

## **ДЕТСКИЙ МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

Ульченко Т. С.<sup>1</sup>, Мингаирова А. Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

### **Автор, ответственный за переписку:**

Мингаирова Александра Геннадьевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. [mingairova1@yandex.ru](mailto:mingairova1@yandex.ru)

### **Резюме**

Весной 2020 года из различных стран мира начинают выходить публикации с сериями наблюдений о детях, перенесших новую коронавирусную инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, с симптомокомплексом, напоминающим проявления болезни Kawasaki, но с более высокой частотой развития вазогенного шока. Из перечня предлагаемых вариантов названия данного синдрома медицинским сообществом было выбрано «Детский мультисистемный воспалительный синдром, связанный с COVID-19», которое было внесено в МКБ-10 под кодом U10 и U10.9. Согласно приводимой статистике, имеется риск увеличения числа пациентов с тяжелыми формами данного заболевания в будущем. Целью данного литературного обзора является представление актуальной информации о данном заболевании и привлечение внимания специалистов различного профиля для объединения усилий по изучению данной патологии. В целом, результаты исследований предполагают, что детский мультисистемный воспалительный синдром (ДМВС) является постинфекционным иммуноопосредованным воспалительным заболеванием. Однако, требуется больше исследований, посвященных патогенезу данного синдрома, так как понимание механизма развития позволяет выбрать более рациональные терапевтические стратегии. Нами приведены критерии диагностики ДМВС, предлагаемые Центром по контролю и профилактике заболеваний США, Всемирной организацией здравоохранения и консенсусом специалистов Великобритании. Также нами приводятся критерии ДМВС по частоте встречаемости, которые могут служить ориентиром в постановке диагноза. Проблема ДМВС является мультидисциплинарной, так как начальные проявления ДМВС схожи с начальными проявлениями других инфекционных заболеваний, вследствие чего дети госпитализируются в инфекционные отделения стационаров с подозрением на кишечную инфекцию, нейроинфекцию, хирургические отделения стационаров. Терапия заболевания подбирается индивидуально и зависит от клинических проявлений и тяжести состояния. В международных и отечественных рекомендациях предлагается включение антибиотиков, внутривенных иммуноглобу-

линов, антикоагулянтов, антиагрегантов, кортикостероидов, рекомбинантного рецепторного антагониста интерлейкина-1 (анакинра), ингибитора интерлейкина-6 (тоцилизумаб), моноклональных антител к ФНО- $\alpha$  (инфликсимаб). Четких критериев, определяющих показания к применению той или иной схемы терапии при лечении больных с ДМВС, до настоящего времени нет. По аналогии с болезнью Кавасаки, ДМВС, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией, вероятно, способен приводить к развитию тяжелых кардиоваскулярных осложнений в отдаленных исходах. Приведенный нами клинический пример подтверждает сложность дифференциального диагноза и лечения пациента с ДМВС. Осведомленность о риске развития детского мультисистемного воспалительного синдрома после перенесенной коронавирусной инфекции, о предлагаемых критериях диагностики и методах лечения – необходимость, продиктованная современной ситуацией в мире.

**Ключевые слова:** COVID-19, детский мультисистемный воспалительный синдром, болезнь Кавасаки, критерии диагностики, лечение.

#### **Список используемых сокращений:**

БК – болезнь Кавасаки

ГКС – глюкокортикостероиды

ДМВС – детский мультисистемный воспалительный синдром

ВВИГ – иммуноглобулин для внутривенного введения

ИЛ – интерлейкин

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

COVID-19 – инфекция, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2

NT-proBNP – N-терминальная часть прогормона мозгового натрийуретического пептида

SARS-CoV-2 – коронавирус, вызвавший вспышку тяжелого острого респираторного синдрома в 2019–2021 гг.

#### **Введение**

В начале пандемии COVID-19 у педиатрического сообщества были основания ожидать более легкое течение данной инфекции у детей по сравнению со

взрослыми пациентами. Данные статистики в начале 2020 года, подтверждали это предположение, так как дети состав-

ляли 8,4% от числа всех заболевших. Тяжелая форма наблюдалась лишь у 0,2% пациентов [1].

По прошествии нескольких месяцев после начала пандемии, а именно 27 апреля 2020 года, общество педиатров интенсивистов Великобритании (PICS) выпустило документ [24], в котором было указано на возрастание числа детей с неким новым заболеванием, ассоциированным с положительными тестами на SARS-CoV-2. Описываемые пациенты нуждались в интенсивной терапии, находились в критическом состоянии с шоком и полиорганной недостаточностью. Некоторые из них имели признаки, напоминающие синдром Кавасаки, однако, многих пациентов отличало наличие вазогенного шока. В начале мая 2020 года в журнале *Lancet* вышла первая публикация с описанием 8 детей от 4 до 14 лет, которые поступили в реанимацию стационара в г. Лондоне с мультисистемным воспалением и указаниями на перенесенную коронавирусную инфекцию [26]. Далее из различных стран мира начинают выходить публикации с сериями наблюдений о детях с похожими симптомами.

Первоначально данное заболевание фигурировало под разными названиями, такими как «Кавашок», «Кавасаки-подобное заболевание (КПЗ)», «Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром (PMIS)», «Мультисистемный воспалительный синдром у детей (MIS-C)». Из перечня вариантов названия данного синдрома медицинским сообществом было выбрано «Детский мультисистемный воспалительный синдром, связанный с COVID-19», которое было внесено в МКБ-10 под кодом U10 и U10.9 [19].

Осенью 2020 г. в Санкт-Петербурге наблюдалось резкое увеличение числа детей с ДМВС, поступающих в стацио-

нары города. Менее чем за 3 месяца (ноябрь 2020 г. – январь 2021 г.) было госпитализировано 42 пациента, удовлетворяющих критериям постановки диагноза ДМВС, ассоциированного с COVID-19. Частота болезни Кавасаки в «доковидное» время в Санкт-Петербурге не превышала 1,6 на 100 тысяч детей до 18 лет. ДМВС, ассоциированный с COVID-19, только за последние месяцы 2020 г. составил 5,2 на 100 тыс., а в перерасчете на 12 месяцев способен превысить 20 на 100 тысяч детей в возрасте до 18 лет [16]. Таким образом, мы столкнулись с угрозой примерно 10–15-кратного увеличения числа пациентов с тяжелыми формами данного заболевания.

По статистике CDC на 1 марта 2021 г. в США всего зарегистрировано 2617 случаев ДМВС, из которых 33 случая (1,3%) закончились летально [12].

## Основная часть

### 1. Этиология и патогенез заболевания

В обзорной статье, посвященной мультисистемному воспалительному синдрому у детей, исследователи рассматривают данное заболевание как спектр поствирусной, иммуноопосредованной реакции, подобной болезни Кавасаки [17]. Авторы отмечают важность повреждения эндотелия и активации пути ИЛ-1 как общей детерминанты патогенеза ДМВС и БК.

Болезнь Кавасаки – васкулит средних и мелких артерий неустановленной этиологии, наиболее часто встречающийся у детей грудного и раннего возраста [2]. В 2004 г. Rowley et al. предложили свою гипотезу этиологии БК, которая подразумевала инфицирование респираторным инфекционным агентом с тропизмом к сосудистой ткани. Следует отметить, что исследователи описывали данный патоген, как РНК-вирус, распространенный повсеместно [25]. Хотя предполагалось, что БК вызвана вирусной инфекцией,

исследования остались без однозначного результата, учитывая отсутствие верификации предполагаемого вирусного патогена.

Синдром мультисистемного воспаления у детей, связанный с COVID-19 нашел свое отражение и в методических рекомендациях МЗ РФ [1], где данное заболевание рассматривается как вариант вирус-индуцированного вторичного гемофагоцитарного синдрома с развитием цитокинового шторма, который проявляется массивной активацией иммунных клеток.

Инфицирование SARS-CoV-2, вероятно, вызывает стимуляцию макрофагов с последующей активацией Т-хелперных клеток. Это, в свою очередь, приводит к высвобождению цитокинов, стимуляции макрофагов, нейтрофилов и моноцитов, наряду с активацией плазматических клеток, выработки антител, что приводит к гипериммунному ответу [3, 9]. Нарушение регуляции иммунитета характеризуется лимфопенией (в частности, НК-клетки, Т-лимфоциты CD4 и В-лимфоциты) и устойчивой избыточной выработкой провоспалительных цитокинов, таких как ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, гранулоцитарных колоний-стимулирующих факторов и маркеров воспаления (С-реактивный белок, сывороточный ферритин), что может приводить к полиорганной недостаточности и гибели пациента [1, 22].

Однако, в метаанализе, проведенном Ahmed, Mubbasheer, et al [8] обращают внимание, что в отличие от цитокинового шторма у взрослых, который чаще развивается в разгаре заболевания в конце первой недели, ДМВС манифестирует в период от 3 до 4 недель после заражения. Появление мультисистемного воспаления не коррелирует с тяжестью

течения COVID-19, что подтверждает отсутствие симптомов, предшествующих развитию ДМВС у некоторых пациентов. По-видимому, меньшая частота респираторных проявлений, по сравнению со взрослыми, связана с низкой экспрессией гена рецептора ангиотензин-превращающего фермента у детей, который является мишенью SARS-CoV-2 [27]. Настораживающим является следующий факт: половина из детей с ДМВС не имели никакой сопутствующей патологии [27, 15, 13]. Все это несколько отличает детский мультисистемный воспалительный синдром от вирус-индуцированного вторичного гемофагоцитарного синдрома.

Другие авторы также сообщают, что случаи ДМВС протекали, в среднем, после 4-5 недель после пика заболеваемости COVID-19 в каждом конкретном регионе. Большинство детей имели отрицательное тестирование COVID-19 методом ПЦР, но имели позитивные сывороточные уровни анти-SARS-CoV2 антител класса G [10, 29, 27, 15].

В целом результаты исследований предполагают, что ДМВС является постинфекционным иммуноопосредованным воспалительным заболеванием, однако требуется больше исследований, посвященных патогенезу данного синдрома, так как понимание механизма развития позволяет выбрать более рациональные терапевтические стратегии.

## 2. Критерии диагностики

В мае 2020 г. на сайтах Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) [11] и Всемирной организации здравоохранения WHO [30], а позже и консенсусом специалистов Великобритании в журнале Lancet [18] были предложены критерии диагностики ДМВС (Таблица 1). В критериях CDC представ-

лен большой спектр лабораторных показателей, отмечено большее количество клинических симптомов, сопутствующих ДМВС. Критерии консенсуса специалистов Великобритании включают в себя моменты диагностики из ранее предлагаемых критериев и представляются наиболее подробными.

Начальные проявления ДМВС схожи с начальными проявлениями других инфекционных заболеваний, вследствие чего дети госпитализируются в инфекционные отделения стационаров с подозрением на кишечную инфекцию или нейроинфекцию. [8, 13]. Респираторные симптомы при ДМВС, в отличие от дебюта COVID-19, встречаются довольно редко [15]. При наличии острых болей в области живота, дети могут быть направлены в хирургические отделения стационаров [16].

Учитывая риск возникновения опасных состояний, обусловленных данной мультисистемной реакцией, исходя из риска развития шока, необходимо максимально раннее выявление детей и подростков, имеющих критерии ДМВС для проведения экстренной терапии и предотвращения неблагоприятных исходов. На основании данных систематического обзора [8], приводятся критерии ДМВС по частоте встречаемости [Таблица 2], которые могут служить ориентиром в постановке диагноза.

### 3. Тактика ведения

Единого протокола по ведению больных с ДМВС на сегодняшний день не существует. В опубликованных зарубежных и отечественных рекомендациях [8,7] всем детям предлагается восполнение жидкости, респираторная поддержка, инотропная поддержка [7].

Описываемая нами ранее иммунная дисрегуляция стала основанием для назначения таргетной терапии, такой как то-

цилизумаб (гуманизированное моноклональное антитело против рецептора ИЛ-6) для детей с тяжелой инфекцией SARS-CoV-2. Также предлагается использование рекомбинантного рецепторного антагониста интерлейкина-1 (анакинра), моноклональных антител к ФНО- $\alpha$  (инфликсимаб) [18,5]. В настоящее время клинические исследования эффективности и безопасности таргетных препаратов при COVID-19-ассоциированном ДМВС только проводятся. Их назначение оправдано лишь на начальных этапах лечения [18].

У пациентов с COVID-19 имеет место состояние гиперкоагуляции (повышенный уровень D-димера, фибриногена), поэтому назначение парентеральных антикоагулянтов, (таких как низкомолекулярный или нефракционированный гепарин) показано всем детям с факторами, предрасполагающими к тромбообразованию. К ним относятся: тяжелое состояние пациента, наличие хронических заболеваний (ожирения, аутоиммунных заболеваний, онкологических болезней, патологии сердечноvascularной и дыхательной системы, наличие эпизодов тромбоза в анамнезе), длительная вынужденная иммобилизация пациента (проведение неинвазивной или инвазивной вентиляции легких), наличие внутривенных катетеров и изменение показателей коагулограммы в сторону гиперкоагуляции [1, 7]. Согласно методическим рекомендациям МЗ РФ [1], допустимы высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (80 мг/кг/сут) при развитии мультисистемного воспалительного синдрома. Препаратом выбора может служить клопидогрел (1-3 мг/кг/сутки).

Терапия данной патологии также включает эмпирическое лечение потенциальных бактериальных инфекций антибиотиками широкого спектра действия [7], особенно у пациентов с шоком. Начальное лечение противомикробными препаратами является целесообразным,

учитывая, что у многих из этих пациентов клинические признаки и лабораторные данные соответствуют бактериальному сепсису. Тем не менее, некоторые авторы рекомендуют прекращать лечение противомикробными препаратами, если анализы посева на бактериальные культуры оказались отрицательными [19].

Для лечения мультисистемного воспалительного синдрома по отечественным рекомендациям [1] предлагается метилпреднизолон или дексаметазон в дозе 10 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутривенно за 1 или 2 введения в течение 3-4 суток. Темп отмены ГКС для внутривенного введения зависит от состояния пациента. В зарубежных рекомендациях чаще фигурирует метилпреднизолон в дозе 2 мг/кг/сут. в течение 5 дней. Цель назначения ГКС состоит в том, чтобы контролировать и устранять избыточное воспаление как можно быстрее до начала повреждения тканей [28].

С другой стороны, применение иммуносупрессивных препаратов при данном заболевании накладывает риски присоединения бактериальной инфекции и сепсиса, что выявляет необходимость применения массивной антибактериальной терапии. Грань между необходимой нам иммуносупрессией и риском развития инфекционных осложнений тонка, и без конкретных клинических рекомендаций врачу предстоит эмпирическая работа.

Назначение внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) при детском мультисистемном воспалительном синдроме до сих пор остается спорным вопросом. Из-за новизны данного синдрома и его сходства с болезнью Kawasaki, большинство руководящих центров экстраполировали принципы терапии БК на ДМВС

[20]. Однако, в 2021 году появилось несколько ретроспективных исследований, показавших, что 51%-80% пациентов с ДМВС не ответили на лечение ВВИГ, а также сравнивающих эффективность начальной терапии ВВИГ+ГКС и ВВИГ [28, 20, 23]. Авторы пришли к выводу, что среди детей с ДМВС комбинированная терапия ВВИГ и метилпреднизолоном против только ВВИГ была связана с более благоприятным течением лихорадки. Комбинированная терапия также ассоциировалась с менее тяжелыми острыми осложнениями, включая острую дисфункцию левого желудочка и требование гемодинамической поддержки.

Резюмируя вышеизложенное, можно констатировать, что терапия подбирается индивидуально и зависит от клинических проявлений и тяжести заболевания. Пациентам с подозрением на ДМВС, которые все же отвечают критериям болезни Kawasaki, рекомендуется назначать 2 г/кг ВВИГ в виде однократной инфузии в сочетании с трехдневным курсом пульс-терапии метилпреднизолоном. При сохранении симптомов и отсутствии эффекта от первой линии терапии, рекомендуется вторая доза ВВИГ или тоцилизумаб. У некоторых пациентов наблюдается тяжелое течение заболевания с развитием «цитокинового шторма» без симптомов БК, в этом случае рекомендуется анакинра и ГКС [24].

#### 4. Исходы заболевания

По аналогии с болезнью Kawasaki, ДМВС, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией, вероятно, способен приводить к развитию тяжелых кардиоваскулярных осложнений в отдаленных исходах, однако информация на этот счет отсутствует.

В случаях с БК дети находятся на диспансерном учете кардиолога, в ситуации же с ДМВС, ассоциированного с COVID-

19, диспансерный учет у специалистов не предусмотрен [5]. Тем не менее, дети, перенесшие ДМВС, вне зависимости от его клинического варианта, после выписки из стационара требуют диспансерного наблюдения участкового педиатра с определением сроков контрольных обследований, а при наличии поражения соответствующей системы – профильных специалистов [16].

#### 5. Клинический случай

Данные следующего клинического наблюдения пациента [6], проходившего лечение в Областной детской клинической больнице г. Омска с диагнозом мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, демонстрируют приведенные нами данные. Клинический пример подтверждает сложность дифференциального диагноза ДМВС с болезнью Кавасаки, гемофагоцитарным синдромом при системном варианте ювенильного идиопатического артрита и опухолевом процессе, а также демонстрирует опыт эффективного лечения пациента.

Мальчик 8 лет поступил в приемное отделение на 10 день болезни с жалобами на лихорадку до 40°C, цефалгию, вялость, боли в животе, мелкоточечную местами сливную сыпь на ладонях, в области запястий, над правым коленным суставом, по боковой поверхности правого бедра. При поступлении состояние тяжелое, обусловлено интоксикацией, абдоминальным болевым синдромом. Губы сухие, слизистые полости рта ярко розовые. Дыхание стонущее с частотой 72 в мин. Тоны сердца приглушены, частота сердечных сокращений 150 в мин. Гепатомегалия. Живот напряжен. В крови - нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ, С-реактивный белка, пресепсина, прокальцитонина. При ультразвуковом исследовании - свободная жидкость в плевральной полости слева.

В динамике появились боли в области сердца, вынужденное положение сидя, по эхокардиографии - перикардит. Натрийуретический пропептид значительно повышен - 1099,41 пг/мл. Серологический тест на COVID-19 положительный. Пациенту потребовалось проведение лапароскопии, плевральной, люмбальной, костномозговой, перикардальной пункции.

На основании полученных данных был выставлен диагноз: мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Проводилась антибактериальная, гормональная, антикоагулянтная, мочегонная терапия, использовались ВВИГ.

На фоне лечения отмечалась медленная положительная клиническая динамика, однако, лабораторно был зафиксирован агранулоцитоз, сохранявшийся в течение 2-х недель, что потребовало назначение лейкоцита. Генез его остается до конца не ясным. Ребенок выписан с улучшением под наблюдение педиатра, кардиолога, рекомендована кардиометаболическая терапия.

#### Заключение

Учитывая клиническое течение детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19, его последствия для здоровья детского населения, знание его признаков, понимание его связи с новой коронавирусной инфекцией, осведомленность о предлагаемых критериях диагностики и методах лечения – необходимость, продиктованная современной ситуацией в мире. Требуется как можно раннее выявление больных с подозрением на ДМВС для проведения экстренной терапии и предупреждения неблагоприятных исходов.

Необходимы дальнейшие исследования патогенеза данного синдрома для обос-

нования рационального выбора лечения. В целом, результаты перечисленных исследований предполагают, что ДМВС является поствирусным воспалительным заболеванием, а не хронической инфекцией. Создаются и предлагаются к рассмотрению новые тактики и схемы лечения, однако из-за недостатка

рандомизированных исследований, доказательства эффективности диагностических и терапевтических мер основаны в первую очередь на мнении экспертов. Необходимо объединение усилий врачей различного профиля для изучения данной патологии, определения оптимальных схем терапии и диспансерного наблюдения за переболевшими.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Aleksandrovich Ju.S., Alekseeva E.I., Bakradze M.D., Features of clinical manifestations and treatment of a disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children (guidelines version 2 03.07.2020.). Russian (Александрович Ю.С., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д., Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей (методические рекомендации версия 2 03.07.2020).
2. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K., et al. Mucocutaneous lymphatic syndrome in children (federal clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation). Russian (Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., и др. Слизисто-кожный лимфонодулярный синдром у детей (федеральные клинические рекомендации МЗ РФ). 2019г.
3. Cepel'jov A.A., Makarova N.E., Bogacheva N.V. Assessment of the possibility of coronavirus involvement in the development of autoimmune pathology. Medicinskoe obrazovanie segodnja 2020; 4(12): 25-35. Russian (Цепелёв А.А., Макарова Н.Е., Богачева Н.В. Оценка возможности участия коронавируса в развитии аутоиммунной патологии. Медицинское образование сегодня, 2020; 4(12): 25-35).
4. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Welfare. On the study of the incidence of coronavirus in children. Russian (Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия. Об исследовании заболеваемости коронавирусом у детей). [https://www.rospotrebnadzor.ru/science\\_news/news\\_predpr.php?ELEMENT\\_ID=15344](https://www.rospotrebnadzor.ru/science_news/news_predpr.php?ELEMENT_ID=15344). Дата последнего обновления:
5. Lobzin Ju.V., Vil'nic A.A., Kostik M.M. etc. Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with Novel Coronavirus Infection: unresolved issues. Zhurnal infektologii 2021; 3(1): 13-20. Russian (Лобзин Ю.В., Вильниц А.А., Костик М.М. etc. Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией: нерешенные проблемы. Журнал инфектологии 2021; 3(1): 13-20. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20.
6. Mingairova A.G., Pavlina E.V., Vologzhanina E.V., Glushhenko E.A. A case of multisystem inflammatory syndrome associated with novel coronavirus infection (COVID-19) in an 8-year-old child. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2021; 66: 294-295. Russian (Мингаирова А.Г., Павлинова Е.В., Вологжанина Е.В., Глущенко Е.А. Случай мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у ребенка 8 лет. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021; 66: 294-295).
7. Novikova Ju. Ju., Ovsjannikov D. Ju., Abramov D. S. et al. ; Ovsjannikova D. Ju., Petrjajkinovj. Children's multisystem inflammatory syndrome, associated with Novel Coronavirus Infection (COVID-19): A Study Guide. Moscow. RUDN; 2020. с. 62. Russian (Новикова Ю. Ю., Овсянников Д. Ю., Абрамов Д. С. и др. ; под ред. Овсянникова Д. Ю., Петряйкиной Е. Е. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) : учебное пособие / – М. : РУДН; 2020. с. 62).

8. Ahmed M, Advani S, Moreira A, et.al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020 Sep; 26:100527. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100527.
9. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation*. 2020 Aug 4;142(5):429-436. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360.
10. Capone CA, Subramony A, Sweberg T, et.al. Characteristics, Cardiac Involvement, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome of Childhood Associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Infection. *J Pediatr*. 2020 Sep; 224:141-145. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.06.044.
11. CDC. Emergency preparedness and response: health alert network. <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>. Дата последнего обновления: March 27 2020. Дата последнего доступа: October 19 2021.
12. CDC. Health Department-Reported Cases of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in the United States. <https://www.cdc.gov/mis/mis-c.html>. Дата последнего обновления: September 20 2021. Дата последнего доступа: October 10 2021.
13. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, Orange JS, Milner JD. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *JAMA*. 2020 Jul 21;324(3):294-296. doi: 10.1001/jama.2020.10374.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children – 15 May 2020. ECDC: Stockholm; 2020.
15. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared with Severe Acute COVID-19. *JAMA*. 2021;325(11):1074-1087. doi:10.1001/jama.2021.2091.
16. Gorelik M, Lee Y, Abe M, Andrews T, Davis L, Patterson J, Chen S, Crother TR, Aune GJ, Noval Rivas M, Arditi M. IL-1 receptor antagonist, anakinra, prevents myocardial dysfunction in a mouse model of Kawasaki disease vasculitis and myocarditis. *Clin Exp Immunol*. 2019 Oct;198(1):101-110. doi: 10.1111/cei.13314.
17. Guimarães D, Pissarra R, Reis-Melo A, Guimarães H. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): A systematic review. *Int J Clin Pract*. 2021 Nov;75(11): e14450. doi: 10.1111/ijcp.14450.
18. Harwood R, Allin B, Jones CE, et.al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Feb;5(2):133-141. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30304-7.
19. ICD-10. Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 U10. <https://mkb-10.com/index.php?pid=23016>. Дата последнего обновления: September 2020. Дата последнего доступа: October 25 2021.
20. Inoue T, Murakami S, Matsumoto K, Matsuda A. Functional benefits of corticosteroid and IVIG combination therapy in a coronary artery endothelial cell model of Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020 Oct 6;18(1):76. doi: 10.1186/s12969-020-00461-6
21. McMurray JC, May JW, Cunningham MW, Jones OY. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), a Post-Viral Myocarditis and Systemic Vasculitis-A Critical Review of Its Pathogenesis and Treatment. *Front Pediatr*. 2020 Dec 16; 8:626182. doi: 10.3389/fped.2020.626182.
22. 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 Jul 1;7(7):69. doi: 10.3390/children7070069.
23. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, et al. Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone Vs Immunoglobulins Alone with Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA*. 2021;325(9):855-864. doi:10.1001/jama.2021.0694
24. Pediatric intensive care society. Increased number of reported cases of novel presentation of multisystem inflammatory disease. <https://dgpi.de/eilmeldung-pics-england-covid-19-multi-system-inflammatory-disease>. Дата последнего обновления: April 27 2020. Дата последнего доступа: October 10 2021.
25. Rowley A.H., Baker S.C., Shulman S.T. et al. Detection of antigen in bronchial epithelium and macrophages in acute Kawasaki disease by use of synthetic antibody. *Infect Diseases*. 2004 Aug 15;190(4):856-65. doi: 10.1086/422648.
26. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C., et al. Hyperinflammatory shock in children during

COVID-19 pandemic. Lancet. 2020; 395(10237): 1607-1608. doi:10.1016/S0140-6736(20)31094-1.

27. Rajasekaran S, Kruse K, Kovey K, Davis AT, Hassan NE, Ndika AN, Zuiderveen S, Birmingham J. Therapeutic role of anakinra, an interleukin-1 receptor antagonist, in the management of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction/macrophage activating syndrome in critically ill children\*. Pediatr Crit Care Med. 2014 Jun;15(5):401-8. doi: 10.1097/PCC.000000000000078.

28. Vukomanovic V, Krasic S, Prijic S, Ninic S, Popovic S, Petrovic G, Ristic S, Simic R, Cerovic I, Nesic D. Recent Experience: Corticosteroids as a First-line Therapy in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome and COVID-19-related Myocardial Damage. Pediatr Infect Dis J. 2021 Nov

1;40(11): e390-e394. doi: 10.1097/INF.0000000000003260.

29. Waltuch T, Gill P, Zinns LE, Whitney R, Tokarski J, Tsung JW, Sanders JE. Features of COVID-19 post-infectious cytokine release syndrome in children presenting to the emergency department. Am J Emerg Med. 2020 Oct;38(10): 2246.e3-2246.e6. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.058.

30. WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. [www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19](http://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19). Дата последнего обновления: May 15 2020. Дата последнего доступа: October 25 2021.