Antona [et al.] // *JAMA*. – 2021. – Vol. 325, №9. – P. 855-864.

165. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - Initial Therapy and Outcomes / M.B.F. Son, N. Murray, K. Friedman [et al.] // The New England journal of medicine. – 2021. – Vol. 385, №1. – P. 23-34.
166. Multi-omics approach identifies novel age-, time- and treatment-related immunopathological signatures in MIS-C and pediatric COVID-19 [Электронный ресурс] / K. Sacco, R. Castagnoli, S. Vakkilainen [et al.] // medRxiv. – 2021. – Режим доступа: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.24.21263853v1>.