

Л.В. Брегель<sup>1,2</sup>, М.М. Костик<sup>3</sup>, Л.З. Фелль<sup>4</sup>, О.С. Ефремова<sup>2</sup>, М.К. Соболева<sup>5</sup>,  
Т.С. Крупская<sup>6</sup>, А.Е. Матюнова<sup>1,2</sup>

## БОЛЕЗНЬ КАВАСАКИ И МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПРИ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ДЕТЕЙ

<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, <sup>2</sup>Иркутская областная детская клиническая больница, г. Иркутск, <sup>3</sup>ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ, <sup>4</sup>Объединенная Фармацевтическая Служба, Портланд, США, <sup>5</sup>ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет МЗ РФ, <sup>6</sup>ФГБОУ ВО Иркутский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Иркутск, РФ



В ходе пандемии COVID-19 у части пациентов детского возраста во многих странах мира отмечен синдром, напоминающий тяжелый вариант болезни Kawasaki (БК), часто сопровождаемый шоком. Ввиду неполного его соответствия классической БК в эру до настоящей пандемии во многих публикациях из европейских стран и США это состояние получило название «мультисистемный воспалительный синдром», либо «гипервоспалительный шок», либо «Кавасаки-подобный синдром». Для данного синдрома при новой коронавирусной инфекции характерны рефрактерная лихорадка, частые гастроинтестинальные симптомы, поражение сердца (включая коронарную дилатацию у части больных и острую левожелудочковую недостаточность у большинства), повышение уровня СОЭ и СРБ, нейтрофилез, экстремально высокий уровень тропонина, рост ферритина, АСТ, АЛТ, лактатдегидрогеназы, креатинфосфаткиназы, интерлейкина-6 и интерлейкина-10, коагулопатия с увеличением Д-димера и фибриногена, тромбоцитопения, иногда рост прокальцитонина. Проявления цитокинового шторма могут отвечать критериям вторичного гемофагоцитарного синдрома (ГФС). Механизм поражения миокарда остается неясным. Эффективно лечение высокодозным внутривенным иммуноглобулином, при наличии признаков ГФС – дексаметазоном либо метилпреднизолоном. Дальнейшие исследования необходимы для понимания патогенеза, сходства и различия данного синдрома с классической БК, механизма поражения сердца, раннего распознавания для оказания ургентной помощи.

**Ключевые слова:** инфекция COVID-19, болезнь Kawasaki, мультисистемный воспалительный синдром, гемофагоцитарный синдром, дети.

**Цит.:** Л.В. Брегель, М.М. Костик, Л.З. Фелль, О.С. Ефремова, М.К. Соболева, Т.С. Крупская, А.Е. Матюнова. Болезнь Kawasaki и мультисистемный воспалительный синдром при инфекции COVID-19 у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (6): 209–219.

L.V. Bregel<sup>1,2</sup>, M.M. Kostik<sup>3</sup>, L.Z. Fell<sup>4</sup>, O.S. Efremova<sup>2</sup>, M.K. Soboleva<sup>5</sup>,  
T.S. Krupskaya<sup>6</sup>, A.E. Matyunova<sup>1,2</sup>

## KAWASAKI DISEASE AND MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN WITH COVID-19 INFECTION

<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, <sup>2</sup>Irkutsk Regional Children's Clinical Hospital, Irkutsk, <sup>3</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, <sup>4</sup>Oregon Board of Pharmacy, Portland, Multnomah County, Oregon, USA, <sup>5</sup>Novosibirsk State Medical University, <sup>6</sup>Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

### Контактная информация:

**Брегель Людмила Владимировна** – д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии ИГМАПО – филиала РМАНПО МЗ РФ  
**Адрес:** Россия, 664049, г. Иркутск, мрн Юбилейный, 100  
**Тел.:** (395) 246-53-26,  
**E-mail:** loudmilabregel@yandex.ru  
Статья поступила 3.08.20,  
принята к печати 24.11.20.

### Contact Information:

**Bregel Ludmila Vladimirovna** – MD, prof., head of the Pediatrics Department, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education  
**Address:** Russia, 664049, Irkutsk, Yubileiny, 100  
**Phone:** (395) 246-53-26,  
**E-mail:** loudmilabregel@yandex.ru  
Received on Aug. 3, 2020,  
submitted for publication on Nov. 24, 2020.

During the COVID-19 pandemic, some pediatric patients in many countries around the world experienced a syndrome resembling a severe Kawasaki disease (KD), often accompanied by shock. Due to the incomplete signs of the classic KD in the era before the present pandemic, in many publications from European countries and the United States, this condition was called «multisystem inflammatory syndrome in children – MIS-C» or «hyperinflammatory shock» or «Kawasaki-like syndrome». This syndrome with a new coronavirus infection is characterized by refractory fever, frequent gastrointestinal symptoms, heart damage (including coronary dilation in some patients, and acute left ventricular failure in the majority), increased ESR and CRP levels, neutrophilia, extremely high troponin levels, increased ferritin, AST, ALT, lactate dehydrogenase, creatine phosphate kinase, interleukin-6 and interleukin-10, coagulopathy with an increase in D-dimer and fibrinogen, thrombocytopenia, sometimes procalcitonin increase. The manifestations of a cytokine storm may meet the criteria for secondary hemophagocytic syndrome. The mechanism of myocardial damage remains unclear. Treatment with high-dose intravenous immunoglobulin is effective, and in the presence of signs of hemophagocytic syndrome, dexamethasone or methylprednisolone. Further research is needed to understand the pathogenesis, resemblance and differences of this syndrome with classic KD, understanding of heart injury and early recognition for the need of urgent care.

**Keywords:** COVID-19 infection, Kawasaki disease, multisystem inflammatory syndrome, hemophagocytic syndrome children.

**Quote:** L.V. Bregel, M.M. Kostik, L.Z. Fell, O.S. Efremova, M.K. Soboleva, T.S. Krupskaya, A.E. Matyunova. Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19 infection. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky. 2020; 99 (6): 209–219.*

Инфекция COVID-19 у детей обычно протекает бессимптомно или легко, с минимально выраженными симптомами, и в первые месяцы от начала эпидемии считалось, что серьезные проблемы возникают лишь у небольшой части детей с коморбидными состояниями [1, 2]. В январе–феврале 2020 г. в Уханьском госпитале, где лечились дети с новой коронавирусной инфекцией (1391 пациент), был зарегистрирован первый смертельный исход у ребенка в возрасте 10 мес. при явлениях инвагинации и мультиорганной недостаточности, и в этом случае инвагинация тоже была расценена как коморбидное состояние [3]. В марте–апреле 2020 г. в литературе начало стремительно нарастать число публикаций, прежде всего из европейских стран (Италия, Великобритания, Франция) и также из США об участившемся поступлении в отделения неотложной терапии детей с необычным синдромом, связанным с COVID-19 и напоминающим болезнь Кавасаки (БК), шок при БК либо септический шок с проявлениями острой сердечной недостаточности, гипертонического шока и гемофагоцитарного синдрома (ГФС) [4–7]. Ведущими первоначальными жалобами у этих пациентов были лихорадка, сыпь, боли в животе, рвота и/или диарея [8, 9]. Это привело к появлению термина «Кавасаки-подобный синдром» и «новый мультисистемный синдром в рамках новой коронавирусной инфекции». Эти состояния пока недостаточно классифицированы и патогенетически поняты, недостаточно знакомы педиатрам, но требуют немедленного распознавания и urgentной помощи.

#### **БК и новый мультисистемный синдром, ассоциированный с COVID-19**

БК – один из наиболее распространенных в мире детских васкулитов иммунопатологического генеза. Полные критерии включают лихорадку свыше 38° С в течение ≥5 дней плюс ≥4

из клинических симптомов: 1) двусторонний конъюнктивит, 2) негнойный шейный лимфаденит, 3) изменения слизистых оболочек рта в виде фарингита либо хейлита, либо глоссита, 4) полиморфную сыпь, 5) эритему либо плотную индурацию ладоней или стоп с последующим шелушением. При неполной форме заболевания (лихорадка в течение ≥5 дней плюс 2–3 из перечисленных критериев) для постановки диагноза в качестве дополнительных критериев учитывают повышение уровня СОЭ и/или С-реактивного белка (СРБ) в сочетании с такими признаками, как анемия, тромбоцитоз после 7-го дня болезни (изредка тромбоцитопения), гипоальбуминемия, гипертрансаминаземия (повышение АЛТ, АСТ), стерильная лейкоцитурия, изменения эхокардиограммы в виде коронарной дилатации, снижения сократительной способности миокарда левого желудочка, митральной регургитации [10]. С момента первичного описания БК до настоящего времени возбудитель заболевания не найден, но установлен ряд его потенциальных триггеров.

Синдром шока при БК определяется как систолическая артериальная гипотензия со снижением артериального давления (АД) на 20% и более от минимального возрастного уровня либо присоединение симптомов периферической гипоперфузии. ГФС, или синдром активации макрофагов, также может осложнять течение БК [11, 12]. Его критерии для БК не установлены. Имеются критерии 2016/EULAR/ACR/PRINTO, разработанные А. Ravelli для ГФС при системном ювенильном артрите, однако их валидность при других состояниях требует дальнейшего изучения [13].

По данным L. Verdoni и соавт., в Италии за с 18.02 по 20.04.2020 в провинции Бергамо наиболее пострадавшей от эпидемии, вызванной SARS-CoV-2, в отделение интенсивной терапии детского подразделения городского госпиталя поступили 10 детей с признаками БК (7 маль-

чиков, 3 девочки, средний возраст 7,5 лет), хотя за предыдущий 5-летний период там наблюдали только 19 таких детей [14]. Таким образом, ежемесячная заболеваемость БК возросла в период эпидемии 2020 г. в 30 раз в сравнении с доэпидемическим уровнем. При этом в период эпидемической вспышки COVID-19 шок зафиксирован у 5 из 10 пациентов с БК против 0 из 19 в прошлые 5 лет, и синдром активации макрофагов – тоже у 5 из 10 против 0 из 19 [14].

В Великобритании на 7.05.2020 службой экстренной медицинской помощи также зарегистрирована вспышка, во время которой за 10 дней в клинику поступили 8 детей с «гипервоспалительным шоком», хотя обычная частота поступления составляет 1–2 в неделю [7]. Среди 8 этих детей 5 были афро-карибского происхождения и еще 2 – выходцы из стран Юго-Восточной Азии. Обращают на себя внимание преобладание мальчиков (5 из 8), избыточная масса тела >95-го центиля (у 7 из 8), возраст 4–15 лет. Семейный контакт по COVID-19 отмечен у половины пациентов. Бактериологические и вирусологические исследования дали негативный результат у 7 детей, и еще у одного выделены аденовирус и энтеровирус. Поражения легких не было ни у кого. Первичный мазок на SARS-CoV-2 был отрицательным у всех. Симптомы включали резистентную лихорадку 38,5–40°С, явления «теплого» шока с вазоплегией, рефрактерного к инфузионной терапии, потребность в ИВЛ, полиморфную сыпь, генерализованные мышечные боли, выраженные гастроинтестинальные расстройства. Отмечались конъюнктивит, отеки ладоней и стоп, небольшой выпот в перикард/плевру/брюшную полость, поражение сердца с резким подъемом уровня КФК, КФК-МБ, тропонина, лактатдегидрогеназы. При эхокардиографии часто обнаруживали яркое гиперэхогенное свечение стенок и дилатацию просвета коронарных артерий (КА). У пациентов встречались аритмии, инсульт; в анализах крови был резко повышен уровень СРБ, ферритина, D-димера, прокальцитонина (ПКТ), триглицеридов (ТГ). Аппаратная вентиляция легких потребовалась 7 из 8 пациентов в связи с кардиогенным шоком, а не с поражением легких. Внутривенный иммуноглобулин (ВИИГ) был введен всем пациентам в первые 24 ч от поступления. Гемодинамическая поддержка включала инфузию ≥2 кардиотонических препаратов у всех 8 детей, в том числе норадреналина и милринона у 7. Антибиотики получали все 8 пациентов, внутривенно цефтриаксон/клиндамицин. Аспирин 50 мг/кг/сут был назначен 6 больным, стероиды – 5 из 8 (метилпреднизолон, гидрокортизон). Это лечение позволило выписать из отделения интенсивной терапии 7 детей через 4–6 дней. Один пациент (афро-карибского происхождения, 15 лет, масса тела 95 кг) умер от острой сердечной недостаточности, несмотря на применение аппаратной поддержки кровообращения (левожелудочковый

насос, ЭЖМО). После пребывания в реанимации повторный тест на SARS-CoV-2 был положительным у 2 из 8, в том числе у одного – посмертно. Спустя неделю антитела к SARS-CoV-2 были обнаружены у всех 8 пациентов.

На основании проведенных наблюдений Ассоциация педиатров Великобритании (Royal College of Paediatrics and Child Health) предложила рабочие критерии так называемого педиатрического мультисистемного воспалительного синдрома (МВС), ассоциированного с инфекцией SARS-CoV-2 [15]:

1) стойкая лихорадка и высокий уровень маркеров воспалительного ответа (сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ, высокий уровень СРБ ≥100 мг/л, лейкопения) плюс признаки недостаточности ≥1 систем органов, т.е. моно- или полиорганной недостаточности (шок, сердечная, дыхательная, почечная, гастроинтестинальная или неврологическая дисфункция) плюс ряд дополнительных признаков;

2) исключение любой бактериальной инфекции (бактериальный сепсис, синдром токсического шока стафилококковой либо стрептококковой этиологии), а также других вирусных инфекций, часто ассоциируемых с миокардитом (энтеровирусная и др.);

3) результат ПЦР-теста на SARS-CoV-2 может быть как положительным, так и отрицательным.

К симптомам МВС относятся лихорадка >38,5°С у всех пациентов, потребность в O<sub>2</sub> и артериальная гипотензия – у большинства; к остальным симптомам, встречавшимся у части пациентов, относятся гастроинтестинальные симптомы, конъюнктивит, лимфаденопатия, изменения слизистых оболочек полости рта, сыпь, отек/гиперемия ладоней и стоп, респираторные симптомы, боли в горле, синкопе, головная боль, спутанность сознания. Таким образом, часть пациентов имели признаки БК. Изменения в анализах крови, свидетельствующие о тяжелом системном воспалении, встречались у всех пациентов (табл. 1), и у части из них были повышены биомаркеры повреждения миокарда.

На ЭКГ часто обнаруживались признаки, свидетельствующие о миокардите и/или ишемическом повреждении миокарда, при эхокардиографии – дилатация КА, перикардиальный выпот и изменения, свидетельствующие о разрыве миокардита либо вальвулита. При МСКТ-ангиографии грудной клетки/сердца с применением контраста визуализировались повреждения КА у части пациентов [15].

В США к 6 мая 2020 г. Департамент здравоохранения Нью-Йорка сообщил о 64 подобных случаях у детей, и к тому моменту более 50 пациентов наблюдались в странах Европы; из общего числа этих больных умерли 4 ребенка [16]. На 11 мая 2020 г. появилось сообщение уже о 85 пациентах с данным синдромом в различных штатах США в возрасте 2–15 лет [17].

Таблица 1

## Лабораторные данные при МВС [15]

У всех пациентов
Увеличение СОЭ
Высокий уровень СРБ
Высокий уровень D-димера
Высокий уровень ферритина
Лимфопения
Аномальный уровень фибриногена
У части пациентов
↑ маркеров острого почечного повреждения
Анемия
Коагулопатия
Протеинурия
Нейтрофилез (сдвиг лейкоцитарной формулы влево)
Высокая активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ)
Высокий уровень тропонина
Высокая активность креатинфосфокиназы (КФК)
Высокий уровень ТГ
Высокая активность АЛТ, АСТ
Тромбоцитопения
Высокий уровень интерлейкина-6 (IL-6)
Высокий уровень интерлейкина-10 (IL-10)

На 13 мая 2020 г. на сайте Департамента здравоохранения Нью-Йорка сообщено о 102 случаях и размещены рекомендации по диагностике и

лечению педиатрического МВС, потенциально ассоциированного с COVID-19. Предложенные в США критерии МВС при COVID-19 появились спустя неделю после опубликованных онлайн в Великобритании и содержат более четкую группировку критериев диагностики (табл. 2).

С 15 марта по 20 мая 2020 г. в 26 штатах США было зарегистрировано 186 пациентов с МВС на фоне COVID-19 [18].

К 10.06.2020 в Великобритании было описано уже 58 пациентов с МВС при COVID-19 [19]. Среди них по преобладающим симптомам было выделено три группы: 1) шок с повышением маркеров миокардиального повреждения и левожелудочковой дисфункцией при эхокардиографии – 29 детей, 2) БК – 7 детей (после выявления коронарных аневризм – 13, включая одного с переходом в шок), 3) лихорадка и повышение уровня воспалительных маркеров в крови без признаков БК и без шока – 23 ребенка. Очень интересен факт, что коронарные аневризмы обнаружены у части детей во всех трех этих группах. Кроме того, переход детей между группами указывает на то, что группировка отражает различные фазы одного и того же состояния. Среди 58 больных положительный ПЦР-тест на SARS-CoV-2 обнаружен только у 26%,

Таблица 2

## Первичная диагностическая карта (рекомендации Royal College of Paediatrics and Child Health Guidance—Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19) [15]

Критерии	Показатели
Клинические	Пациент <21 года
	+ Лихорадка >38°С ≥1 сут
	+ Потребность в госпитализации
	Плюс ≥1 из следующих:
	Гипотензия или шок (кардиогенный либо вазогенный)
	Признаки серьезного поражения сердца – миокардит, перикардит, вальвулит, высокий тропонин/натрийуретический пептид, изменения коронарных артерий и др.
	<b>ИЛИ</b>
	Плюс ≥2 из следующих:
	Макулопапулезная сыпь
	Двусторонний негнойный конъюнктивит
Признаки воспаления слизистых оболочек полости рта или кожи конечностей	
Лабораторные	<b>И</b>
	≥2 из следующих:
Стандартные	Сдвиг лейкоцитарной формулы влево (нейтрофилез), лимфопения, тромбоцитопения, гипоальбуминемия, высокий СРБ, увеличение СОЭ, высокий уровень фибриногена, ферритина, D-димера, уровня IL-6, ИЛИ повышение прокальцитонина
	Один из следующих тестов на SARS-CoV-2:
Вирусологические/серологические	Положительный ПЦР-тест на момент обращения либо в предыдущие 4 недели
	Обнаружение антител классов М или G
Эпидемиологические	≥1 из следующих, в течение 6 недель да начала данных симптомов:
	Близкий контакт с инфицированным пациентом
	Близкий контакт с пациентом с клиническими симптомами COVID-19, находившимся в контакте с лабораторно подтвержденным пациентом с COVID-19
	Поездка или проживание в местности со значительным распространением COVID-19
Определение клинического случая	Подтвержденный – клинические, лабораторные и вирусологические/серологические данные
	Вероятный – клинические, стандартные лабораторные и эпидемиологические данные



а SARS-CoV-2 IgG-антитела – у 87%, при этом у 78% пациентов отмечались проявления текущей либо перенесенной инфекции COVID-19. Объединяющими признаками для этих трех клинических групп являются лихорадка, значительное повышение уровня воспалительных маркеров и развитие у части больных коронарных аневризм; но все эти симптомы характерны для БК. Различия заключаются в том, что: 1) средний возраст детей с МВС выше, чем детей с БК в эру до COVID-19, 2) уровень биомаркеров воспаления и повреждения миокарда у них тоже значительно выше, 3) гипервоспалительный шок развивается значительно чаще, 4) частота гастроинтестинальных симптомов выше, 5) типичные диагностические критерии БК присутствовали не у всех. Тем не менее очевидно сходство пациентов трех выделенных групп по ведущим признакам (рефрактерная лихорадка при исключении инфекции, резкое повышение лабораторных маркеров системного воспаления, поражение сердца в виде острой левожелудочковой недостаточности и коронарита, эффективность лечения высокой дозой ВВИГ и в случае признаков вторичного ГФС – стероидами). Эти данные в сочетании с диагностическими признаками БК и переход части больных из одной группы в другую позволяют предполагать, что данные клинические группы представляют собой фазы течения тяжелого варианта Kawasaki-подобного синдрома, потенцированного SARS-CoV-2.

Поскольку инфекция COVID-19 чаще поражает старшие возрастные группы, более старший возраст детей с МВС, возможно, зависит от специфики инвазии возбудителя, который проникает в клетку с помощью рецептора ACE2. Экспрессия ACE2 в эпителиальных клетках легких увеличивается с возрастом, и она значительно выше у старших детей в сравнении с маленькими и еще повышается у взрослых [20, 21]. Экспрессия рецепторов ACE2 на эпителиальных клетках желудочно-кишечного тракта также коррелирует с возрастом [22]. Проявления МВС у детей при COVID-19 чаще возникали со 2–3-й недели от начала инфекции, о чем свидетельствует обнаружение у большинства из них антител класса G [8, 23], и данный факт больше указывает на идентичность патофизиологических механизмов МВС и БК, а не на преимущественно инфекционную природу васкулита в основе МВС. Возможно, SARS-CoV-2 является триггером БК, который вызывает у части пациентов его экстремально тяжелое течение.

#### Развитие цитокинового шторма

Причиной рефрактерной лихорадки и повышения биомаркеров острого воспаления является цитокиновый шторм, который в ходе эпидемии вначале был отмечен у части взрослых пациентов [24]. Это тяжелое жизнеугрожающее состояние с резким подъемом уровня провоспалительных цитокинов, неконтролируемым вос-

палением, гиперферритинемией, гемодинамической нестабильностью, мультиорганный недостаточностью и неблагоприятным исходом, если не назначается адекватное лечение [25]. У взрослых пациентов высокие показатели ферритина и IL-6 коррелируют с летальным исходом, связанным в первую очередь с поражением легких. Наличие маркеров воспаления, включая высокий уровень ферритина (в среднем 1297,6 нг/мл у умерших против 614,0 нг/мл у выживших,  $p < 0,001$ ) и IL-6 ( $p < 0,001$ ), связано с более тяжелым течением COVID-19 [26, 27].

Развитие цитокинового шторма связано с особенностями иммунного ответа на SARS-CoV-2, гиперактивацией системы врожденного и приобретенного иммунитета, несбалансированным соотношением Т-хелперов 1-го и 2-го типов (CD4 и CD8) [28, 29]. Популяция CD4 стимулирует выработку В-лимфоцитами специфических нейтрализующих антител, а цитотоксические CD8-клетки самостоятельно способны уничтожать инфицированные клетки. При COVID-19 среди лимфоцитов в воспалительных инфильтратах 80% составляют CD8 [30]. Нарушения регуляции деятельности Т-лимфоцитов и лимфопения при COVID-19 инфекции, возможно, связаны с непосредственным действием вируса на Т-клетки: связывание S-протеина SARS-CoV-2 с молекулами CD26 и CD147, участвующими в Т-клеточной активации, может приводить к их апоптозу [31]. Неясна причина неконтролируемой гиперпродукции цитокинов, которая клинически проявляется тяжелым острым респираторным дистресс-синдромом и/или множественными органными повреждениями. Дисфункциональный иммунный ответ, неспособный подавить репликацию вируса и элиминацию инфицированных клеток, ведет к обострению воспалительной реакции со стойкой прогрессирующей активацией лимфоцитов, макрофагов и естественных киллеров [32]. Предполагается также потенциальная роль взаимодействия SARS-CoV-2 с рецептором ACE2, после чего вирус проникает в эпителиальные клетки слизистых оболочек, причем наибольшей плотностью рецепторов к ACE2 обладают ткани легких, сердца, кишечника, почек [33]. Примечательно, что SARS-CoV-2 обладает в 10 раз большим сродством к ACE2, чем SARS-CoV (возбудитель так называемой атипичной пневмонии sup. тяжелого острого респираторного синдрома), что делает его гораздо более мощным вирусом. В результате связывания SARS-CoV-2 с ACE2 нарушается конвертация ангиотензина 2 (АГ2), обладающего провоспалительным эффектом, в ангиотензин 1–7 (АГ1–7), который оказывает противовоспалительное действие. Накопление АГ2 активирует провоспалительный медиатор NF-kB, который заставляет моноциты продуцировать хемоаттрактанты MCP1, цитокины IL-6 и TNF- $\alpha$ , для мобилизации клеток, участвующих в иммунном ответе. У пациен-

тов, инфицированных SARS-CoV-2, повышены уровни INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-7, IL-10, IL-18, хемокинов MCP1 и IP10 [34].

Повышение уровня АГ2 стимулирует продукцию молекул клеточной адгезии, таких как VCAM-1 и ICAM-1, для мобилизации дендритных клеток (осуществляющих первичную обработку антигена) и Т-лимфоцитов [35]. При связывании с АГ2 дендритные клетки приобретают высокую степень зрелости и способности к миграции. Кроме того, АГ2 вызывает мощную продукцию соединений оксидативного стресса, которые выступают в роли медиаторов воспалительного ответа и провоцируют повреждение окружающих тканей, активацию повреждения сосудистого эндотелия, капиллярную утечку и рекрутирование иммунных клеток из кровотока [36, 37]. Вызванный АГ2 оксидативный стресс, провоспалительная стимуляция и рекрутирование большого числа иммунных клеток создают основу для тяжелых патофизиологических расстройств при SARS-CoV-2-инфекции, включая инсульт, кардиальные, легочные, сосудистые и почечные осложнения [33, 34, 36, 37].

Вторичный ГФС, характеризующийся массивным освобождением цитокинов, рефрактерной лихорадкой, повышением уровня СРБ, печеночных трансаминаз, лактатдегидрогеназы, ферритина и триглицеридов, D-димера, цитопенией, падением уровня СОЭ и фибриногена, молниеносным нарастанием мультиорганной недостаточности, является одним из наиболее тяжелых проявлений дисфункционального иммунного ответа в виде цитокинового шторма у детей.

### Поражение миокарда

Миокардит у детей при COVID-19 в литературе описывается исключительно в сочетании с МВС либо Kawasaki-подобным синдромом [38–40]. По данным M. Grimaud и соавт., среди 20 детей, поступивших в отделения реанимации четырех академических клиник Парижа с 15 по 27 апреля 2020 г. с признаками БК и гипотензивной стадией шока в ассоциации с COVID-19, у всех были диагностированы миокардит и острая левожелудочковая недостаточность [40]. Важно подчеркнуть, что характерная для COVID-19 пневмония у детей отсутствовала. Z. Belhadjer и соавт. [38] описали 35 педиатрических пациентов (средний возраст 10 лет) с острой левожелудочковой недостаточностью на фоне МВС, вероятно, ассоциированной с инфекцией SARS-CoV-2. Они проходили лечение в отделениях интенсивной терапии 14 клиник Франции и Швейцарии за период апрель–май 2020 г. Инфекция SARS-CoV-2 была подтверждена у 88% этих пациентов с помощью ПЦР либо обнаружения антител. По данным эхокардиографии, фракция выброса левого желудочка у  $1/3$  пациентов была менее 30%, инотропная поддержка потребовалась 80%, в том числе 28% в сочетании с ЭКМО. Уровень маркеров цитокинового шторма

был чрезвычайно высок (средний уровень IL-6 135 пкг/мл), так же как и индикаторов тяжести васкулита (средний уровень D-димера 5284 нг/мл) и маркеров миокардиального повреждения (средний уровень натрийуретического пептида 5743 нг/мл).

Высокая частота сердечно-сосудистых осложнений отмечается не только у детей, но и у взрослых больных с COVID-19-инфекцией: на повреждение миокарда указывают резкое повышение уровня тропонина и остро развившаяся сердечная недостаточность либо внезапная остановка сердца [41]. По данным Министерства здравоохранения Китая, во время эпидемии в Ухане часть пациентов с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией обращались к врачу непосредственно из-за кардиальных симптомов; а среди умерших от инфекции COVID-19 без имевшихся до этого сердечно-сосудистых заболеваний поражение миокарда (высокий уровень тропонина, остановка сердца в период госпитализации) встречалось у 11,9% [42]. Типичными кардиоваскулярными осложнениями у взрослых являются аритмии (фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков), повышение уровней тропонина I, натрийуретического пептида и креатинфосфокиназы-МВ, сердечная недостаточность, эмболии легочной артерии и диссеминированное внутрисосудистое свертывание [43]. Уровень биомаркеров миокардиального повреждения непосредственно коррелирует с тяжестью состояния пациентов и необходимостью пребывания в отделении реанимации [44]. В начале эпидемии эти осложнения связывали с коморбидными состояниями, в первую очередь ишемической болезнью сердца. Однако было обнаружено, что в одном из госпиталей Уханя среди 187 пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19 летальность в группе больных с повышением уровня тропонина Т и без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний составила 37,5% против 7,62% в группе без повышения тропонина Т и без предшествующих заболеваний сердца [45]. Это позволяет предполагать развитие миокардита в качестве причины кардиоваскулярных расстройств, но, несмотря на явные и многочисленные свидетельства тяжести кардиальных повреждений, клинические и патоморфологические описания миокардита у взрослых в литературе немногочисленны. Опубликованы единичные прижизненные описания миокардита на фоне SARS-CoV-2-инфекции у взрослых [46, 47]. В первом сообщении о фульминантном миокардите при COVID-19 указывается, что он стал причиной смерти у 5 (7%) из 68 погибших пациентов и еще 22 (33%) скончались от сочетанной дыхательной и сердечной недостаточности [48]. Опубликованы лишь единичные данные аутопсии пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией, в которых описан миокардит, но без типичной лимфоцитарной инфильтрации.

У погибшей от COVID-19 женщины 50 лет была обнаружена скудная моноцитарная интерстициальная инфильтрация миокарда [49]. Еще в одной публикации описана посмертно обнаруженная диффузная эозинофильная инфильтрация интерстициальной ткани миокарда у подростка 17 лет, который ранее был здоров и поступил с внезапной остановкой сердца в отделение реанимации после 2 дней заболевания с симптомами головной боли, тошноты и рвоты на фоне инфицирования SARS-CoV-2 [50]. К сожалению, данные о находках вируса в тканях сердца очень мало представлены в литературе [51]. Поэтому неясно, является ли повреждение миокарда при SARS-CoV-2-инфекции результатом прямого внедрения вируса в кардиомициты либо непрямого воздействия в связи с осложнениями заболевания [33, 52].

Продолжается обсуждение нескольких SARS-CoV-2-ассоциированных механизмов поражения миокарда – прямое повреждение миоцитов вирусом во время проникновения его в клетку через рецептор ACE-2, воздействие провоспалительных цитокинов и медиаторов воспаления при цитокиновом шторме, ишемическое повреждение из-за микрососудистых расстройств (диффузный эндотелиит либо микротромбозы), действие гипоксии при тяжелом РДС-синдроме и, наконец, воспалительный стресс и вызванный им острый отрыв коронарной бляшки [53, 54].

Очень тревожным является недавно опубликованное сообщение о том, что за период эпидемии COVID-19 частота внезапной, не связанной с травмой внебольничной остановки сердца и внезапной сердечной смерти среди взрослых в США увеличилась в 3 раза в сравнении с аналогичным периодом в 2019 г. Коморбидные состояния этих пациентов были аналогичны тем, которые ассоциируются с повышенной смертностью при COVID-19 (пожилой возраст, афроамериканское либо латиноамериканское происхождение, диабет, артериальная гипертензия, а также нежизнеугрожающие аритмии) [55]. Эти данные указывают на вероятное субклиническое поражение сердца у погибших, потенциально связанное с COVID-19, патогенез которого до настоящего времени не уточнен. Аутопсийные находки среди умерших от COVID-19 взрослых пациентов показали, что у 16 из 39 (41%) вирус размножается в миокарде, но воспалительная клеточная инфильтрация при этом отсутствует, что мешает назвать этот процесс истинным миокардитом [56].

#### Механизм развития сосудистых повреждений

На поверхности эндотелиальных клеток сосудов располагаются рецепторы ACE2, с помощью которых SARS-CoV-2 проникает через клеточную мембрану. После взаимодействия с вирусом возникает повреждение эндотелия в виде активного эндотелиита и эндотелиальной дисфункции, происходит активация факторов

свертывания и развивается микротромбоваскулит сосудистых бассейнов легких, сердца, кишечника, почек и других органов. У пациентов с инфекцией COVID-19 повышена частота возникновения аномальных параметров коагуляции и ДВС-синдрома [57]. Благодаря этому индуцируется развитие тромбозов, в том числе коронарных сосудов, сосудов легких и головного мозга (кардиоваскулярные осложнения, инсульты) [58–60]. Этот процесс разворачивается в активной фазе инфекции. Между тем клинические проявления цитокинового шторма возникают вероятнее после 2-й недели заболевания, поскольку РНК вируса определяется лишь у 26% таких пациентов, а у 87% определяются антитела классов G и M [61]. Это указывает на возможную патофизиологическую общность МВС и БК, а также сочетанный генез васкулита при COVID-19-инфекции, который начинается как инфекционный эндотелиит и далее может прогрессировать на основе неконтролируемой цитокинемии у генетически предрасположенных пациентов.

#### Принципы клинического наблюдения

При COVID-19-инфекции необходим постоянный мониторинг признаков воспалительного ответа (табл. 3) ввиду потенциальной угрозы перехода во вторичный ГФС и гемодинамических показателей ввиду угрозы кардиогенного/вазогенного шока.

Все пациенты с МВС в стабильном состоянии должны быть консультированы как можно скорее для немедленного назначения лечения, причем в число консультантов должны входить кардиолог и ревматолог. Следует быть готовыми к молниеносному ухудшению и экстренному переводу пациента в отделение интенсивной терапии. Обязательно выполняются 12-канальная ЭКГ и, если возможно, эхокардиография. Кровь для исследований берут вначале, до введения иммуноглобулина, и доставляют в лабораторию либо центрифугируют и сохраняют плазму для дальнейшего анализа. При поступлении в отделение интенсивного лечения проводят противошоковую терапию и стандартную реанимационную помощь с поддержкой и контролем витальных функций (кардиореспираторный мониторинг, включая постоянный контроль SpO<sub>2</sub>, ЭКГ и АД). О начавшемся переходе в шок либо в ГФС будут свидетельствовать нарастающая лихорадка и кардиореспираторная дисфункция, прогрессирование гастроинтестинальных симптомов, нарастание гепатоспленомегалии/лимфаденопатии, распространение сыпи, ухудшение неврологического статуса, рост лабораторных маркеров воспаления с присоединением цитопении, рост ферритина, внезапное снижение СОЭ, рост и/или падение уровня фибриногена, подъем уровня АСТ, АЛТ, ЛДГ, триглицеридов и D-димера, гипонатриемия и ухудшение ренальных функций.



Таблица 3

**Первичная диагностическая карта  
(рекомендации Royal College of Paediatrics  
and Child Health Guidance–Paediatric  
multisystem inflammatory syndrome temporally  
associated with COVID-19) [15]**

Общий анализ крови
Газы крови, лактат, электролиты
Коагулограмма (включая фибриноген)
Д-димер
Триглицериды
Ферритин
Натрийуретический пептид
КФК
Тропонин
Витамин D
Глюкоза
Ферменты печени, билирубин, амилаза
Креатинин, мочеви́на
Общий анализ мочи
Гемокультура
Антистрептолизин-О
Мазок из зева бактериологический
Посев мочи и кала
Мазок из зева на респираторную вирусную панель+SARS-CoV-2 (ПЦР)
Кровь и кал на SARS-CoV-2 (ПЦР)
Кровь на пневмококк, менингококк, стрептококк группа A, <i>St. aureus</i>
Антитела к SARS-CoV-2
EBV, CMV, <i>Adenovirus</i> , <i>Enterovirus</i> (ПЦР из крови)
Кал на вирусы
Микробиологические пробы на энтеротоксин/стафилококковый токсин

### Лечение

При развитии на фоне инфекции COVID-19 проявлений, подобных БК и/или ГФС, необходимо раннее обсуждение пациента командой специалистов, включающей реаниматолога, инфекциониста, ревматолога/иммунолога; всем пациентам с повреждением миокарда (повышение тропонина, изменения ЭКГ и/или ЭхоКГ) необходимо дополнительное наблюдение кардиолога. Если получено лабораторное подтверждение COVID-19-инфекции, то необходимо выполнить актуальный протокол ее лечения, а также эмпирическую либо таргетную антибактериальную терапию. При среднетяжелой форме пациенту необходимы поддерживающие патогенетические лечебные мероприятия и постоянный контроль появления полиорганной недостаточности (сердечной, печеночной, почечной, неврологической и др.) [15]. При тяжелой форме лечение проводят в отделении интенсивной терапии, в его основе – противошоковая терапия и лечение острой сердечной недостаточности. Всем педиатрическим пациентам в указанных выше наблюдениях [8, 13] в связи с признаками БК и/или ГФС вводили ВВИГ 2,0 г/кг/курс единой дозой; при отсутствии гастроинтестинальных расстройств назначали аспирин 30–50 мг/кг/сут до введения ВВИГ и 5 мг/кг/сут после введения ВВИГ. В присут-

ствии манифестных проявлений системного воспалительного ответа, соответствующих критериям ГФС при ревматических заболеваниях [4], назначали пульс-терапию метилпреднизолоном либо внутривенное введение дексаметазона коротким курсом. При явлениях кардиогенного шока его патогенетическая терапия, помимо коррекции ОЦК, часто требовала применения 2–3 препаратов инотропной поддержки миокарда (допамин, норадреналин, милринон), искусственной вентиляции легких и в некоторых случаях ЭКМО [8, 13]. У большинства пациентов в связи с развитием гиперкоагуляционной фазы диссеминированного внутрисосудистого свертывания на фоне активного васкулита проводят антикоагулянтную терапию гепарином либо низкомолекулярными гепаринами [62].

### Обсуждение

В период эпидемии COVID-19 у части детей разворачивается синдром системного воспалительного ответа, который обладает рядом перекрестных клинических и лабораторных признаков с БК, часто сопровождается развитием молниеносного шока и тяжелым повреждением миокарда с острой левожелудочковой недостаточностью и, вероятно, связан с генерализованным сосудистым повреждением. Патофизиологической основой этого грозного клинического симптомокомплекса является чрезмерный неконтролируемый дисфункциональный иммунный ответ со стойкой прогрессирующей активацией лимфоцитов, макрофагов и естественных киллеров и гиперцитокинемией (цитокиновый шторм). В отличие от взрослых поражение легких у таких детей обычно отсутствует. Механизм запуска системного васкулита при инфекции COVID-19, вероятно, связан с особенностями его проникновения в эпителиальные клетки и клетки сосудистого эндотелия через связывание с рецепторами ACE2 и его воздействием на Т-лимфоциты [63, 64]. О сходстве патофизиологических механизмов МВС и БК также свидетельствует однотипный характер преобладающих кардиальных осложнений в виде коронарной дилатации, острой левожелудочковой недостаточности. Тяжесть сосудистых повреждений и молниеносное развертывание шока обусловлены, вероятно, тем, что SARS-CoV-2 вызывает как инфекционный эндотелиит, так и иммуноопосредованное поражение сосудистой стенки у генетически предрасположенных пациентов. О втором механизме свидетельствуют: 1) сроки развития гипервоспалительного шока – у большей части пациентов уже не определяется SARS-CoV-2 методом ПЦР, но присутствуют антитела к нему класса М и/или G, 2) резкое повышение уровня провоспалительных цитокинов и других маркеров системной воспалительной реакции (СРБ, ферритин, Д-димер).

Хотя данное состояние у детей встречается редко, оно исключительно опасно ввиду скоро-



сти развертывания его жизнеугрожающих проявлений.

Особенностью Kawasaki-подобного синдрома, ассоциированного с инфекцией COVID-19, является высокая частота абдоминальных симптомов и кардиогенного шока. Характерные признаки – очень высокий уровень тропонина I, рост уровня ферритина, трансаминаз, триглицеридов, лактатдегидрогеназы, иногда прокальцитонина (без данных за бактериальную инфекцию), тромбоцитопения, повышение уровня D-димера. Данный синдром разворачивается у детей обычно при отсутствии пневмонии, результат исследования методом ПЦР на SARS-CoV-2 позитивен только у 1/4 заболевших, антитела обнаруживаются у 78% детей [7, 14, 15]. Вместе с тем полного соответствия Kawasaki-подобного синдрома при COVID-19 с классической БК нет не только по причине более старшего возраста основной части пациентов и преобладания неполного числа диагностических симптомов, но и потому, что, несмотря на высочайшую активность воспаления, не описано пока случаев резкой коронарной дилатации и коронарных тромбозов у наблюдаемых детей, хотя обнаружена умеренная дилатация КА у части из них.

Лечение МВС по протоколу БК, по данным публикаций, у большинства детей привело к выздоровлению [6, 8, 12, 15], и это также подтверждает патогенетическую общность МВС и БК. Для лечения ГФС может быть применен дексаметазон в сочетании с циклоспорином согласно Федеральным клиническим рекомендациям по гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу [65] либо пульс-терапия метилпреднизолоном. В одной из последних публикаций из США сообщается об использовании ингибиторов IL-6 (тоцилизумаб или силтуксимаб) у 14 из 186 детей (8%) и ингибитора IL-1Ra (анакинра) у 24 (13%), хотя не приводится сравнительная оценка исходов по отношению к пациентам, не получавшим генно-инженерные препараты [66]. Поскольку у больных отмечается повышение уровня D-димера, проводят лечение гепарином [62]; большинство пациентов нуждаются в патогенетической терапии острой сердечной недостаточности (внутривенная инфузия допамина либо добутамина, норадреналина/адреналина, милринона, искусственная вентиляция легких, введение диуретиков, оксигенотерапия, у отдельных больных – ЭКМО).

### Заключение

Новая коронавирусная инфекция потенцирует развитие у генетически предрасположен-

ных пациентов тяжелого системного воспалительного синдрома, напоминающего БК, часто сопровождаемого шоком. Вначале возникают лихорадка и подъем биомаркеров системного воспаления и миокардиального повреждения, затем очень быстро возникает острая левожелудочковая недостаточность, и у части больных присоединяются признаки вторичного ГФС.

Такие пациенты обычно старше 5 лет, у них нередко встречаются гастроинтестинальные симптомы, в анализах крови наблюдаются сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ, тромбоцитоз либо тромбоцитопения, резкий рост уровня СРБ, ЛДГ, ферритина, тропонина, D-димера и, в отличие от классической БК, иногда повышается уровень прокальцитонина. Коронарная дилатация встречается у части этих пациентов. Исключительно эффективным лечением является введение человеческого ВВИГ 2,0 г/кг/сут единой дозой, при признаках вторичного ГФС – введение дексаметазона либо пульс-терапия метилпреднизолоном.

Дальнейшие исследования необходимы по изучению механизмов МВС, гипериммунного васкулита и поражения сердца при инфекции COVID-19, которые могут быть полезны для предотвращения неблагоприятных исходов у детей.

**Вклад авторов:** все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

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

**Конфликт интересов:** все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

**Примечание издателя:** ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

**Authors contribution:** all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

**Funding:** all authors received no financial support for this manuscript.

**Competing interests:** the authors declare that they have no competing interests.

**Publisher's Note:** Pediatrics LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Bregel L.V.  0000-0002-7668-1282

Kostik M.M.  0000-0002-1180-8086

Efremova O.S.  0000-0001-7066-9138

Soboleva M.K.  0000-0003-2708-2264

Krupskaya T.S.  0000-0002-0285-3627

Matyunova A.E.  0000-0001-7884-5968

### Литература

1. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020; 145 (6): e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702.

2. She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J. Med. Virol.* 2020 Jul; 92 (7): 747–754.

3. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li Y, Qu J, et al. Chinese

- Pediatric Novel Coronavirus Study Team (2020) SARS-CoV-2 Infection in Children. *The New England Journal of Medicine*. 2020; 382 (17): 1663–1665.
4. *Esper F, Shapiro ED, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS*. Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease. *J. Infect. Dis.* 2005; 191 (4): 499–502.
  5. *Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Segal JB, et al*. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp. Pediatr.* 2020; 10 (6): 537–540.
  6. *Xu S, Chen M, Weng J*. COVID-19 and Kawasaki Disease in Children. *Pharmacological Research*. 2020; 159: 104951.
  7. *Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P*. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020; 395 (10237): 1607–1608.
  8. *Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al*. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020; 369: m2094.
  9. *Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S*. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children (Basel)*. 2020; 7 (7): E69.
  10. *Jindal AK, Paliana RK, Prithvi A, Guleria S, Singh S*. Kawasaki disease: characteristics, diagnosis, and unusual presentations. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2019; 15 (10): 1089–1104.
  11. *Jin P, Luo Y, Liu X, Xu J, Liu C*. Kawasaki Disease Complicated With Macrophage Activation Syndrome: Case Reports and Literature Review. *Front. Pediatr.* 2019; 7: 423.
  12. *Han SB, Lee SY*. Macrophage activation syndrome in children with Kawasaki disease: diagnostic and therapeutic approaches. *World J. Pediatr.* 2020; 10.1007/s12519-020-00360-6.
  13. *Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al*. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75 (3): 481–489.
  14. *Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A*. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10239): 1771–1778.
  15. Royal College of Paediatrics and Child Health Guidance. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. 2020. Интернет ресурс. URL: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19> (дата обращения 5.05.2020)
  16. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS): What Parents Should Know. Children's Hospital Los Angeles. 8 May 2020. Интернет ресурс. URL: <https://www.chla.org/blog/health-and-safety-tips/what-parents-should-know-about-multisystem-inflammatory-syndrome> (дата обращения 14.05.2020)
  17. Edwards, Erika (7 May 2020). At least 85 kids across U.S. » NBC News. Интернет ресурс. URL: <https://www.nbcnews.com/health/health-news/least-85-kids-across-u-s-have-developed-rare-mysterious-n1202186> (дата обращения 10.05.2020)
  18. *Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM*. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (4): 334–346. Edwards, Erika (7 May 2020). At least 85 kids across U.S. NBC News. Интернет ресурс. URL: <https://www.nbcnews.com/health/health-news/least-85-kids-across-u-s-have-developed-rare-mysterious-n1202186> (дата обращения 10.05.2020)
  19. *Whittaker E, Bamford A, Kenny J*. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020; 324 (3): 259–269.
  20. *Bunyavanich S, Do A, Vicencio A*. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA*. 2020; 323 (23): 2427–2429.
  21. *Saheb Sharif-Askari N, Saheb Sharif-Askari F, Alabed M*. Airways Expression of SARS-CoV-2 Receptor, ACE2, and TMPRSS2 Is Lower in Children Than Adults and Increases with Smoking and COPD. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 2020; 18: 1–6.
  22. *Vuille-Dit-Bille RN, Liechty KW, Verrey F, Guglielmetti LC*. SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression in small intestine correlates with age. *Amino Acids*. 2020; 5: 1–3.
  23. *Miller J, Cantor A, Zachariah P, Ahn D, Martinez M, Margolis K*. Gastrointestinal symptoms as a major presentation component of a novel multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) that is related to COVID-19: a single center experience of 44 cases. *Gastroenterology*. 2020; S0016–5085 (20) 34753–3.
  24. *Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al*. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1033–1034.
  25. *García LF*. Immune Response, inflammation and the Clinical Spectrum of COVID-19. *Front. Immunol.* 2020; 16 (11): 1441.
  26. *Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J*. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (5): 846–848.
  27. *Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ*. Correspondence COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 6736 (20): 19–20.
  28. *Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X*. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020; 17 (5): 259–260.
  29. *Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al*. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Invest.* 2020; 130 (5): 2620–2629.
  30. *Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al*. Coronavirus infections and immune responses. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (4): 424–432.
  31. *Wang X, Xu W, Hu G*. RETRACTED ARTICLE: SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell Mol. Immunol.* 2020; 1–3: <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0424-9> (дата обращения 07.04.2020).
  32. *Manjili RH, Zarei M, Habibi M, Manjili MH*. COVID-19 as an Acute Inflammatory Disease. *J. Immunol.* 2020; 205 (1): 12–19.
  33. *Wu L, O'Kane AM, Peng H, Bi Y, Motriuk-Smith D, Ren J*. SARS-CoV-2 and cardiovascular complications: From molecular mechanisms to pharmaceutical management. *Biochem. Pharmacol.* 2020; 178: 114114.
  34. *Huang C, Wang Y, Li X*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 497–506.
  35. *Rüster C, Wolf G*. Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17 (11): 2985–2991.
  36. *Benigni A, Cassis P, Remuzzi G*. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO Mol. Med.* 2010; 2 (7): 247–257.
  37. *Pacurari M, Kafoury R, Tchounwou PB, Ndebele K*. The Renin-Angiotensin-aldosterone system in vascular inflammation and remodeling. *Int. J. Inflam.* 2014; 2014: 689360.
  38. *Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F*. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020; 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360.
  39. *Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al*. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020; e2010369.
  40. *Grimaud M, Starck J, Levy M*. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann. Intensive Care*. 2020; 10 (1): 69.
  41. *Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al*. Association of Cardiac Injury with mortality in hospitalized patients with COVID19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (7): 802 810.
  42. *Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X*. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020; 17 (5): 259–260.
  43. *Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg F, et al*. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc. Res.* 2020; cvaa106.

44. Wang D. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323 (11): 1061–1069.
45. Guo T, Fan Y, Chen M. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020; e201017.
46. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020; 10.1001/jamacardio.2020.1096.
47. Sala S, Peretto G, Gramegna M, Palmisano A, Villatore A, Vignale D, et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur. Heart J*. 2020; 41 (19): 1861–1862.
48. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020; 46 (5): 846–848.
49. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med*. 2020; 8 (4): 420–422.
50. Craver R, Huber S, Sandomirsky M, McKenna D, Schieffelin J, Finger L. Fatal Eosinophilic Myocarditis in a Healthy 17-Year-Old Male with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2c). *Fetal Pediatr. Pathol*. 2020; 39 (3): 263–268.
51. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur. J. Heart Fail*. 2020; 22 (5): 911–915.
52. Zhou R. Does SARS-CoV-2 cause viral myocarditis in COVID-19 patients? *Eur. Heart J*. 2020; 41 (22): 2123.
53. Zhu H, Rhee JW, Cheng P. Cardiovascular Complications in Patients with COVID-19: Consequences of Viral Toxicities and Host Immune Response 2020. *Curr. Cardiol. Rep*. 2020; 22 (5): 32.
54. Bavishi C, Bonow RO, Trivedi V, Abbott JD, Messerli FH, Bhatt DL. Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *Prog. Cardiovasc. Dis*. 2020; S0033–0620 (20) 30123–7.
55. Guo T, Fan Y, Chen M. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020; e201017.
56. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol*. 2020; E1-5.
57. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association. *Eur. Heart J*. 2020; 41: 1858.
58. Bavishi C, Bonow RO, Trivedi V, Abbott JD, Messerli FH, Bhatt DL. Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review. *Prog. Cardiovasc. Dis*. 2020; S0033–0620(20)30123–7.
59. Chibane S, Gibeau G, Poulin F. Hyperacute multi-organ thromboembolic storm in COVID-19: a case report. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2020; 1–4. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02173-w> (дата обращения 06.06.2020).
60. Kihira S, Morgenstern PF, Raynes H, Naidich TP, Belani P. Fatal cerebral infarct in a child with COVID-19. *Pediatr. Radiol*. 2020; 23: 1–2.
61. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones C, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020; 324 (3): 259–269.
62. Bhattacharjee S, Banerjee M, Pal R. COVID-19-associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Coagulopathy: Targeting the Duumvirate. *Indian Pediatr*. 2020; S097475591600204.
63. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit. Care*. 2020; 24 (1): 353.
64. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395 (10234): 1417–1418.
65. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. М., 2014: 10–16.
66. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1033–1034.

© Короткий Н.Г., Боткина А.С., 2020

DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-219-226  
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-219-226>

Н.Г. Короткий<sup>1,2</sup>, А.С. Боткина<sup>1,2</sup>

## ВЕЛИКИЙ МАСКИРОВЩИК: ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ ПРИ COVID-19 У ДЕТЕЙ

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, <sup>2</sup>Обособленное структурное подразделение «Российская детская клиническая больница» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, РФ



В представленном обзоре описан патогенез дерматологических проявлений нового полиорганного заболевания COVID-19, приведены классификация и клинические проявления в зависимости от возраста и преморбидного фона пациента. Зачастую первыми проявлениями болезни являются эффоресценции, возникающие до развития основных симптомов вирусного забо-

### Контактная информация:

Короткий Николай Гаврилович – д.м.н., проф., заслуженный деятель науки РФ, акад. РАЕН, зав. каф. дерматовенерологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, зав. дерматовенерологическим отделением РДКБ

Адрес: Россия, 119571, г. Москва, Ленинский проспект, 117

Тел.: (495) 936-93-88, E-mail: kng40@mail.ru

Статья поступила 20.07.20, принята к печати 24.11.20.

### Contact Information:

Korotkiy Nikolay Gavrilovich – MD, prof., Honored Scientist of the Russian Federation, academician of RANS, head of the Dermatovenereology Department, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; head of the Dermatovenereology Department, Russian Children's Clinical Hospital

Address: Russia, 119571, Moscow, Leninsky prospect, 117

Phone: (495) 936-93-88, E-mail: kng40@mail.ru

Received on Jul. 20, 2020, submitted for publication on Nov. 24, 2020.